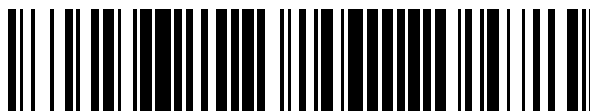


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 197**

51 Int. Cl.:  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 417/08** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 277/64** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/428** (2006.01)  
**A61K 51/04** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06814914 .5**  
96 Fecha de presentación: **19.09.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1926729**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2008**

54 Título: **Derivados de benzo tiazol ciclobutil amina y su uso como ligandos de receptores de Histamina-3**

30 Prioridad:  
**22.09.2005 US 719516 P**  
**08.09.2006 US 518132**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.04.2012**

73 Titular/es:  
**ABBOTT LABORATORIES**  
**Dept. 377, Bldg AP6A-1 100 Abbott Park Road**  
**Abbott Park, IL 60064-6008, US**

72 Inventor/es:  
**COWART, Marlon, D.;**  
**SUN, Minghua;**  
**ZHAO, Chen y**  
**ZHENG, Guo Zhu**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

ES 2 378 197 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 benzo tiazol ciclobutil amina y su uso como ligandos de receptores de Histamina-3

5 **Campo Técnico**

La invención se refiere a compuestos de benzotiazol ciclobutilamina, composiciones que comprenden tales compuestos, métodos para elaborar los compuestos, y métodos para el tratamiento de afecciones y trastornos utilizando tales compuestos y composiciones.

10

**Descripción de la Tecnología Relacionada**

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

15

En primer lugar los receptores de histamina-3 ( $H_3$ ) se caracterizaron, farmacológicamente en las terminales nerviosas histaminérgicas (Nature, 302:832-837 (1983)), donde regulan la liberación de neurotransmisores en órganos del sistema nervioso central y periférico, particularmente en los pulmones, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal. Se cree que los receptores  $H_3$  están dispuestos presinápticamente sobre las terminales nerviosas histaminérgicas, y también sobre neuronas que poseen otra actividad, tal como actividad adrenérgica, colinérgica, serotoninérgica, y dopaminérgica. La existencia de receptores  $H_3$  ha sido confirmada por el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos del receptor  $H_3$  ((Nature, 327:117-123 (1987); Leurs y Timmerman, ed. "The History of  $H_3$  Receptor: a Target for New Drugs," Elsevier (1998)).

20

25

La actividad en los receptores  $H_3$  se puede modificar o regular mediante la administración de ligandos del receptor  $H_3$ . Los ligandos pueden demostrar actividad antagonónica, agonística inversa, agonística, o agonística parcial. Por ejemplo, los receptores  $H_3$  han sido vinculados a afecciones y trastornos relacionados con la memoria y los procesos cognitivos, los procesos neurológicos, la función cardiovascular, y la regulación del azúcar en sangre, entre otras actividades sistémicas. El documento US 2004/224952 A1 describe aminas bicíclicas fusionadas sustituidas para el tratamiento de afecciones o trastornos relacionados con la actividad del receptor de histamina-3. Si bien existen varias clases de compuestos que demuestran actividad moduladora del receptor  $H_3$ , podría ser beneficioso proporcionar compuestos adicionales que demuestren actividad en los receptores  $H_3$  que podrían incorporarse a composiciones farmacéuticas útiles para métodos terapéuticos.

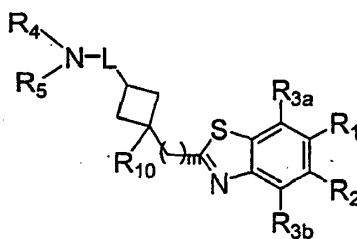
30

35

**Compendio de la Invención**

La invención se refiere a benzotiazol ciclobutilaminas y, más concretamente, derivados de benzotiazol ciclobutilamina que tienen un compuesto de fórmula (I):

40



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o formas radiomarcadas, donde:

45

$m$  es 0 o 1;

uno de  $R_1$  y  $R_2$  es hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenoilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidróxido, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, -RARE,  $(NR_A R_B)$ carbonilo,  $-SO_2N(R_{14a})(R_{14b})$ ,  $N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$ , un grupo de fórmula  $-L_2-R_6$ , o un grupo de fórmula  $-L_{3a}-R_{6a}-L_{3b}-R_{6b}$ ;

50

el otro de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona entre hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, fluoroalcoxi, alquiltio,  $-SO_2N(R_{14a})(R_{14b})$ , y  $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$ ;

R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, fluoroalcoxi, alquiltio, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>14a</sub>)(R<sub>14b</sub>), y -N(R<sub>14a</sub>)SO<sub>2</sub>(R<sub>14b</sub>);

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, y cicloalquilo; o R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados forman un anillo aromático;

R<sub>6</sub> se selecciona entre arilo, heterociclo, y heterocicloalquilo;

R<sub>6a</sub> se selecciona entre arilo y heterociclo;

R<sub>6b</sub> se selecciona entre arilo y heterociclo;

L es un enlace o alquileo;

L<sub>2</sub> se selecciona entre un enlace, -O-, alquileo, -C(=O)-, -S-, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>14a</sub>)-, -N(R<sub>14a</sub>)SO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sub>14a</sub>)-, -N(R<sub>14a</sub>)C(O)-, y -N(R<sub>15</sub>)-;

L<sub>3a</sub> y L<sub>3b</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace, -O-, alquileo, -C(=O)-, -S-, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>14a</sub>)-, -N(R<sub>14a</sub>)SO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sub>14a</sub>)-, -N(R<sub>14a</sub>)C(O)F, y -N(R<sub>15</sub>)-;

R<sub>10</sub> se selecciona entre hidrógeno, ciano, fluoro, hidroxilo, y alquilo;

R<sub>14a</sub> y R<sub>14b</sub> se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición entre hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo;

R<sub>15</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxicarbonilo y (R<sub>14a</sub>)(R<sub>14b</sub>)NC(O)-; y

R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, acilo, haloalquilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, y formilo.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención. Tales composiciones se pueden administrar típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos relacionados con la actividad del receptor H<sub>3</sub>.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para modular selectivamente la actividad del receptor H<sub>3</sub>. El método es útil para tratar, o prevenir afecciones y trastornos relacionados con la modulación del receptor H<sub>3</sub> en mamíferos. Más concretamente, el método es útil para tratar o prevenir afecciones y trastornos relacionados con la memoria y los procesos cognitivos, los procesos neurológicos, la función cardiovascular, y el peso corporal. Por lo tanto, los compuestos y composiciones de la invención son útiles como medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades moduladas por el receptor H<sub>3</sub>.

Otro aspecto más de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas radiomarcadas útiles como radioligandos. Las formas radiomarcadas de los compuestos de fórmula (I) pueden proporcionarse como composiciones de la invención y administrarse de acuerdo con un método descrito en la presente memoria, típicamente para evaluar o diagnosticar afecciones y trastornos relacionados con la actividad del receptor H<sub>3</sub>, por ejemplo en la toma de imágenes médicas. Más concretamente, los isótopos que emiten positrones de los compuestos de la invención se pueden utilizar para tomar imágenes médicas en PET (tomografía de emisión de positrones), donde se puede determinar la localización de los receptores de histamina H<sub>3</sub>, y el grado en el que estos receptores están ocupados por ligandos. En este uso, los compuestos de la invención poseen al menos un átomo de un isótopo emisor de positrones seleccionado entre <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O, y <sup>13</sup>N. Los compuestos de la invención pueden incorporar también isótopos que son útiles para la formación de imágenes mediante SPECT, por ejemplo <sup>123</sup>I.

También se contemplan los procedimientos para la elaboración de compuestos de la invención.

Los compuestos, las composiciones que comprenden los compuestos, los métodos para elaborar los compuestos, los métodos para el tratamiento o la prevención de afecciones y trastornos mediante la administración de los compuestos, las formas radiomarcadas de los compuestos, y las composiciones que contienen las formas radiomarcadas de los compuestos se describen adicionalmente en la presente memoria.

## Descripción Detallada de la Invención

### Definición de Términos

Se pretende que ciertos términos utilizados en la memoria descriptiva hagan referencia a las siguientes definiciones, como se detalla más abajo.

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

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

El término "alquenilo" según se utiliza en la presente memoria significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos, y preferiblemente 2, 3, 4, 5, o 6 carbonos, y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

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

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

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

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

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

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

El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, y preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 carbonos. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-etilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo. Cada uno de los átomos de carbono del grupo alquilo está sustituido con hidrógeno o con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados entre acilo, aciloxi, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, alquiltio,  $-NR_A R_B$ ,  $(NR_A R_B)$ carbonilo, y  $(NR_A R_B)$ sulfonilo.

El término "alquilenilo" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilenilo incluyen, pero no están limitados a,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ , y  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ .

El término "alquilamino" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo NH. Los ejemplos representativos de alquilamino incluyen, pero no están limitados a, metilamino, etilamino, isopropilamino, y butilamino.

El término "alquilcarbonilo" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no están limitados a, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-propilcarbonilo, y similares.

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

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

5 El término "alquinilo" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y preferiblemente 2, 3, 4, o 5 carbonos, y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no están limitados a, acetileno, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

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

15 El término "amino" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo  $-NH_2$ .

El término "arilo," según se utiliza en la presente memoria, significa fenilo, un arilo bicíclico, o un arilo tricíclico. El arilo bicíclico está anclado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido en el arilo bicíclico. Los ejemplos representativos del arilo bicíclico incluyen, pero no están limitados a, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. El arilo tricíclico es un sistema anular arílico tricíclico tal como antraceno o fenantreno, un arilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo, un arilo bicíclico fusionado a un cicloalqueno, o un arilo bicíclico fusionado a un fenilo. El arilo tricíclico está anclado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono contenido en el arilo tricíclico. Los ejemplos representativos del anillo de arilo tricíclico incluyen, pero no están limitados a, antraceno, fenantreno, azuleno, dihidroantraceno, fluoreno, y tetrahydrofenantreno.

Los átomos de carbono de los grupos arilo de esta invención están sustituidos con hidrógeno o están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoximino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio,  $-NR_A R_B$ ,  $(NR_A R_B)$ carbonilo,  $-SO_2 N(R_{14a}) (R_{14b})$ , y  $N(R_{14a}) SO_2 (R_{14b})$ . Cuando el grupo arilo es un grupo fenilo, el número de sustituyentes es 0, 1, 2, 3, 4, o 5. Cuando el grupo arilo es un arilo bicíclico, el número de sustituyentes es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9. Cuando el grupo arilo es un arilo tricíclico, el número de sustituyentes es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9.

35 El término "arilalquilo" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo arilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

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

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

45 El término "ciano" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo  $-CN$ , anclado al radical molecular de origen a través del carbono.

50 El término "cianofenilo" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo  $-CN$  anclado al radical molecular de origen a través de un grupo fenilo, incluyendo, pero no limitado a, 4-cianofenilo, 3-cianofenilo, y 2-cianofenilo.

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

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

60 El término "cicloalquilcarbonilo" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo cicloalquilo, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se ha

definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo; y cicloheptilcarbonilo.

5 El término "dialquilamino" según se utiliza en la presente memoria significa dos grupos alquilo independientes, como se ha definido en la presente memoria, anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos de dialquilamino incluyen, pero no están limitados a, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, y butilmetilamino.

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

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

20 El término "fluoroalcoxi" según se utiliza en la presente memoria significa al menos un grupo flúor, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de fluoroalcoxi incluyen, pero no están limitados a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, heptafluoropropiloxi, y 2,2,2-trifluoroetoxi.

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

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

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

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

40 El término "heterociclo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a grupos cíclicos aromáticos o no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo. Los ejemplos de los heterociclos aromáticos son, por ejemplo, grupos heteroarilo como se define adicionalmente más abajo. Los heterociclos no aromáticos son grupos cíclicos no aromáticos que contienen al menos un heteroátomo; los ejemplos de los grupos heterocíclicos no aromáticos o heterociclos no aromáticos se definen adicionalmente más abajo. Los anillos heterocíclicos se conectan al radical molecular de origen a través de un átomo de carbono, o alternativamente en el caso de los anillo heterocíclicos que contienen un átomo de nitrógeno bivalente que tiene un sitio libre para el anclaje, el anillo heterocíclico puede conectarse al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. Adicionalmente, los heterociclos pueden estar presentes en forma de tautómeros.

45 El término "heteroarilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un anillo aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o uno de sus tautómeros. Tales anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos como se describe adicionalmente en la presente memoria. Los anillos heteroarílicos se conectan al radical molecular del origen, o a L<sub>2</sub>, L<sub>3a</sub>, o L<sub>3b</sub>, donde L<sub>2</sub>, L<sub>3a</sub>, o L<sub>3b</sub> se definen en la fórmula (I), a través de un átomo de carbono o nitrógeno.

50 Los términos "heteroarilo monocíclico" o "anillo heteroarílico de 5 o 6 miembros", según se utiliza en la presente memoria, hacen referencia a anillos aromáticos 5 o 6 miembros que contienen 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o uno de sus tautómeros. Los ejemplos de tales anillos incluyen, pero no están limitados a, un anillo en el que un carbono se reemplaza por un átomo de O o S; uno, dos, o tres átomos de N están dispuestos de una manera adecuada para proporcionar un anillo aromático; o un anillo en el que dos átomos de carbono en el anillo se reemplazan por un átomo de O o S y un átomo de N. Tales anillos pueden incluir, pero no están limitados a, un anillo aromático de seis miembros donde de uno a cuatro átomos de carbono anulares se reemplazan por átomos de nitrógeno, anillos de cinco miembros que contienen un azufre, oxígeno, o nitrógeno en el anillo; anillos de cinco miembros que contienen de uno a cuatro átomos de nitrógeno; y anillos de cinco miembros que contienen un oxígeno o azufre y uno a tres átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de los anillos heteroarílicos de 5 a 6 miembros incluyen, pero no están limitados a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolonilo, tiadiazinonilo, oxadiazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, triazolilo, piridazinonilo, piridonilo, y pirimidinonilo.

El término "heteroarilo bicíclico" o "anillo heteroarílico bicíclico de 8 a 12 miembros", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un anillo bicíclico aromático de 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que contiene al menos 3 enlaces dobles, y donde los átomos del anillo incluyen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los ejemplos representativos de los anillos heteroarílicos bicíclicos incluyen indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, 1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on-ilo, y pirrolopirimidinilo.

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

Los términos "anillo heterocíclico no aromático" y "heterociclo no aromático", según se utilizan en la presente memoria, hacen referencia a un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene al menos un átomo de carbono saturado, y también contiene uno, dos, tres, cuatro, o cinco heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los anillos de cuatro y cinco miembros pueden tener cero o un enlace doble. Los anillos de seis miembros anillos pueden tener cero, uno, o dos enlaces dobles. Los anillos de siete y ocho miembros pueden tener cero, uno, dos, o tres enlaces dobles. Los grupos heterocíclicos no aromáticos se pueden anclar a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Los grupos heterocíclicos no aromáticos pueden estar presentes en forma tautomérica. Los ejemplos representativos de los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, pero no están limitados a, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, y tiomorfolinilo. Los ejemplos representativos de los heterociclos no aromáticos que contienen nitrógeno, pero no están limitados a, dioxanilo, ditianilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y [1,3]dioxolanilo.

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

Los ejemplos adicionales de los heterociclos incluyen, pero no están limitados a, isoindolino-1,3-diona, (Z)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(4H)-ona, pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, piridin-4(1H)-ona, imidazolidin-2-ona, 1H-imidazol-2(3H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, tetrahidropiridin-2(1H)-ona, y 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

El término "heterocicloalquilo" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo heterocíclico, como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de heterocicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-tienilmetilo, 2-tieniletilo, 2-furiletilo, y 2-furilmetilo.

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

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

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

de bencilo, o carbonato de dimetilo. También se pueden anclar un grupo protector a un grupo hidroxilo mediante reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con un ácido y un alquilacetil.

El término "imino" como se ha definido en la presente memoria significa un grupo  $-C(=NH)-$ .

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

El término " $(NR_A R_B)$ alquilo" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo  $-NR_A R_B$ , como se ha definido en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se ha definido en la presente memoria.  $R_A$  y  $R_B$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, acilo, cicloalquilo, y formilo. Los ejemplos representativos de  $(NR_A R_B)$ alquilo incluyen, pero no están limitados a, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(amino)etilo, 2-(etilmetilamino)etilo, y similares.

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

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

El término " $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$ " según se utiliza en la presente memoria significa un grupo amino anclado al radical de origen al que está anclado adicionalmente con un grupo  $R_{14a}$  como se ha definido en la presente memoria, y un grupo  $SO_2$  al que está anclado un grupo  $(R_{14b})$  como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos de  $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$  incluyen, pero no están limitados a, N-metilmetanosulfonamida.

El término " $-SO_2N(R_{14a})(R_{14b})$ " según se utiliza en la presente memoria significa un grupo  $N(R_{14a})(R_{14b})$  anclado a un grupo  $SO_2$ , anclado al radical de origen a través del sulfonilo. Los ejemplos representativos de  $-SO_2N(R_{14a})(R_{14b})$  incluyen, pero no están limitados a (dimetilamino)sulfonilo y N-ciclohexil-N-metilsulfonilo.

El término "nitro" según se utiliza en la presente memoria significa un grupo  $-NO_2$ .

El término "grupo protector de nitrógeno" según se utiliza en la presente memoria significa los grupos destinados a proteger un átomo de nitrógeno de reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno comprenden carbamatos, amidas, derivados de N-bencilo, y derivados de imina. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoilo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, pivaloilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), terc-butilacetilo, trifluoroacetilo, y trifenilmetilo (trítalo). Los grupos protectores de nitrógeno se anclan a grupos amino primarios o secundarios haciendo reaccionar el compuesto que contiene el grupo amino con una base, tal como trietilamina, y un reactivo seleccionado entre un haluro de alquilo, un triflato de alquilo, un anhídrido de dialquilo, por ejemplo como se representa mediante un anhídrido de alquilo  $(alquil-OC=O)_2O$ , un anhídrido de diarilo, por ejemplo como se representa mediante  $(aril-OC=O)_2O$ , un haluro de acilo, un cloroformiato de alquilo, o un haluro de alquilsulfonilo, un haluro de arilsulfonilo, o halo-CON(alquil)<sub>2</sub>, por ejemplo cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, bromuro de bencilo, cloruro de benciloxicarbonilo, fluoruro de formilo, cloruro de fenilsulfonilo, cloruro de pivaloilo,  $(terc-butyl-O-C=O)_2O$ , anhídrido trifluoroacético, y cloruro de trifenilmetilo.

El término "oxo" según se utiliza en la presente memoria significa  $(=O)$ .

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

Según se utiliza en la presente memoria, el término "antagonista" abarca y describe compuestos que evitan la activación del receptor por un agonista del receptor  $H_3$  solo, tal como la histamina, y también abarca compuestos conocidos como "agonistas inversos". Los agonistas inversos son compuestos que no solo evitan la activación del receptor por un agonista del receptor  $H_3$ , tal como la histamina, sino que también inhiben intrínsecamente la actividad del receptor  $H_3$ .

Según se utiliza en la presente memoria, el término "radiomarca" hace referencia a un compuesto de la invención en el que al menos uno de los átomos es un átomo radioactivo o isótopo radioactivo, donde el átomo o isótopo radioactivo emite espontáneamente rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo partículas alfa o partículas beta, o positrones. Los ejemplos de tales átomos radioactivos incluyen, pero no están limitados a,  $^3H$  (tritio),  $^{14}C$ ,  $^{11}C$ ,  $^{15}O$ ,  $^{18}F$ ,  $^{35}S$ ,  $^{123}I$ , y  $^{125}I$ .



**Compuestos la Invención**

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

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

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

10 Uno de  $R_1$  y  $R_2$  en un compuesto de fórmula (I) es hidrógeno, acilo, aciloxi, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquino, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, -NEARS,  $(NR_A R_B)$ carbonilo,  $-N(R_A)$ alquilsulfonilo,  $(NR_{14a} R_{14b})$ sulfonilo, o un grupo de fórmula  $-L_2-R_6$  o  $-L_{3a}-R_{6a}-L_{ab}-R_{6b}$ . El otro grupo representado por  $R_1$  o  $R_2$  es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, fluoroalcoxi, alquiltio,  $SO_2N(R_{14a})(R_{14b})$ , o  $N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$ , donde  $R_{14a}$  y  $R_{14b}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, y más preferiblemente son hidrógeno o alquilo, particularmente metilo. Cuando  $R_1$  o  $R_2$  no es  $-L_2-R_6$  o  $-L_{3a}-R_{6a}-L_{3b}-R_{6b}$ , el grupo preferido es hidrógeno.

15 Preferiblemente,  $R_1$  es  $-L_2-R_6$  o  $-L_{3a}-R_{6a}-L_{3b}-R_{6b}$  y  $R_2$  es hidrógeno, ciano, halógeno, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, y fluoroalcoxi. Más preferiblemente,  $R_1$  es  $-L_2-R_6$ .

20  $L_2$  se selecciona entre un enlace, -O-, alquileo,  $-C(=O)-$ , -S-,  $-SO_2N(R_{14a})-$ ,  $-N(R_{14a})SO_2-$ ,  $-C(O)N(R_{14a})-$ ,  $-N(R_{14a})C(O)-$ , y  $-N(R_{15})-$ . Preferiblemente,  $L_2$  es un enlace.

25 Preferiblemente,  $R_6$  es a heterociclo. Los ejemplos de los heterociclos adecuados para  $R_6$  incluyen, pero no están limitados a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolonilo, tiadiazinonilo, oxadiazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, triazolilo, piridazinonilo, piridonilo, pirimidinonilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, 1',5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on-ilo, pirrolopirimidinilo, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y [1,3]dioxolanilo.

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

35  $L_{3a}$  y  $L_{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente entre un enlace, -O-, alquileo,  $-C(=O)-$ , -S-,  $-SO_2N(R_{14a})-$ ,  $-N(R_{14a})SO_2-$ ,  $-C(O)N(R_{14a})-$ ,  $-N(R_{14a})C(O)-$ , y  $-N(R_{15})-$ . Preferiblemente,  $L_{3a}$  es un enlace. También se prefiere que  $L_{3b}$  sea un enlace.

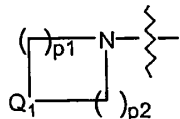
40 Un grupo arilo preferido en  $R_{6a}$  es cianofenilo. Preferiblemente,  $R_{6a}$  es un heterociclo. Los ejemplos de los heterociclos adecuados para  $R_{6a}$  incluyen, pero no están limitados a pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, piridazinonilo, piridonilo, pirimidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo y quinolinilo. Los heterociclos más preferidos para  $R_{6a}$  son pirazolilo, pirimidinilo, pirimidinonilo, piridinilo, piridazinonilo, y quinolinilo donde cada anillo está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados entre metoxi y metilo.

45 Un grupo arilo preferido en  $R_{6b}$  es cianofenilo. Preferiblemente,  $R_{6b}$  es un heterociclo. Los ejemplos de los heterociclos adecuados para  $R_{6b}$  incluyen, pero no están limitados a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolonilo, tiadiazinonilo, oxadiazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, triazolilo, piridazinonilo, piridonilo, pirimidinonilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, pirrolopirimidinilo, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y [1,3]dioxolanilo. Los heterociclos más preferidos para  $R_{6b}$  son pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, piridazinonilo, piridonilo, pirimidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo y quinolinilo, donde cada anillo está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados entre metoxi y metilo.

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

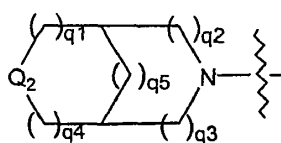
En una realización, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, o cicloalquilo. En esta realización, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son preferiblemente alquilo o hidroxialquilo, y más concretamente metilo, etilo, propilo, y hidroxietilo. No se necesita que los grupos seleccionados para R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> sean los mismos.

- 5 Alternativamente, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados forman un anillo aromático. La forma de anillo no aromático puede ser cualquier anillo no aromático que contenga. Los ejemplos de los anillos no aromáticos adecuados para la realización en la que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman juntos para formar un anillo incluyen, pero no están limitados a, anillos no aromáticos que tienen las formulas:



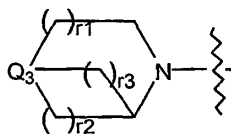
(a) ;

10



(b) ; ;

y



(c) ;

15

Q<sub>1</sub> es O, S, -N(R<sub>20</sub>)-, o C;

Q<sub>2</sub> es -N(R<sub>20</sub>)- o C;

Q<sub>3</sub> es N o C;

R<sub>20</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilcarbonilo;

p1 y p2 son cada uno independientemente 1, 2 o 3;

20

q1, q2, q3, q4, y q5 son cada uno independientemente 0, 1, o 2; y

r1, r2 y r3 son cada uno independientemente 1 o 2;

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

25

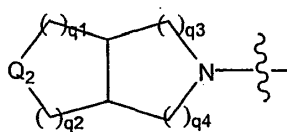
Los grupos preferidos para formar el anillo de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen la fórmula (a) o (b). Más concretamente, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados para formar azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, y hexahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, donde cada grupo está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxialquilo, hidroxilo, fluoro y fluoroalquilo.

30

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

35

Un anillo preferido de fórmula (b) es



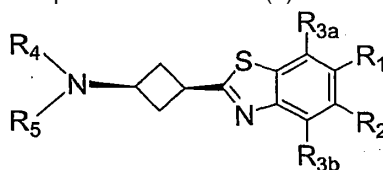
(d) ;

Q<sub>2</sub> es -N(R<sub>20</sub>)-;

donde q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub>, q<sub>3</sub>, y q<sub>4</sub> son cada uno 1; y R<sub>20</sub> es hidrógeno o alquilo. En otra realización q<sub>1</sub> es 0, q<sub>2</sub> es 2 y q<sub>3</sub> y q<sub>4</sub> son cada uno 1.

5

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

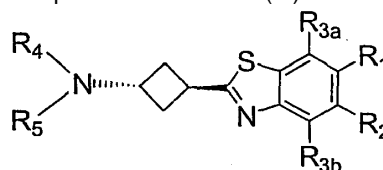


(II)

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> se describen como para los compuestos de fórmula (I). En una realización, R<sub>1</sub> es -L<sub>2</sub>-R<sub>6</sub>, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> son ambos hidrógeno, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados juntos forman un anillo aromático. En otra realización, R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es -L<sub>2</sub>-R<sub>6</sub>, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> son ambos hidrógeno, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados juntos forman un anillo aromático.

10

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



(III)

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> se describen como para los compuestos de fórmula (I). En una realización, R<sub>1</sub> es -L<sub>2</sub>-R<sub>6</sub>, R<sub>2</sub> es hidrógeno, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> son ambos hidrógeno, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados juntos forman un anillo aromático. En otra realización, R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>2</sub> es -L<sub>2</sub>-R<sub>6</sub>, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> son ambos hidrógeno, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados juntos forman un anillo aromático.

15

Los grupos adecuados para cada posición en los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub>, y el número entero representado por m, en todas las realizaciones, cada uno se puede determinar independientemente de las sustituciones en otras posiciones del compuesto. Se contempla que un grupo preferido representado por una variable, por ejemplo R<sub>1</sub> es -L<sub>2</sub>-R<sub>6</sub> donde L<sub>2</sub> se define como para R<sub>1</sub> y R<sub>6</sub> es heterociclo, se pueda incorporar a los compuestos de fórmula (I) con un grupo preferido para otra variable, por ejemplo donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es un grupo de fórmula (d) como se ha descrito previamente para R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

20

25

Una realización contemplada como parte de la invención incluye, pero no está limitada a, compuestos de fórmula (I) donde m es 0; L es un enlace; L<sub>2</sub> es un enlace, -O-, alquileo, -C(=O)-, -S-, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>14a</sub>)-, -N(R<sub>14a</sub>)SO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sub>14a</sub>)-, -N(R<sub>14a</sub>)C(O)-, o -N(R<sub>15</sub>)-, donde R<sub>14a</sub>, R<sub>14b</sub>, y R<sub>15</sub> son los definidos previamente para los compuestos de fórmula (I); y R<sub>6</sub> es heterociclo.

30

Una realización contemplada como parte de la invención incluye, pero no está limitada a, los compuestos de fórmula (I) donde m es 0, L es un enlace, L<sub>2</sub> es un enlace, y R<sub>6</sub> es heterociclo.

Otra realización específica contemplada como parte de la invención incluye, pero no está limitada a, compuestos de fórmula (I) donde m es 0; L<sub>2</sub> es un enlace, -O-, alquileo, -C(=O)-, -S-, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>14a</sub>)-, -N(R<sub>14a</sub>)SO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sub>14a</sub>)-, -N(R<sub>14a</sub>)C(O)-, o -N(R<sub>15</sub>)-, donde R<sub>14a</sub>, R<sub>14b</sub>, y R<sub>15</sub> son los definidos previamente para los compuestos de fórmula (I); R<sub>6</sub> es heterociclo; y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman juntos para formar un anillo aromático de estructura (a), (b), o (c), como se ha descrito previamente para R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

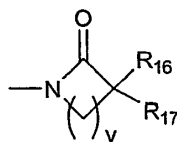
35

40

Otra realización específica contemplada como parte de la invención incluye, pero no está limitada a, compuestos de fórmula (I) donde m es 0, L<sub>2</sub> es un enlace, R<sub>6</sub> es heterociclo, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman juntos para formar un anillo aromático de estructura (a), (b), o (c), como se ha descrito previamente para R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

Otra realización específica contemplada como parte de la invención incluye, pero no está limitada a, compuestos de fórmula (I) donde m es 0, L es un enlace, R<sub>6</sub> es heterociclo, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> se toman juntos para formar un anillo aromático de estructura (a), (c), o (d), como se ha descrito previamente para R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>.

- 5 Otra realización de los compuestos preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es L<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, L<sub>2</sub> es un enlace, y R<sub>6</sub> es una estructura de fórmula:



(e)

- 10 donde R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, arilo, y heteroarilo; o R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> tomados junto con el átomo de carbono al que están anclados forma un anillo de 3 a 7 miembros; v es 1, 2, 3, 4, 5, o 6; y todas las demás variables se definen como para los compuestos de fórmula (I).

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, pero no están limitadas a, los compuestos de fórmula (I), como se ha definido, por ejemplo:

- 15 Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 20 Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-piridin-4-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-piridin-3-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-3-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)quinolina;  
 Trans-6-(6-fluoropiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 25 Trans-4-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)benzonitrilo;  
 Trans-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 30 Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-3-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)quinolina;  
 Cis-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Cis-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Cis-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 35 Cis-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Cis-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-6-metil-2-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-5-metil-1-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;  
 40 Trans-3-metil-1-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;  
 Trans-2-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-6-metil-2-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-5-metil-1-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;  
 Trans-3-metil-1-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;  
 45 Cis-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Cis-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Cis-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol  
 Cis-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Cis-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 50 Cis-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Cis-{(2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol;  
 Cis-{(2S)-1-[3-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol;  
 Cis-2-{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Cis-2-{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;  
 55 Cis-2-{3-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Cis-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina;  
 Cis-{1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol;  
 Trans-{1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol;

Trans-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 5 Trans-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 Cis-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-6-metil-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-3-metil-1-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona;  
 Trans-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 10 Trans-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina;  
 Trans-N-isopropil-N-{3-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-metilamina;  
 Trans-N-isopropil-N-{3-[6-(6-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-metilamina;  
 Trans-N-{3-[6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-isopropil-N-metilamina;  
 15 Trans-2-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-2-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)-6-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-1-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona;  
 Trans-1-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)-5-metilpiridin-2(1H)-ona;  
 Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 20 Trans-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 25 Trans-2-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-6-metil-2-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-y]piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-5-metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1 H)-ona;  
 Trans-3-metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona;  
 Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 30 Trans-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-{3-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-((2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il)metanol;  
 Trans-((2S)-1-{3-[6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}pirrolidin-2-il)metanol;  
 Trans-2-[3-(2-metilpiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 35 Trans-2-(3-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol;  
 Trans- (3R)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-3-ol;  
 40 Trans-N-etil-N-propil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina;  
 Trans-Dietil-[3-(6-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-amina;  
 Trans-Dietil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-amina;  
 Trans-{3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-metilpropil-amina;  
 Trans-{3-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-metilpropil-amina;  
 45 Trans-Metil-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-propil-amina;  
 Trans-2-(Etil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-amino)-etanol;  
 Trans-2-((3-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil)-etilamino)-etanol;  
 6-Pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-benzotiazol;  
 Trans-5-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;  
 50 Trans-5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;  
 Trans-6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;  
 Trans-2-[3-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-ciclobutil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol;  
 55 Trans-2-(3-azetidin-1-ilciclobutil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol;  
 Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-acetamida;  
 60 Cis-2-Cloro-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-acetamida;  
 Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-propionamida;  
 Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-isobutiramida;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-ciclopropanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-ciclobutanocarboxílico;

[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-ciclopentanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]amiduro de ácido cis-ciclohexanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-furan-2-carboxílico;  
 5 Cis-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-benzamida;  
 Cis-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-bencenosulfonamida;  
 [2-(3-piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-tiofeno-2-sulfónico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-tiofeno-2-carboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-tiofeno-2-carboxílico;  
 Éster isobutílico de ácido cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-carbámico;  
 10 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-morfolino-4-carboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-pirazino-2-carboxílico;  
 Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-2-tiofen-3-il-acetamida;  
 Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-3-tiofen-2-il-propionamida;  
 15 Cis-3-Furan-2-il-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-propionamida;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-pirimidino-5-carboxílico;  
 Trans-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-benzamida;  
 Trans-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-propionamida;  
 Trans-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-isobutiramida;  
 Éster isobutílico de ácido trans-[2-(3-piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-carbámico;  
 20 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclopropanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclobutanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclopentanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclohexanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-furan-2-carboxílico;  
 25 2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]amiduro de ácido trans-morfolino-4-carboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-pirimidino-5-carboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-pirazino-2-carboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-pirimidin-5-il-amina racémica;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-pirimidin-2-il-amina racémica;  
 30 (5-bromo-pirimidin-2-il)-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amina racémica;  
 (5-metil-piridin-2-il)-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amina racémica;  
 6-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-ilamino]-nicotinonitrilo racémico;  
 6-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-ilamino]-nicotinonitrilo racémico;  
 2-{*Trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-azetidín-2-ona;  
 35 2-{*Trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-pirrolidin-2-ona;  
 2-{*Trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-piperidin-2-ona;  
 2-{*Trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-homopirrolidin-2-ona;  
 2-{*Trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;  
*N*-Isopropil-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;  
 40 *N*-ciclopropil-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;  
*N*-fenil-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;  
*N*-tiazol-2-il-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;  
*N*-bencil-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;  
*N*-bencil-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;  
 45 *N*,*N*-dimetil-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida;  
 (Pirrolidin-1-il)-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-metanona;  
 2-[*Trans*-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-3-metil-pirrolidin-2-ona;  
 2-[*Trans*-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-oxazolidin-2-ona; y  
 2-[*Trans*-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-3-metilimidazolidin-2-ona;  
 50 *Trans*-6-bromo-2-{3-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
*Trans*-6-bromo-2-{3-[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
*Cis* 6-bromo-2-{3-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
*Cis*-6-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 55 *Cis*-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol;  
*Cis*-{(2*S*)-1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol;  
 (3*aR*,6*aR*)-5-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de *cis*-  
 terc-butilo;  
*Cis*-6-bromo-2-{3-[(2*R*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 60 *Cis*-*N*-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]-*N*-isopropil-*N*-metilamina;  
*Cis*-{1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol;  
*Trans*-{1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol;  
*Trans*-6-bromo-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
*Trans*-*N*-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]-*N*-isopropil-*N*-metilamina;

Trans-2-(3-azetidín-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-bromo-2-(3-pirrolidín-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-azepán-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-bromo-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 5 Trans-6-bromo-2-{3-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidín-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-((2S)-1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidín-2-il)metanol;  
 Trans-6-bromo-2-[3-(2-metilpiperidín-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol;  
 Trans-5-[3-(6-Bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;  
 Trans-6-bromo-2-[3-(4-fluoropiperidín-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol;  
 10 Trans- [3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-dietil-amina;  
 Trans- [3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-metil-propil-amina;  
 Trans-2-{[3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-etil-amino}-etanol;  
 6-Bromo-2-(3-pirrolidín-1-ilmetil-ciclobutil)-benzotiazol y  
 Trans-5-Cloro-2-[3-(2-metil-pirrolidín-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol.

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

Trans-2-(3-piperidín-1-ilciclobutil)-6-pirimidín-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-Dietil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidín-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-amina;  
 20 Trans-2-(Etil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidín-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-amino)-etanol;  
 Trans-2-[2-(3-piperidín-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona; y  
 Cis-2-[2-(3-piperidín-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona.

25 Los nombres de los compuestos se asignan mediante la utilización del programa de nomenclatura AUTONOM, que es proporcionado por MDL Información Systems GmbH (conocida anteriormente como Beilstein Informationssysteme) de Frankfurt, Alemania, y es parte del conjunto de programas CHEMDRAW® ULTRA v. 6.0.2.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de estereoisómeros donde, están presentes centros  
 30 asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes  
 alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" utilizados en la presente memoria son las  
 configuraciones definidas en la 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  
 estos están incluidos específicamente dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen  
 35 enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de  
 los compuestos de la invención se pueden preparar sintéticamente a partir de materias de partida asequibles  
 comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o mediante preparación de mezclas racémicas seguido  
 de resolución bien conocida por los expertos normales en la técnica. Estos métodos de resolución son ilustrados  
 mediante (1) el anclaje de una mezcla de enantiómeros a un agente auxiliar quiral, separación de la mezcla de  
 40 diastereómeros resultante por medio de recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto  
 ópticamente puro del agente auxiliar como describen Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, en "Vogel's Textbook of  
 Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2)  
 separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos sobre columnas cromatográficas quirales o (3) métodos de  
 recristalización fraccionada.

45 Los compuestos la invención pueden existir en forma de isómeros cis o trans, donde los sustituyentes sobre un anillo  
 se pueden anclar de manera tal que estén sobre el mismo lado del anillo (cis) con respecto a los otros, o en lados  
 opuestos del anillo con respecto a los otros (trans). Por ejemplo, los ciclobutanos pueden estar presentes en  
 configuración cis o trans, y pueden estar presentes en forma de un solo isómero o de una mezcla de isómeros cis y  
 trans. Los isómeros cis o trans individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar sintéticamente a  
 50 partir de sustancias de partida asequibles comercialmente utilizando transformaciones orgánicas selectivas, o  
 preparar en una forma isomérica sencilla mediante purificación de mezclas de isómeros cis y trans. Tales métodos  
 son bien conocidos por los expertos normales en la técnica, y pueden incluir separación de isómeros mediante  
 recristalización o cromatografía.

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

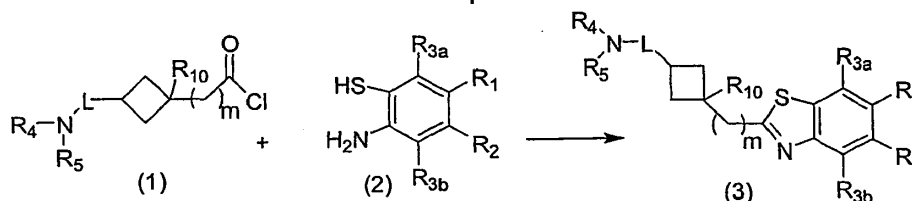
## 60 Métodos para la Preparación de los Compuestos la Invención

Los compuestos de la invención se pueden entender mejor con respecto a los siguientes esquemas y métodos sintéticos que ilustran un medio por medio del cual se pueden preparar los compuestos.

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos siguientes son: BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; Boc para butiloxicarbonilo; EtOAc para acetato de etilo; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; IPA para alcohol isopropílico; Me para metilo; MeOH para metanol; Ms para metanosulfonilo; Pd para paladio; tBu para terc-butilo; TEA para trietilamina; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; y Ts para para-toluenosulfonilo; rt para "temperatura ambiente" o temperatura ambiental oscila adecuadamente de 20-30°C. El calentamiento mediante microondas se completó en un aparato de microondas comercial.

5 Los compuestos de esta invención se pueden preparar por medio de una variedad de procedimientos sintéticos. Los procedimientos representativos se muestran en, pero no están limitados a, los Esquemas 1-5.

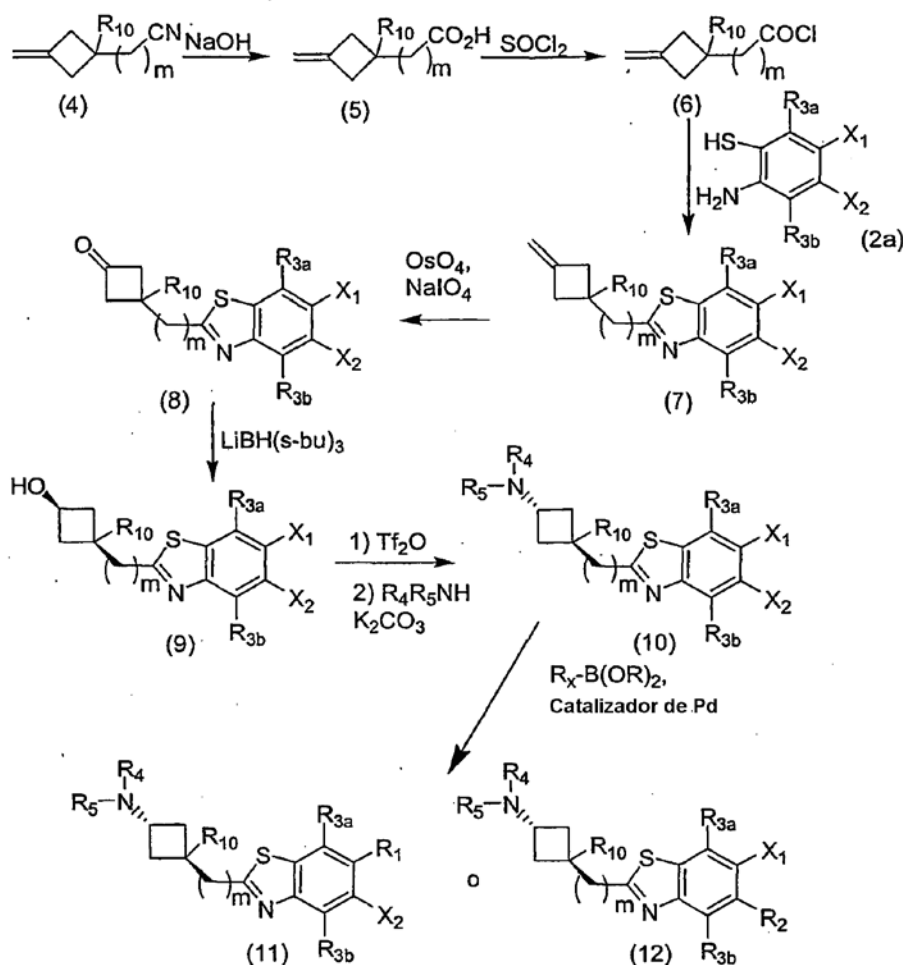
Esquema 1



15 Los compuestos fórmula (3), donde  $m$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3a$ ,  $R_3b$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $L$  se definen como en la fórmula (I), se pueden preparar como se describe en el Esquema 1. Los cloruros de ácido de fórmula (1), adquiridos o preparados utilizando metodologías conocidas por los expertos normales en la técnica, cuando se tratan con los compuestos de fórmula (2) proporcionarán los compuestos de fórmula (3) que son representativos de los compuestos de la presente invención:

20

Esquema 2

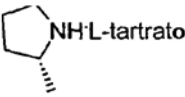
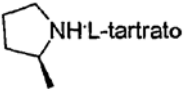
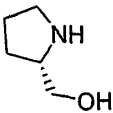
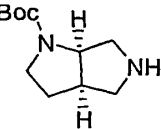




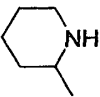
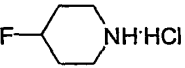


Los compuestos formula (4) que contienen un grupo nitrilo cuando se tratan con hidróxido de sodio en condiciones acuosas proporcionarán los ácidos carboxílicos de formula (5). Los compuestos ácido carboxílico de formula (5) cuando se tratan con cloruro de sulfonilo o cloruro de oxalilo proporcionarán los cloruros de ácido de formula (6). Los compuestos formula (6) experimentan una condensación a los compuestos de benzotiazol de formula (7) cuando se tratan con los compuestos de formula (2a). Los compuestos (2a) se definen como en la fórmula (1) para  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ , y donde al menos un de  $X_1$  y  $X_2$  es cloro, yodo, o bromo, y el otro es hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio,  $-NR_A R_B$ ,  $(NR_A R_B)$ carbonilo,  $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$ ,  $N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$ . Los compuestos de formula (7) cuando se tratan con tetróxido de osmio u osmiato de potasio y peryodato de sodio proporcionarán el compuesto de ciclobutanona de formula (8). La reducción de los compuestos de formula (8) utilizando reactivos de reducción de hidruro tales como, pero no limitados a tri-sec-butilborohidruro de litio (L-Selectruro), en disolventes tales pero no limitados a THF, proporciona los compuestos de formula (9). Los compuestos formula (9) cuando se tratan con anhídrido trifílico, cloruro de mesilo o cloruro de tosilo en presencia de una base tal como pero no limitada a carbonato de potasio, trietilamina, diisopropilamina y similares, seguido de tratamiento con una amina de formula  $R_4 R_5 NH$ , donde  $R_4$  y  $R_5$  se definen como en la fórmula (1), proporcionarán el compuesto de formula (10).

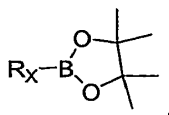
Existen muchas aminas adecuadas y asequibles comercialmente de formula  $R_4 R_5 NH$ , donde  $R_4$  y  $R_5$  se definen como en la fórmula (1). Los ejemplos de tales aminas  $R_4 R_5 NH$  se ilustran, pero no están limitados a, los mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplos de las aminas fácilmente asequibles de formula $R_4 R_5 NH$ .		
Aminas	Estructuras	Fuente Comercial, Número Chemical Abstracts (Núm. CAS), o Referencia de la Literatura
L-tartrato de 2-(R)-metilpirrolidina		Documento WO 2004043458; Y. Pu et al., Organic Process Research & Development, 9(1), 45-50, 2005
L-tartrato de 2-(S)-metilpirrolidina		Kim, Mahn-Joo, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(1):71-76 (1996); Tetrahedron, 37:1861-1869 (1981).
L-pirolinol		Núm. CAS 23356-96-9, Aldrich
éster terc-butílico de ácido hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1-carboxílico		Q. Li, et al., J. Med. Chem.; 39(16), 3070-3088, 1996
2-(R)-metilpiperidina		Clariant Life Science Molecules Sandycroft Deeside Clwyd CH5 2PX Reino Unido
S-(+)-2-fluorometilpirrolidina		Núm. CAS 460748-85-0, preparada de acuerdo con el procedimiento que se describe en: documento WO 2004043458

Ejemplos de las aminas fácilmente asequibles de fórmula $R_4R_5NH$ .		
Aminas	Estructuras	Fuente Comercial, Número Chemical Abstracts (Núm. CAS), o Referencia de la Literatura
2-metilpiperidina		Núm. CAS 109-05-7, Aldrich
hidrocloruro de 4-fluoropiperidina		ABCR GmbH & CO. KG P.O. Box 21 01 35 76151 Karlsruhe Alemania
hidrocloruro de (R)-3-hidroxipiperidina		Núm. CAS 198976-43-1, Aldrich Chemical Company, Inc. 1001 West Saint Paul Avenue Milwaukee, WI 53233 Estados Unidos

La reacción de Suzuki se puede utilizar para convertir compuestos de fórmula (10) que contienen un grupo  $X_1$  esto es I, Br o Cl en los compuestos de fórmula (11). De un modo similar, la reacción de Suzuki convertirá los compuestos de fórmula (10) que contiene un grupo  $X_2$  esto es I, Br o Cl en los compuestos de fórmula (12). La reacción de Suzuki es entre un compuesto halogenado tal como el de fórmula (10) y un ácido borónico o éster de ácido borónico de fórmula  $R_x-B(OR)_2$  donde  $R_x$  es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo, alqueno, o cicloalquilo y R es hidrógeno o alquilo, y se lleva a cabo en presencia de un catalizador metálico tal como, pero no limitado a, diacetato de paladio,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , o  $Pd(PPh_3)_4$ , opcionalmente con un ligando de paladio añadido tal como 2-(diciclohexilfosfina)bifenilo, tri-*t*-Butilfosfina, o tris(2-furil)fosfina y una base tal como, pero no limitada a  $K_3PO_4$  o  $Na_2CO_3$  acuosos o KF. Alternativamente, se pueden utilizar reactivos de pinacol borano tales como, pero no limitados a, los representados mediante la fórmula



en lugar de los ácidos o ésteres borónicos en la reacción de Suzuki. Las referencias que describen la metodología se pueden encontrar a continuación: N. Miyaura et al., Chem. Rev. 95:2457(1995) o referencias citadas en el artículo.

Existen muchos ácidos aril, heteroaril, y heterocíclico- borónicos y ésteres de ácidos borónicos que son asequibles comercialmente o que se pueden preparar como se describe en la literatura científica de química orgánica sintética. Los ejemplos típicos de los reactivos de ácido borónico y éster de ácido borónico para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

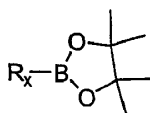
Ejemplos de Reactivos de Ácido Borónico y Éster de Ácido Borónico	
Ácido Borónico o Éster de Ácido Borónico	Fuente Comercial, Número Chemical Abstracts (NÚM. CAS), o Referencia de la Literatura
ácido 2-pirimidinon-5-borónico	NÚM. CAS 373384-19-1

ES 2 378 197 T3

Ejemplos de Reactivos de Ácido Borónico y Éster de Ácido Borónico	
ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
ácido 1H-pirimidin-2,4-diona-5-borónico	Specs, Fleminglaan, Holanda NÚM. CAS 70523-22-7; Schinazi, Raymond F.; Prusoff, William H., Synthesis of 5-(dihydroxyboril)-2'-deoxyuridine and related boron-containing pyrimidines, Journal of Organic Chemistry (1985), 50(6), 841-7.
ácido piridin-3-borónico	NÚM. CAS 1692-25-7, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-borónico	NÚM. CAS89641-18-9, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
ácido 2-metoxi-5-piridin-borónico	Digital Specialty Chemicals, Dublin, NH; NÚM. CAS 163105-89-3; New shelf-stable halo- and alcoxy-substituted pyridilboronic acids y their Suzuki cross-coupling reactions to yield heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Department of Chemistry, Synthesis (2003), (7), 1035-1038; Functionalized Pyridilboronic Acids y 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-borónico	NÚM. CAS 109299-78-7, S. Gronowitz, et al., "On the synthesis of various tienil- y selenienylpyrimidines", Chem. Scr. 26(2):305-309 (1986).
ácido pirimidin-5-borónico, éster de pinacol	Umemoto, et al., Angew. Chem. Int. Ed. 40(14): 2620-2622 (2001).
hidrato de ácido 2-metilpiridin-5-borónico	SYNCHEM OHG Heinrich-Plett-Strassse 40; Kassel, D-34132; Alemania; NÚM. CAS 659742-21-9
2H-Pirano, 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)	NÚM. CAS 287944-16-5; Murata, Miki; Oyama, Takashi; Watanabe, Shinji; Masuda, Yuzuru, Synthesis of alkenylboronates via palladium-catalyzed borilation of alkenyl triflates (or iodides) with pinacolborane. Synthesis(2000), (6), 778-780.
Ácido 1 (2H)-piridinocarboxílico, 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-, éster 1,1-dimetiletílico	NÚM. CAS 286961-14-6; A versatile synthesis of 4-aryltetrahydropyridines via palladium mediated Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates, Eastwood, Paul R., Discovery Chemistry, Aventis Pharma, Essex, Reino Unido., Tetrahedron Letters (2000), 41 (19), 3705-3708.
ácido (5-ciano-3-piridinil)-borónico	NÚM. CAS 497147-93-0; Chemstep Institut du PIN - University Bordeaux 1 351 cours de la liberation Talence Cedex, 33450 France
Ácido tiantreno-1-borónico	Aldrich Chemical Company, Inc.
Ácido benzoxazol-5-borónico	Núm. cat 110831, Asymchem Laboratories, Inc.

Ejemplos de Reactivos de Ácido Borónico y Éster de Ácido Borónico	
Ácido Benzotiazol-5-borónico	Núm. cat 1464, Digital Specialty Chemicals, Inc.
4-Metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2h-1,4-benzoxazina	Núm. cat CC13539CB, Acros Organics Estados Unidos
10-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-10H-fenotiazina	Kraemer, C. S.; et. al. Synthesis 2002, 9, 1163-1170.
Ácido (1,4-dihidro-4,4-dimetil-2-oxo-2H-3,1-benzoxazin-6-il)borónico	Zhang, P.; et. al. J. Med.Chem. 2002, 45, 4379-4382.

Los ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico de fórmula  $R_x-B(OR)_2$  y



5

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

10

15

Otros métodos para preparar ácidos borónicos y ésteres de ácidos borónicos son descritos por O. Baudoin, et al., en J. Org. Chem., 65:9268-9271 (2000), donde un haluro o triflato de arilo o heteroarilo se tratan con un dialquioxiborano tal como pinacolborano, en presencia de trietilamina y acetato de paladio (II) en dioxano.

20

25

Alternativamente, utilizando otros métodos de acoplamiento tales como el acoplamiento de Stille, los compuestos de fórmula (10), se pueden convertir en el compuesto de fórmula (11) y (12) mediante tratamiento con los organoestannanos de fórmula  $(R_V)_3SnR_x$  donde  $R_V$  es alquilo o arilo, y  $R_x$  es arilo, heteroarilo, heterocíclico, alquilo o alqueno, o cicloalquilo, en presencia de una fuente de paladio tal como tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (NÚM. CAS 52409-22-0) o diacetato de paladio (NÚM. CAS 3375-31-3), y un ligando tal como tri(2-furil)fosfina (NÚM. CAS 5518-52-5) o trifenilarsina (NÚM. CAS 603-32-7). La reacción se puede realizar en un disolvente tal como DMF a una temperatura de alrededor de 25°C a alrededor de 150°C. Tales métodos son descritos, por ejemplo, por J. K. Stille en Angew. Chem. Int. Ed. 25:508(1986) y T. N. Mitchell, Synthesis, 803 (1992).

30

35

Si bien muchos estannanos son asequibles comercialmente o se describen en la literatura, también es posible preparar nuevos estannanos a partir de haluros de arilo, triflatos de arilo, haluros de heteroarilo, y triflatos de heteroarilo mediante reacción con hexa-alquildiestannanos de fórmula  $((R_x)_3Sn)_2$  donde  $R_x$  es alquilo o arilo, con haluros y triflatos de arilo, heteroarilo, o heterocíclicos en presencia de una fuente de paladio como  $Pd(Ph_3P)_4$ . Los ejemplos de hexa-alquil diestannanos incluyen, pero no están limitados a, hexametildiestannano (NÚM. CAS 661-69-8). Tales métodos son descritos, por ejemplo por Krische, et. al., en Helvetica Chimica Acta 81(11):1909-1920 (1998), y por Benaglia, et al., en Tetrahedron Letters 38:4737-4740 (1997). Alternativamente, los reactivos de arilo, heteroarilo, o organolitio heterocíclico y magnesio se pueden tratar con  $Bu_3SnCl$  para proporcionar los reactivos de Stille. Estos reactivos se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (10) para proporcionar compuestos de fórmula (11) y (12) en las condiciones de Stille. Una referencia que describe la reacción de Stille es A. F. Littke et al., J. Amer. Chem. Soc. 124:6343-6348 (2002).

40

Los compuestos de fórmula (11) donde  $m$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  se definen como en la fórmula (I), alquilitio, y  $R_1$  es  $-L_2-R_6$ , donde  $L_2$  es un enlace, y  $R_6$  es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno conectado al radical de origen a

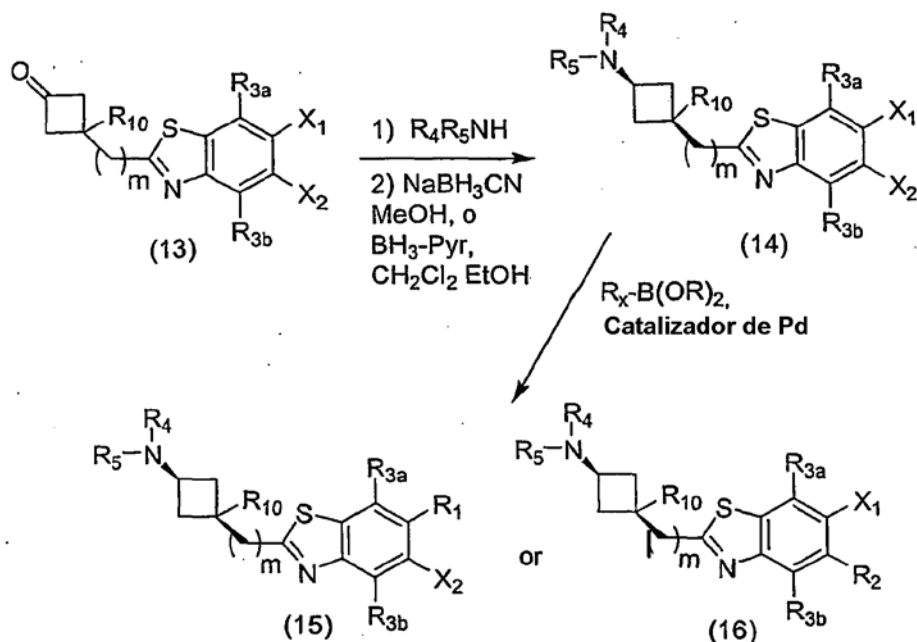
través de nitrógeno, se pueden preparar como sigue. El tratamiento de los compuestos de fórmula (10) donde  $X_1$  es I, Br o Cl, con un heterociclo de fórmula  $H-R_6$ , donde H es un hidrógeno en el átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo, en presencia de una base tal como, pero no limitada a, t-butóxido de sodio o carbonato de cesio, un catalizador metálico, tal como pero no limitado a cobre metálico o CuI, diacetato de paladio, y opcionalmente con un ligando tal como, pero no limitado a, BINAP o tri-terc-butilfosfina proporcionará los compuestos de fórmula (11). De un modo similar, el tratamiento de los compuestos de fórmula (10) donde m,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  se definen como en la fórmula (I), y  $X_2$  es I, Br o Cl con un heterociclo de fórmula  $H-R_6$ , donde H es un hidrógeno en el átomo de nitrógeno contenido en el heteroarilo o heterociclo utilizando las mismas condiciones proporcionarán los compuestos de fórmula (12). Estas reacciones se llevan a cabo típicamente en un disolvente tal como, pero no limitado a, dioxano, tolueno o piridina. Las referencias que describen estos métodos se pueden encontrar a continuación: J. Hartwig et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe et al., *Acc. Chem. Res.*, 13:805-818 (1998); M. Sugahara et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 45:719-721 (1997); J. P. Wolfe et al., *J. Org. Chem.*, 65:1158-1174 (2000); F. Y. Kwong et al., *Org. Lett.*, 4:581-584 (2002); A. Klapars et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:7727-7729 (2001); B. H. Yang et al., *J. Organomet. Chem.*, 576:125-146 (1999); y A. Kiyomori et al., *Tet. Lett.*, 40:2657-2640 (1999).

Los compuestos de fórmula (11) donde m,  $R_3$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  se definen como en la fórmula (I), y  $R_1$  es  $-L_2-R_6$ , donde  $L_2$  es  $-NH-$  o  $-N(\text{alquil})-$ , y  $R_6$  se define como para un compuesto de fórmula (I) se pueden preparar como sigue. El tratamiento de los compuestos de fórmula (10) donde  $X_1$  es I, Br o Cl con un compuesto de fórmula  $H_2N-R_6$  o  $HN(\text{alquil})-R_6$  y una base tal como, pero no limitada a, t-butóxido de sodio o carbonato de cesio en presencia de un catalizador metálico tal como, pero no limitado a, cobre metálico o CuI, diacetato de paladio, y también opcionalmente con un ligando tal como, pero no limitado a, BINAP, o tri-terc-butilfosfina en condiciones de calentamiento proporcionarán los compuestos de fórmula (11). De un modo similar, los compuestos de fórmula (12) donde m,  $R_3$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ , y  $R_5$  se definen como en la fórmula (I), y  $R_2$  es  $-L_2-R_6$ , donde  $L_2$  es  $-NH-$  o  $-N(\text{alquil})-$ , y  $R_6$  se define como para un compuesto de fórmula (I) se pueden preparar calentando los compuestos de fórmula (10) donde  $X_2$  es I, Br o Cl con un compuesto de fórmula  $H_2N-R_6$  o  $HN(\text{alquil})-R_6$  utilizando las mismas condiciones. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como dioxano, tolueno, o piridina. Las referencias que describen estas tecnologías se pueden encontrar a continuación: J. Hartwig, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe et al., *Acc. Chem. Res.*, 13:805-818 (1998); J. P. Wolfe et al., *J. Org. Chem.*, 65:1158-1174 (2000); F. Y. Kwong et al., *Org. Lett.*, 4:581-584 (2002); y B. H. Yang et al., *J. Organomet. Chem.*, 576:125-146 (1999).

Los compuestos fórmula (11) donde m,  $R_3$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se definen como en la fórmula (I), y  $R_1$  es  $L_2-R_6$ , donde  $L_2$  es oxígeno y  $R_6$  se define como en la fórmula (I) se pueden preparar como sigue. El tratamiento de los compuestos de fórmula (10) donde  $X_1$  es I, Br o Cl, con un compuesto de fórmula  $HO-R_6$  utilizando una base tal como, pero no limitada a, hidruro de sodio de 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 en condiciones de calentamiento proporcionarán los compuestos de fórmula (11). De un modo similar, los compuestos de fórmula (12) donde m,  $R_3$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se definen como en la fórmula (I), y  $R_2$  es  $L_2-R_6$ , donde  $L_2$  es oxígeno y  $R_6$  se define como en la fórmula (I) se pueden preparar calentando los compuestos de fórmula (10) donde  $X_2$  es I, Br o Cl con un compuesto de fórmula  $HO-R_6$  utilizando las mismas condiciones. Las referencias que describen estas tecnologías se pueden encontrar a continuación: J. Hartwig et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); K. E. Torraca et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:10770-10771 (2001); S. Kuwabe et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:12202-12206 (2001); K. E. Torraca et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 122:12907-12908 (2000); R. Olivera et al., *Tet. Lett.*, 41:4353-4356 (2000); J.-F. Marcoux et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 119:10539-10540 (1997); A. Aranyos et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 121:4369-4378 (1999); T. Satoh et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71:2239-2246 (1998); J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, 38:2239-2246 (1997); M. Palucki et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 119:3395-3396 (1997); N. Haga et al., *J. Org. Chem.*, 61:735-745 (1996); R. Bates et al., *J. Org. Chem.*, 47:4374-4376 (1982); T. Yamamoto et al., *Can. J. Chem.*, 61:86-91 (1983); A. Aranyos et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 121:4369-4378 (1999); y E. Baston et al., *Synth. Commun.*, 28:2725-2730 (1998).

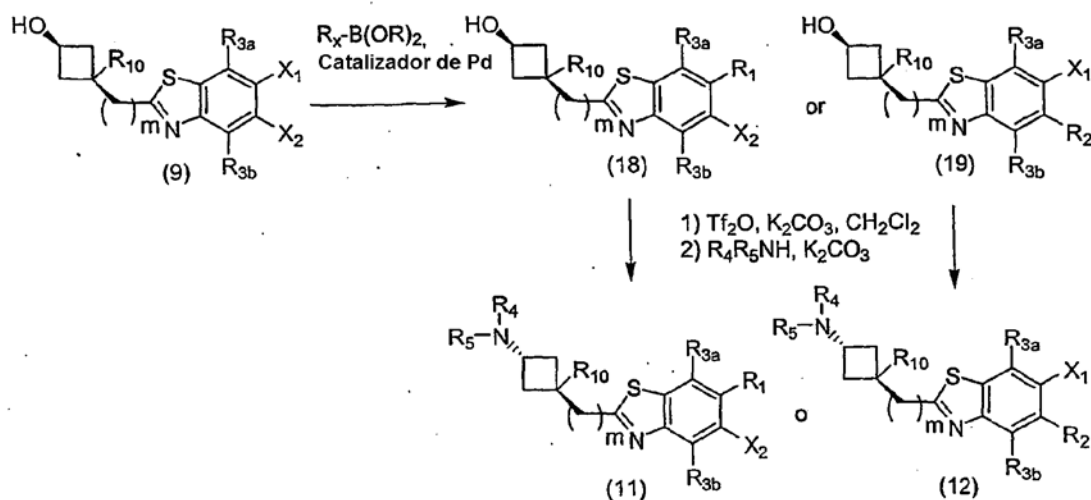
Los compuestos de fórmula (11) donde m,  $R_3$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se definen como en la fórmula (I), y  $R_1$  es  $L_2-R_6$ , donde  $L_2$  es azufre y  $R_6$  se define como para un compuesto de fórmula (I) se pueden preparar calentando los compuestos de fórmula (10) donde  $X_1$  es I, Br o Cl, con un compuesto de fórmula  $HS-R_6$  en presencia de una base, con o sin un catalizador metálico tal como CuI o diacetato de paladio, en un disolvente tal como dimetilformamida o tolueno. De un modo similar, los compuestos de fórmula (12) donde m,  $R_3$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se definen como en la fórmula (I), y  $R_2$  es  $L_2-R_6$ , donde  $L_2$  es azufre y  $R_6$  se define como en la fórmula (I) se pueden preparar calentando los compuestos de fórmula (10) donde  $X_2$  es I, Br o Cl con un compuesto de fórmula  $HS-R_6$  utilizando las mismas condiciones. Las referencias que describen estas tecnologías se pueden encontrar a continuación: G. Y. Li et al., *J. Org. Chem.*, 66:8677-8681 (2001); Y. Wang et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11:891-894 (2001); G. Liu et al., *J. Med. Chem.*, 44:1202-1210 (2001); G. Y. Li et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40:1513-1516 (2001); U. Schopfer et al., *Tetrahedron*, 57:3069-3074 (2001); y C. Palomo et al., *Tet. Lett.*, 41:1283-1286 (2000); A. Pelter et al., *Tet. Lett.*, 42:8391-8394 (2001); W. Lee et al., *J. Org. Chem.*, 66:474-480 (2001); y A. Toshimitsu et al., *Het. Chem.*, 12:392-397 (2001).

## Esquema 3



- 5 Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (13) cuando se tratan con una amina de fórmula  $R_4R_5NH$  seguido de tratamiento con cianoborohidruro de sodio en metanol, triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano, o complejo de borano-piridina en una mezcla de disolventes tales pero no limitados a diclorometano y etanol proporcionarán los compuestos de fórmula (14). Los compuestos de fórmula (14) donde  $m$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se definen como en la Fórmula (I),  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, halógeno, ciano, o alquiltio, y  $X_1$  es I, Br o Cl se pueden tratar de acuerdo con las condiciones que describen la conversión de los compuestos de fórmula (10) en los compuestos de fórmula (11), para obtener los compuestos de fórmula (15). De un modo similar, los compuestos de fórmula (14), donde  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se definen como en la Fórmula (I),  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, halógeno, ciano, o alquiltio, y  $X_2$  es I, Br o Cl se pueden tratar de acuerdo con las condiciones que describen la conversión de los compuestos de fórmula (10) en los compuestos de fórmula (12), para obtener los compuestos de fórmula (16).
- 10
- 15

## Esquema 4

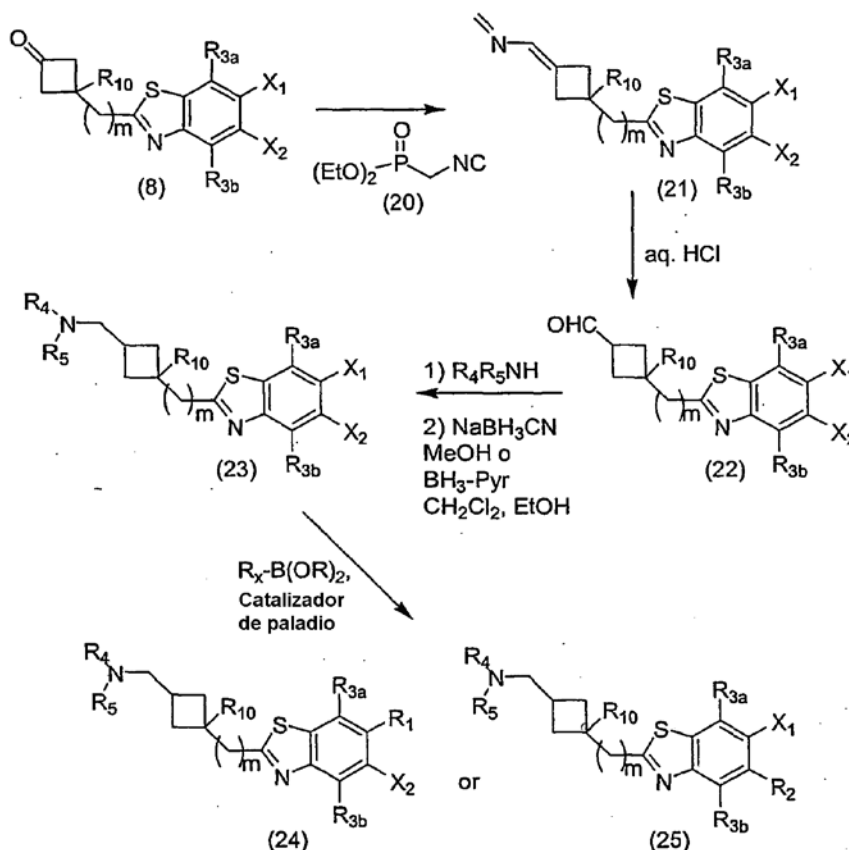


20

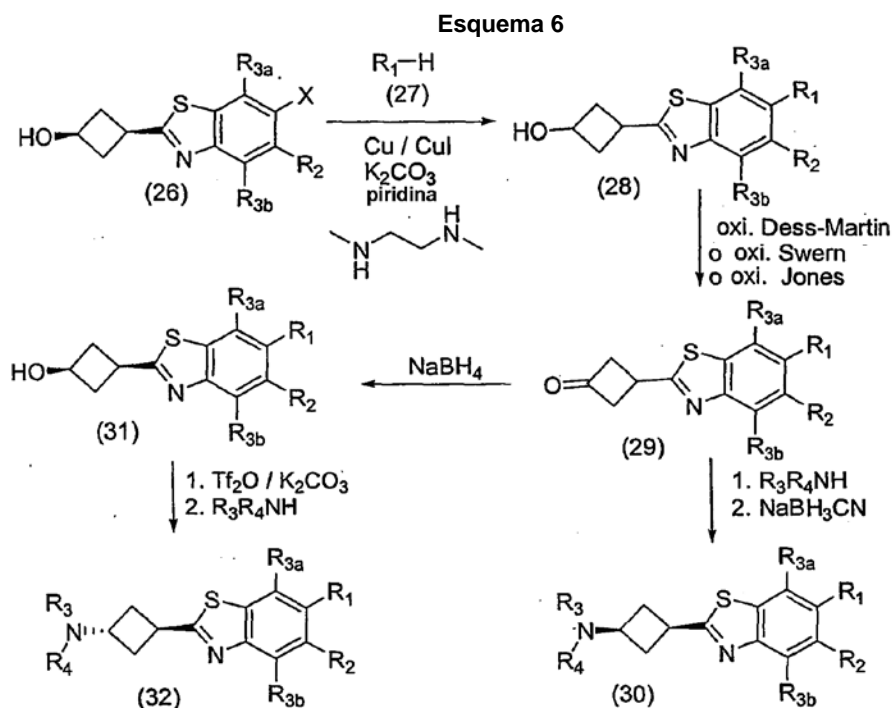
El esquema 4 muestra una ruta alternativa para la generación de compuestos de fórmula (11) a partir de los compuestos de fórmula (9), donde  $m$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se definen como en la Fórmula (I), y  $X_1$  es I, Br o Cl. El

tratamiento de (9) con un ácido o éster borónico y paladio en condiciones de Suzuki proporcionarán los compuestos de fórmula (18). El tratamiento de los compuestos de fórmula (18) con anhídrido trifílico y una base tal como, pero no limitada a, carbonato de potasio en diclorometano, seguido de tratamiento con una amina de fórmula  $R_4R_5NH$  y una base tal como, pero no limitada a, carbonato de potasio producirá los compuestos de fórmula (11). De un modo similar, los compuestos de fórmula (9) donde  $m$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$  y  $R_5$  se definen como en la Fórmula (I), y  $X_2$  es I, Br o Cl cuando se tratan con un ácido o éster borónico y paladio en condiciones de reacción Suzuki proporcionarán los compuestos de fórmula (19). Los compuestos de fórmula (19) cuando se tratan con anhídrido trifílico y una base tal como pero no limitada a carbonato de potasio en diclorometano seguido de tratamiento con una amina de fórmula  $R_4R_5NH$  y una base tal como pero no limitada a carbonato de potasio producirán los compuestos de fórmula (12).

Esquema 5



Como se esboza en el Esquema 5, los compuestos de fórmula (8) cuando se tratan con una solución que contiene el anión de isocianometilfosfonato de dietilo (generado a su vez a partir de los reactivos de éster fosfónico de fórmula (20) y una base tal como pero no limitada a hidróxido de sodio o metóxido de sodio) proporcionarán los compuestos de fórmula (21). El uso de esta metodología de reacción en descrita por Moskal, et al. en Recl. Trav. Pay Chem B. vol. 106(5), 137-141 (1987) y Yan, et al. J. Medical Chemistry vol. 37(16), 2619-2622 (1994). La hidrólisis de los compuestos de fórmula (21) en condiciones ácidas proporcionarán los aldehídos de fórmula (22). El aldehído de los compuestos de fórmula (22) cuando se trata con una amina  $R_4R_5NH$ , donde  $R_4$  y  $R_5$  se definen como en la fórmula (I), seguido de tratamiento con cianoborohidruro de sodio en metanol, triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano, o complejo de borano-piridina en una mezcla de diclorometano y metanol proporcionará los compuestos de fórmula (23). Los compuestos de fórmula (23) cuando se tratan de acuerdo con las condiciones del Esquema 2 que describe la reacción de Suzuki proporcionarán los compuestos de fórmula (24) o (25) dependiendo de la sustitución apropiada de  $X_1$  o  $X_2$ .



5 Como se esboza en el esquema 6, compuestos de fórmula (26), donde X es bromo o yodo y  $R_2$ ,  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  se definen  
 10 como en la fórmula (I), cuando se tratan con un compuesto de fórmula (27), donde  $R_1$  es un grupo de fórmula  $-L_2-R_6$   
 o un grupo de fórmula  $-L_{3a}-R_{6a}-L_{3b}-R_{6b}$ , donde  $L_2$  y  $L_{3a}$  son un enlace,  $R_6$  y  $R_{6a}$  son heterociclo (donde el heterociclo  
 contiene un nitrógeno reactivo tal como piridazin-3(2H)-ona o piridin-2(1H)-ona) y  $L_{3b}$  y  $R_{6a}$  se definen en fórmula (I),  
 en presencia de polvo de cobre, yoduro de cobre, carbonato de potasio y piridina en condiciones de calentamiento  
 15 proporcionarán los compuestos de fórmula (28). Los compuestos fórmula (28) cuando se someten a condiciones  
 oxidativas tales como pero no limitadas a peryodinano de Dess-Martin ([87413-09-0], Aldrich Chemical Company),  
 oxidación de Swern o oxidación de Jones como saben los expertos en la técnica, proporcionarán los compuestos de  
 fórmula (29). Los compuestos fórmula (29) cuando se tratan con una amina de fórmula  $R_3R_4NH$  seguido de  
 la adición de cianoborohidruro de sodio proporcionarán los compuestos de fórmula (30). Alternativamente, también se  
 20 pueden utilizar en esta transformación los agentes reductores descritos en el Esquema 3 para la conversión de los  
 compuestos de fórmula (13) en los compuestos de fórmula (14). Los compuestos fórmula (29) cuando se tratan con  
 borohidruro de sodio u otro agente reductor apropiado conocido por los expertos en la técnica proporcionarán los  
 compuestos de fórmula (31). Los compuestos fórmula (31) cuando se tratan con anhídrido trifluorometanosulfónico  
 (también conocido como anhídrido tríflico) en presencia de una base tal como pero no limitada a carbonato de  
 25 potasio seguido de tratamiento con una amina de fórmula  $R_3R_4NH$  proporcionarán los compuestos de fórmula (32).  
 Ambos compuestos de fórmula (30) y (32) son representativos de los compuestos de la presente invención pero  
 contienen diferentes configuraciones estereoquímicas.

Los compuestos de ciclobutanonitrilo (4) son asequibles mediante rutas conocidas o son asequibles comercialmente.  
 Por ejemplo, el 3-metilciclobutanocarbonitrilo (Número CAS 15760-35-7) es asequible comercialmente de  
 25 Maybridge Pic, Trevillet, Tintagel, Cornwall, PL34 0HW, United Kingdom, y de Ryan Scientific, Inc., P O Box 845,  
 Isle de Palms, SC, 29451, USA. El 1-metil-3-metilciclobutanocarbonitrilo (Número CAS 32082-16-9) es asequible a  
 través de los métodos descritos en "Methods of preparing 2- and 3-functionally substituted methylenecyclobutanes via  
 the cycloaddition of allene with acrylic acid derivatives" de Men'shchikov, V. A. (Otkrytoe Aktsionerное Obshchestvo  
 "Vserossiiskii Nauchno-Issledovatel'skii Institut Organicheskogo Sintez", Russia), y se encuentra en Chemical  
 30 Abstracts Número 137:310640; y la Solicitud de Patente de Rusia RU 2000-103966. La síntesis de 1-metil-3-  
 metilciclobutanocarbonitrilo también se describe en "Cyclobutane Carboxamide Inhibitors of Fungal Melanin:  
 Biosynthesis and their Evaluation as Fungicides" Jennings, et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry 8 (2000) 897-907;  
 esta referencia también describe la síntesis de 3-metilen-1-(trifluorometil)ciclobutanocarbonitrilo, 1-cloro-3-  
 35 metilciclobutanocarbonitrilo, y describe un método de síntesis general de análogos sustituidos en la posición 1 de  
 (4). El 1-cloro-3-metilciclobutanocarbonitrilo también es asequible mediante métodos descritos por Bienfait, et al.  
 en Tetrahedron (1991), 47(38), 8167-76. La conversión de compuestos clorados tales como 1-cloro-3-  
 metilciclobutanocarbonitrilo en compuestos fluorados tales como 1-fluoro-3-metilciclobutanocarbonitrilo es bien  
 conocida, por ejemplo mediante tratamiento con ión fluoruro. Los compuestos (4) se pueden convertir en los  
 40 compuestos (5) y en los compuestos de la invención de fórmula general (I) mediante las rutas descritas en los  
 Esquemas 1-5 y descritas en la presente memoria.



Los compuestos de ácido ciclobutanocarboxílico (5) son también asequibles mediante rutas conocidas y son asequibles comercialmente. Por ejemplo, el ácido 1-hidroxi-3-metilenciclobutanocarboxílico es descrito por Della, et al. en *Journal of the American Chemical Society* (1994), 116(14), 6159-6166. Otros compuestos (5) han sido descritos por Jennings, et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 8 (2000) 897-907, por ejemplo ácido 1-metil-3-metilenciclobutanocarboxílico y ácido 1-etil-3-metilenciclobutanocarboxílico; esta referencia proporciona un método general para la conversión del ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico asequible comercialmente (Chemical Abstracts número 15760-35-7, asequible de Ryan Scientific, Inc., P O Box 845, Isle de Palms, SC, 29451, USA, y otras fuentes) en una variedad de ácidos 3-metilenciclobutanocarboxílicos sustituidos en la posición 1. En esta transformación, el ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico se desprotona con una base tal como diisopropilamiduro de litio u otra base, en un disolvente tal como THF, seguido de tratamiento con un reactivo electrófilo. Los reactivos electrófilos adecuados son yoduro de etilo, TosMIC (isocianuro de toluenmetilo), CNBr, y similares.

Los ésteres de los compuestos de ácido ciclobutanocarboxílico (5) son asequibles mediante rutas conocidas o son asequibles comercialmente, y estos se pueden hidrolizar a los compuestos de ácido ciclobutanocarboxílico (5) en condiciones alcalinas (NaOH) o condiciones ácidas (HCl). Por ejemplo, el ácido ciclobutanocarboxílico, 1-ciano-3-metilen-, éster metílico (Chemical abstracts número 116546-99-7) está disponible para la hidrólisis de un ácido 1-ciano-3-metilenciclobutanocarboxílico.

Los compuestos de 2-aminobencenotiol de fórmula (2) son asequibles a partir de una diversidad de rutas o son asequibles comercialmente. Los ejemplos de los compuestos (2) incluyen 2-amino-5-(dimetilamino)bencenotiol (Chemical Abstracts número 860766-72-9, véase Zincke, Th.; Muller, Joh. Marburg, Ber. (1913), 46, 775-86); bencenotiol, 2-amino-5-cloro-3-metoxi-, hidrocloreuro (Chemical Abstracts número 859032-36-3, véase Takahashi, Torizo; Shibasaki, Juichiro; Okada, Jutaro. *Syntheses of heterocyclic compounds of nitrogen*. L. *Yakugaku Zasshi* (1951), 71, 41-4.); Herz, Richard; 2-amino-5-(fenilamino)bencenotiol (Chemical Abstracts número 858833-38-2; véase Friedlaender, Paul. *Aryl mercaptan derivatives*. (1923), DE 491224); 4-amino-3-mercaptopbenzotriol (Chemical Abstracts número 802559-53-1, véase Bogert, Marston T.; Husted, Helen G. *Thiazols*. XVIII. *Synthesis of 2-phenylbenzothiazol-5-carboxylic acid y derivatives*. *Journal of the American Chemical Society* (1932), 54, 3394-7); 2-amino-5-etoxibencenotiol (Chemical Abstracts número 785727-27-7, véase Wilde, Richard G.; Billheimer, Jeffrey T.; Germain, Sandra J.; Gillies, Peter J.; Higley, C. Anne; Kezar, Hollis S., III; Maduskuie, Thomas P.; Shimshick, Edward S.; Wexler, Ruth R. *Acyl CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors: ureas bearing heterocyclic groups bioisosteric for an imidazol*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (1995), 5(2), 167-72); 2-amino-5-(piperidin-1-ilsulfonil)bencenotiol (Chem. Abstracts number 749216-22-6, asequible comercialmente de Enamine, 23 Alexandra Matrosova Street, Kiev, 01103); éster metílico de ácido 3-amino-4-mercapto-benzoico, descrito por Dannley, et al. en *Canadian J. Chem.* vol. 43; (1965) 2610-2612); 2-amino-5-benciloxi-bencenotiol, descrito por Sugano, et al., en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* vol. 6 (1996), págs. 361-366.

Adicionalmente, los compuestos de 2-aminobencenotiol de fórmula (2) son asequibles mediante hidrólisis alcalina de benzo[d]tiazol-2(3H)-onas, como se describe en el Ejemplo 1 a, o hidrólisis ácida. Se han descrito un a gran variedad de benzo[d]tiazol-2(3H)-onas, y los métodos de preparación son conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Los ejemplos de los métodos de preparación generales de benzo[d]tiazol-2(3H)-onas a partir de anilinas (que a su vez son asequibles comercialmente) se pueden encontrar en "Development of a Manufacturing Process for Sildenafil Hydrochloride, the Active Ingredient of Viozan" Giles, et al. *Organic Process Research & Development*, vol. 8(4), 628-642 (2004), y "Synthesis and Evaluation of Non-Catechol D-1 y D-2 Dopamine Receptor Agonists: Benzimidazol-2-one, Benzoxazol-2-one, and the Highly Potent Benzothiazol-2-one 7-Ethylamines" Weinstock, et al., *Journal of Medicinal Chemistry* (1987), 30, págs. 1166-1176.

Los compuestos y los intermedios de la invención se pueden aislar y purificar por medio de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica de síntesis orgánica. Los ejemplos de los métodos convencionales para el aislamiento y la purificación de compuestos pueden incluir, pero no están limitados a, cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice, alumina, o sílice derivatizada con grupos alquilsilano, mediante recristalización a alta o baja temperatura con un pretratamiento opcional con carbón activado, cromatografía en capa fina, destilación a diversas presiones, sublimación a vacío, y trituración, como se describe por ejemplo en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), de Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

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

**Composiciones de la Invención**

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

10 El término "portador farmacéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, significa una carga, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo sólida, semisólida o líquida inerte, no tóxica. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; 15 tales como propilenglico; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, también pueden estar presentes en la composición conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el criterio de un experto en la técnica de las formulaciones.

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

30 Las composiciones farmacéuticas para su inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones no acuosas o acuosas farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de los portadores, 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 35 tales como oleato de etilo, o mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada de la composición se puede mantener, por ejemplo, por medio del uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y por medio del uso de tensioactivos.

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

45 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede completar mediante el uso de una suspensión líquida de una sustancia cristalina o amorfa con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma 50 cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

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

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

Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctida-poliglicólido. Dependiendo de la razón de fármaco a polímero y de la

naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la tasa de liberación de fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhidruros). Las formulaciones inyectables de depósito se preparan también atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

alcance de esta invención.

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

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

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

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

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

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

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

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

Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno alcalino se pueden cuaternarizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros bencilo y fenetilo y otros. De ese modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

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

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

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

### **Métodos de la Invención**

Los compuestos y composiciones de la invención son útiles para el tratamiento y la prevención de ciertas enfermedades y trastornos en seres humanos y animales. Como una importante consecuencia de la capacidad de los compuestos de la invención para modular los efectos de los receptores de histamina-3 en las células, los compuestos descritos en la invención pueden afectar a procesos fisiológicos en seres humanos y animales. De este modo, los compuestos y las composiciones descritas en la invención son útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades y trastornos modulados por los receptores de histamina-3. Por lo general, el tratamiento o la prevención de tales enfermedades y trastornos se pueden efectuar modulando selectivamente los receptores de histamina-3 en un mamífero, mediante la administración de un compuesto o composición de la invención, ya sea solo o combinado con otro agente activo como parte de un régimen terapéutico.

Los compuestos de la invención, incluyendo pero no limitados a los especificados en los ejemplos, poseen afinidad por los receptores de histamina-3 y por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades o afecciones tales como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), déficits de atención, demencia, y enfermedades con déficits de memoria, aprendizaje, esquizofrenia, déficits cognitivos de la 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 la insulina, síndrome metabólico, dolor, incluyendo dolor neuropático, neuropatía, trastornos del sueño, narcolepsia, insomnio patológico, desfase de uso horario, abuso de drogas, alteración del estado de ánimo, trastorno bipolar, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, y carcinoma medular de tiroides, melanoma, y síndrome del ovario poliquístico. La capacidad de los moduladores del receptor de histamina-3, y por consiguiente los compuestos de la invención, para prevenir o tratar tales trastornos se demuestra mediante los ejemplos encontrados en las siguientes referencias.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (THDA), y los déficits de atención, puede ser demostrada por Cowart, et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 38-55; Fox, G. B., et al. "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., et al. *Behavioural Brain Research* (2002), 131(1,2), 151-161; Yates, et al. *JPET* (1999) 289, 1151-1159 "Identification and Pharmacological Characterization of a Series of New 1H-4-Substituted-Imidazol Histamine H3 Receptor Ligands"; Ligneau, et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1998), 287, 658-666; Tozer, M. *Expert Opinion Therapeutic Patents* (2000) 10, pág.1045; M. T. Halpern, "GT-2331" *Current Opinion in Central and Peripheral Nervous System Investigational Drugs* (1999) 1, páginas 524-527; Shaywitz et al., *Psychopharmacology*, 82:73-77 (1984); Dumery and Blozovski, *Exp. Brain Res.*, 67:61-69 (1987); Tedford et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275:598-604 (1995); Tedford et al., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 22:22 (1996); and Fox, et al., *Behav. Brain Res.*, 131:151-161 (2002); Glase, S. A., et al. "Attention deficit hyperactivity disorder: pathophysiology and design of new treatments." *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2002), 37 11-20; Schweitzer, J. B., and 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, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la demencia, y enfermedades con déficits de memoria y aprendizaje, puede ser demostrada por "Two novel and selective nonimidazol H3 receptor antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization." Fox, G. B., et al. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics* (2003 Jun), 305(3), 897-908; "Identification of novel H3 receptor (H3R) antagonist with cognition enhancing properties in rats." Fox, G. B.; *Inflammation Research* (2003), 52(Suppl. 1), S31-S32; Bernaerts, P., et al. "Histamine H3 antagonist thioperamide dose-dependently enhances memory consolidation and reverses amnesia induced by

dizocilpine o scopolamine in a one-trial inhibitory avoidance task in mice" *Behavioural Brain Research* 154 (2004) 211-219; Onodera, et al. *Nauin-Schmiedebergs' Arch. Pharmacol.* (1998), 357, 508-513; Prast, et al. *Brain Research* (1996) 734, 316-318; Chen, et al. *Brain Research* (1999) 839, 186-189 "Effects of histamine on MK-801-induced memory deficits in radial maze performance in rats"; Passani, et al. "Central histaminergic system and cognition" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2000) 24, págs. 107-113.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la esquizofrenia, los déficits cognitivos de la esquizofrenia, y los déficits cognitivos, puede ser demostrada por Fox, G. B., et al. "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 tioperamide and ciproxifan." Browman, Kaitlin E., et al. *Behavioural Brain Research* (2004), 153(1), 69-76; "H3 receptor blockade by tioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization."; Komater, V. A., et al. *Psychopharmacology* (Berlin, Germany) (2003), 167(4), 363-372; AA Rodrigues, FP Jansen, R Leurs, H Timmerman and GD Prell "Interaction of clozapine with the histamine H3 receptor in rat brain" *British Journal of Pharmacology* (1995), 114(8), pp. 1523-1524; Passani, et al. "Central histaminergic system and cognition" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2000) 24, págs. 107-113; Morriset, S., et al. "Atypical Neuroleptics Enhance Histamine Turnover in Brain Via 5-Hydroxytryptamine 2A Receptor Blockade" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1999) 288, páginas 590-596.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la disfunción en los trastornos psiquiátricos, la enfermedad de Alzheimer, y el deterioro cognitivo leve puede ser demostrada por Meguro, et al. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* (1995) 50(3), 321-325; Esbenshade, T., et al. "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., et al. "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 and Nsonwah, Can. *J. Physiol. Pharmacol.* (1989) 67, págs. 75-78; P. Panula, et al., *Neuroscience* (1997) 82, 993-997; Haas, et al., *Behav. Brain Res.* (1995) 66, págs. 41-44; De Almeida and Izquierdo, *Arch. Int. Pharmacodin.* (1986), 283, págs. 193-198; Kamei et al., *Psychopharmacology*, (1990) 102, págs. 312-318; Kamei and Sakata, *Jpn. J. Pharmacol.* (1991), 57, págs. 437-482; Schwartz et al., *Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress*. Bloom and Kupfer (eds). Raven Press, New York, (1995) 397; y Wada, et al., *Trends in Neurosci.* (1991) 14, pág. 415.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la epilepsia, y las convulsiones, puede ser demostrada por Harada, C., et al. "Inhibitory effect of iodofenpropit, a selective histamine H3 antagonist, on amygdaloid kindled seizures" *Brain Research Bulletin* (2004) 63 págs. 143-146; así como por Yokoyama, et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1993) 234, págs.129-133; Yokoyama, et al. *European Journal of Pharmacology* (1994) 260, pág. 23; Yokoyama and linuma, *CNS Drugs* (1996) 5, pág. 321; Vohora, *Life Sciences* (2000) 66, págs. 297-301; Onodera et al., *Prog. Neurobiol.* (1994) 42, pág. 685; Chen, Z., et al. "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" *British Journal of Pharmacology* (2004) 143, 573-580; R. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H3 receptor", *Progress in Drug Research* (1995) 45, págs.170-165; Leurs and Timmerman, *Prog. Drug Res.* (1992) 39, pág. 127; H. Yokoyama and K. linuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", *CNS Drugs*, 5(5): 321-330 (1995); y K. Hurokami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. linuma and 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, et al. "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, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la rinitis alérgica, y el asma, puede ser demostrada 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, págs. 391-399; McLeod, Robbie L.; Egan, Robert W.; Cuss, Francis M.; Bolser, Donald C.; Hey, John A. (Allergy, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ, USA.) *Progress in Respiratory Research* (2001), 31 (in *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD*), págs. 133-136; A. Delaunois A., et al., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine receptors of H3 in isolated perfused rabbit lungs," *European Journal of Pharmacology* (1995) 277, págs. 243-250; Dimitriadou, et al., "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, págs.151-163.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la cinetosis, el mareo, la enfermedad de Meniere, los trastornos vestibulares, y el vértigo, puede ser demostrada por Pan, et al. *Methods and Findings in Clinical Pharmacology* (1998), 20(9), 771-777; O'Neill, et al.

Methods and Findings in Clinical Pharmacology (1999) 21 (4), 285-289; and by R. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H3 receptor," Progress in Drug Research (1995), 45, págs.170-165, Lozada, et al. "Plasticity of histamine H3 receptor expression and binding in the vestibular nuclei after labyrinthectomy in rat" BioMedCentral Neuroscience 2004, 5:32.

5 La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la obesidad, la diabetes, la diabetes de tipo II, el Síndrome X, el síndrome de resistencia a la insulina, y el síndrome metabólico, puede ser demostrada por Hancock, A. A. " Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazol histamine H3 receptor antagonist European Journal of Pharmacology (2004) 487, 183-197; Hancock, A. A., et al. "Histamine H3 antagonists in models of obesity" Inflamm. res. (2004) 53, Supplement 1 S47-S48; así como por E. Itoh, M. Fujimiya, y A. Inui, "Thioperamida, A histamine H3 receptor antagonist, powerfully suppresses peptide YY-induced food intake in rats," Biol. Psych. (1999) 45(4), págs. 475-481; S.I. Yates, et al., "Effects of a novel histamine H3 receptor antagonist, GT-2394, on food intake and weight gain in Sprague-Dawley rats," Abstracts, Society for Neuroscience, 102.10:219 (November, 2000); and C. Bjénning, et al., "Peripherally administered ciproxifan elevates hypothalamic histamine levels and potently reduces food intake in the Sprague Dawley rat," Abstracts, International Sendai Histamine Symposium, Sendai, Japan, #P39 (November, 2000); Sakata T; et al. "Hypothalamic neuronal histamine modulates ad libitum feeding by rats." Brain research (1990 Dec 24), 537(1-2), 303-6.

20 La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar el dolor, incluyendo el dolor neuropático y la neuropatía, puede ser demostrada 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." Pharmacia, (2001), 49(2), 23-30, 76.

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

40 La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar el abuso de drogas. La anfetamina es un estimulante de abuso en seres humanos. Ésta, y drogas de abuso similares estimulan la actividad locomotora en animales, y se ha encontrado que el antagonista de H<sub>3</sub> tioperamida suprime la estimulación locomotora inducida por anfetamina; por lo tanto es probable que los antagonistas de H<sub>3</sub> sean útiles para el tratamiento del abuso de drogas como puede ser demostrado 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.

45 La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la alteración del estados de ánimo, el trastorno bipolar, la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo, y el síndrome de Tourette, puede ser demostrada por Lamberti, et al. British Journal of Pharmacology (1998) 123, 1331-1336; Perez-Garcia C, et. al., Psychopharmacology (Berlin) (1999) 142(2): 215-20.

50 La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar la 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 ser demostrada por Sánchez-Lemus, E., et al. "Histamine H3 receptor activation inhibits dopamine D1 receptor-induced cAMP accumulation in rat striatal slices" Neuroscience Letters (2004) 364, págs. 179-184; Sakai, et al., Life Sci. (1991) 48, 2397-2404; Fox, G. B., et al. "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., et al. "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, incluyendo, pero no limitados a, los especificados en los ejemplos, para tratar el carcinoma medular de tiroides, el melanoma, el síndrome del ovario poliquístico, puede ser demostrada 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, et al., "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations," *Inflammation Res.* (1998) 47 (Suppl 1):S50-S51.

5 Los compuestos la invención son particularmente útiles para el tratamiento y la prevención de una afección o trastorno que afecte a la memoria o cognición, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia, o déficits cognitivos de la esquizofrenia.

10 Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad de compuesto o compuestos activos que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente concreto, las composiciones y el modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, la gravedad de la afección que esté siendo tratada y de la afección y el historial médico previo del paciente que esté siendo tratado. Sin embargo, se encuentra en el conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles menores de los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta alcanzar el efecto deseado.

20 Cuando se utiliza en el tratamiento anterior o en otros tratamientos, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención en forma pura o, cuanto existan tales formas, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, el compuesto se puede administrar en forma de una composición farmacéutica que contenga el compuesto de interés combinado con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, con una razón beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la invención serán decididos por el médico a cargo dentro del criterio médico lógico. El nivel de dosificación terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que esté siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados combinados o coincidentemente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, se encuentra dentro del conocimiento práctico de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles menores de los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se alcance el efecto deseado.

35 Para el tratamiento o la prevención de la enfermedad, la dosis diaria total de los compuestos de esta invención administrada a un ser humano o animal inferior oscila de alrededor de 0,0003 a alrededor de 30 mg/kg/día. Para los fines de la administración oral, las dosis más preferibles se pueden encontrar en el intervalo de alrededor de 0,0003 a alrededor de 1 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria efectiva se pueden dividir en dosis múltiples para los fines de la administración; por consiguiente, las composiciones de una sola dosis pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para confeccionar la dosis diaria.

45 Los compuestos y composiciones de la invención también son útiles como herramientas diagnósticas. La capacidad de PET (tomografía de emisión de positrones) y SPECT para examinar el grado de ocupación del receptor en seres humanos y animales por ligandos endógenos (tales como la histamina para el receptor H<sub>3</sub> de histamina) o fármacos (por ejemplo con un fármaco utilizado clínicamente que afecta a los niveles de histamina cerebrales) es ampliamente reconocida. Esto constituye el uso de PET como biomarcador para evaluar la eficacia de las invenciones farmacológicas con fármacos. El tema y el uso de los ligandos emisores de positrones para estos propósitos han sido revisados generalmente, por ejemplo en "PET ligands for assessing receptor occupancy in vivo" Burns, et al. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2001), 36, 267-276; "Ligand-receptor interactions as studied by PET: implications for drug development" by Jarmo Hietala, *Annals de Medicine* (Helsinki) (1999), 31(6), 438-443; "Positron emission tomography neuroreceptor imaging as a tool in drug discovery, research and development" Burns, et al. *Current Opinion in Chemical Biology* (1999), 3(4), 388-394. Los compuestos de la invención, sintetizados con <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, u otros isótopos emisores de positrones son herramientas ligando adecuadas para PET; se han sintetizado diversos reactivos de emisión de positrones, están disponibles y son conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de la invención especialmente adecuados para este uso son aquellos en los que un grupo <sup>11</sup>CH<sub>3</sub> se pueden incorporar mediante reacción con <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I. Asimismo, los compuestos especialmente adecuados del uso son aquellos en los que un grupo <sup>18</sup>F se puede incorporar al compuesto mediante reacción con el anión fluoruro <sup>18</sup>F. La incorporación de <sup>11</sup>CH<sub>3</sub> se puede llevar a cabo de acuerdo con un método tal como el descrito en el Ejemplo 51, sustituyendo <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I por el <sup>12</sup>CH<sub>3</sub>I utilizado en el Ejemplo 51. De una manera similar, otros análogos, en los que los compuestos de fórmula (1), donde R<sub>6</sub>, R<sub>6a</sub>, o R<sub>6b</sub> son pirazol-4-ilo o pirazol-2-ilo se pueden tratar con una base y <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I para preparar ligandos para su uso en estudios de PET. Para la incorporación de <sup>18</sup>F a los compuestos o composiciones de la invención, los compuestos de fórmula (I), donde R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N es 4-hidroxi piperidina o 4-hidroximetilpirrolidina, se pueden tratar con anhídrido metanosulfónico o anhídrido trifílico y una base en un disolvente inerte tal como diclorometano, y el compuesto resultante (un metanosulfonato o triflato) se puede tratar



con el fluoruro  $^{18}\text{F}$  por medio de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica sintética o la química médica. Entre los compuestos de la invención que son adecuados para su uso como ligandos para estudios de PET se encuentran los isótopos  $^{18}\text{F}$  y  $^{11}\text{C}$  de los compuestos de la invención, incluyendo, pero no limitados a

5

Trans-6-(1- $^{11}\text{C}$ )metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-{3-[(2S)-2-(( $^{18}\text{F}$ )fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-{3-[(2S)-2-(( $^{18}\text{F}$ )fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-[3-(4- $^{18}\text{F}$ )fluoropiperidin-1-il]ciclobutil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-[3-(4- $^{18}\text{F}$ )fluoropiperidin-1-il]ciclobutil]-1,3-benzotiazol;  
 Trans-Metil-{3-[6-(1- $^{11}\text{C}$ )metil-1H-pirazol-4-il]-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-propil-amina;  
 Trans-6-(1- $^{11}\text{C}$ )Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;  
 Trans-2-[3-(4- $^{18}\text{F}$ )Fluoro-piperidin-1-il]-ciclobutil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol; y  
 Trans-2-[3-(4-(Fluoro-piperidin-1-il)-ciclobutil]-6-(1- $^{11}\text{C}$ )metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol.

10

15

Los compuestos y procedimientos de la invención se entenderán mejor mediante la referencia a los siguientes ejemplos, que se pretende que ilustren y no limiten el alcance de la invención.

### Ejemplos de Referencia

20

#### Ejemplo de Referencia 1

##### ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico

25

Se mezclaron 3-metilenciclobutanocarbonitrilo (NÚM. CAS 15760-35-7, 33,84 g, 0,368 moles), hidróxido de sodio (38 g, 0,95 moles) y agua (50 mL) y se calentaron a 110°C durante 30 min para producir una mezcla bifásica. Se añadió hidróxido de tetrabutilamonio (40 % en peso en agua, 0,7 mL) y la fase orgánica viró a color pardo. En 10 minutos, se desprendió gas, y las dos fases se mezclaron bien para producir una solución homogénea de color pardo. Se continuó calentando a 110°C durante dos días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación a 0°C.

30

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (95 mL) muy lentamente para ajustar el pH a 0,5-1,0. Se formó una suspensión de color blanco, que se extrajo con éter (500 mL x 2). La capa orgánica se secó (sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se concentró para producir un aceite. Este aceite se destiló y se recogió a 108°C -110°C para producir un líquido incoloro (27,74 g, rendimiento 68%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4,77 - 4,88 (m, 2 H), 3,10 - 3,24 (m, 1H), 2,86 - 3,09 (m, 4 H).

35

#### Ejemplo de Referencia 2

##### cloruro de ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico

40

En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un embudo de goteo y un condensador de agua con un tubo de secado, se cargó el ácido carboxílico preparado anteriormente (26,19 g, 0,234 moles). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (20,5 mL, 0,281 moles, 1,2 equiv). La mezcla se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite 90°C) durante 3 h a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El condensador se reemplazó por un cabezal de destilación y la mezcla se destiló a vacío. Se recogió un líquido incoloro transparente a 43-45°C (23 g, rendimiento 75%). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4,85 - 4,93 (m, 2 H), 3,50 - 3,63 (m, 1H), 2,95 - 3,19 (m, 4 H).

45

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

50

##### Trans-2-3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]clobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol

#### Ejemplo 1A

55

##### 2-Amino-5-bromo-benzenotiol

60

Se mezclaron 6-bromo-2-benzotiazolinona (4,65 g, 20,0 mmol) e hidróxido de sodio (15,4 g, 0,385 moles) en 40 ml de agua. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 30 minutos para formar una suspensión, después se trató a 100°C y se volvió una solución transparente. La mezcla se continuó agitando a 100°C durante la noche después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. Mientras se enfriaba en un baño de hielo, el pH de la solución se ajustó a 6 con ácido acético (22 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó tres veces (3x) con agua y se secó a vacío para producir 4,60 g del compuesto del título. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,23 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 5,41 (br, 2 H). EM: (M+H) $^+$  = 203/205, (M+H) $^+$  = 406,

**Ejemplo 1B****6-Bromo-2-(3-metilen-ciclobutil)-benzotiazol**

5 El producto del Ejemplo 1 A (1,0 g, 4,90 mmol) se pesó en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,37 g, 1,47 mmol). El matraz se colocó a alto vacío durante la noche. Se añadió para-xileno (50 ml) seguido de tietilamina (0,68 ml, 4,9 mmol). La mezcla se agitó rápidamente a 50°C para producir una solución casi transparente. Una solución de cloruro de 3-metilen-ciclobutanocarbonilo (0,64 g, 4,9 mmol) (preparada de acuerdo con el procedimiento de la literatura, JACS, 1959, 81, 2723-2728) en 10 ml de xileno se añadió a  
 10 continuación gota a gota a lo largo de 15 minutos. La temperatura se subió a 140°C durante 7 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de acetato de etilo (100 ml). La solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio saturado, y la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró para producir un aceite. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía (hexano al 20% en diclorometano) para producir el compuesto del título (1,03 g, 75%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,98 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,55  
 15 (dd, J = 8,82, 2,03 Hz, 1H), 4,83 - 4,98 (m, 2H), 3,83 - 4,04 (m, 1H), 3,10 - 3,35 (m, 4 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 279/281.

**Ejemplo 1C****3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutanona**

20 El producto del Ejemplo 1B (931 mg, 3,33 mmol) y tetróxido de osmio (28 mg, cat.) se disolvieron en 30 ml THF y 15 ml de agua. La solución se enfrió a 0°C. Se añadió peryodato de sodio (1,5 g, 7,0 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se sofocó con agua, y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para  
 25 producir el producto bruto, que se purificó por medio de cromatografía (hexano al 20% en diclorometano) para producir el compuesto del título (710 mg, 76%). RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,00 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,73, 1,87 Hz, 1H), 3,96 - 4,10 (m, 1H), 3,54 - 3,76 (m, 4H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 281/283

**Ejemplo 1D****Cis-3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutanol**

30 El producto del Ejemplo 1C (710 mg, 2,52 mmol) se disolvió en 50 ml de THF anhidro y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente L-selectruro (1,0 M en THF, 3,02 ml, 3,02 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, a continuación se templó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se sofocó con hidróxido de sodio  
 35 1 N (20 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir el producto bruto, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

**Ejemplo 1E****Trans-6-bromo-2-(3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil)-1,3-benzotiazol**

45 El producto del Ejemplo 1 D (2,52 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (20 ml). Se añadió carbonato de potasio (696 mg, 5,04 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (551 µl, 3,27 mmol). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se añadió otra porción de carbonato de potasio (1,74 g, 12,6 mmol), seguido de L-tartrato de 2-(R)-metilpirrolidina (preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en: R. Altenbach et al., documento WO 2004043458, e Y. Pu et al., Organic Process Research & Development, 9(1), 45-50, 2005) (1,18 g, 5,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante  
 50 la noche. A continuación se sofocó con agua, y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano) para producir 394 mg (45%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,97 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,75, 1,99 Hz, 1H), 3,75 - 3,88 (m, 1H), 3,40 - 3,56 (m, 1H), 3,00 - 3,10 (m, 1H), 2,61 - 2,79 (m, 3H), 2,42 - 2,57 (m, 2H), 2,23 - 2,37 (m, 1H), 1,88 - 2,02 (m, 1H), 1,77 - 1,88 (m, 1H), 1,61 - 1,76  
 55 (m, 1H), 1,39 - 1,54 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,14 Hz, 3H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 351/353,

**Ejemplo 1F****Trans-2-(3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

60 Una solución del producto del Ejemplo 1 E (40 mg, 0,114 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (NÚM. CAS 109299-78-7) (21 mg, 0,169 mmol), diclorobis(trifenilfosfino)paladio(II) (8 mg, 0,01 mmol) y carbonato de potasio (47 mg, 0,34 mmol) en 1 ml isopropanol se calentó a 85°C durante la noche agitando. La reacción se sofocó a continuación con

agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (eluyendo con hidróxido de amonio al 0,35% y metanol en diclorometano al 3,5%) para producir 33 mg (rendimiento 82%) del compuesto del título. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,12 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,44, 1,99 Hz, 1H), 3,83 - 3,94 (m, 1H), 3,46 - 3,62 (m, 1H), 2,99 - 3,14 (m, 1H), 2,64 - 2,85 (m, 3H), 2,43 - 2,64 (m, 2H), 2,23 - 2,40 (m, 1H), 1,89 - 2,03 (m, 1H), 1,78 - 1,91 (m, 1H), 1,67 - 1,78 (m, 1H), 1,42 - 1,56 (m, 1H), 1,14 (d, J = 4,91 Hz, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 351$ .

### Ejemplo 2

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

### Ejemplo 2A

#### 2,6-Dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina

Una solución de 3-bromo-2,6-dimetilpiridina (5,10 g, 27,4 mmol) en éter anhidro (160 ml) enfriada a  $-78^\circ C$  en una atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con n-butil litio (4,1 ml, 10 M en hexano) y se agitó a  $-78^\circ C$  durante 45 minutos. Se añadió gota a gota 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (10,2 g, 54,8 mmol) en 20 ml de éter a  $-78^\circ C$  y se agitó a  $-78^\circ C$  durante 3 horas. La mezcla se sofocó con 10 ml de isopropanol, y se dejó templando a temperatura ambiente. Se añadieron 150 ml de una solución acuosa saturada de NaCl. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (100 ml X 6). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro (6,29 g, 98,4%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,92 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 6,96 (d, J = 7,80 Hz, 1H) 2,73 (s, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 1,34 (s, 12 H). EM:  $(M+H)^+ = 234$ .

### Ejemplo 2B

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,29 Hz, 1H) 7,76 (d, J = 1,84 Hz, 1H) 7,46 (d, J = 7,67 Hz, 1H) 7,39 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 7,67 Hz, 1H) 3,82 - 3,93 (m, 1H) 3,47 - 3,58 (m, 1H) 2,98 - 3,13 (m, 1H) 2,64 - 2,84 (m, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 2,43 - 2,59 (m, 2 H) 2,26 - 2,40 (m, 1H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 1,78 - 1,88 (m, 1H) 1,61 - 1,75 (m, 1H) 1,40 - 1,54 (m, 1H) 1,13 (t, J = 5,37 Hz, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 378$ .

### Ejemplo 3

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinborónico (NÚM. CAS 89641-18-9) por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,32 (s, 1H) 8,02 (d, J = 8,59 Hz, 1H) 7,97 (d, J = 1,84 Hz, 1H) 7,57 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1H) 4,06 (s, 3H) 4,05 (s, 3 H) 3,82 - 3,92 (m, 1H) 3,45 - 3,59 (m, 1H) 3,02 - 3,13 (m, 1H) 2,65 - 2,82 (m, 3 H) 2,47 - 2,62 (m, 2 H) 2,25 - 2,41 (m, 1H) 1,90 - 2,02 (m, 1H) 1,77-1,89 (m, 1H) 1,67 - 1,76 (m, 1H) 1,53 - 1,66 (m, 1H) 1,14 (d, J = 5,83 Hz, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 411$ .

### Ejemplo 4

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA) por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,77 (s, 2 H) 8,08 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 7,98 (d, J = 1,56 Hz, 1H) 7,57 (dd, 1H) 4,09 (s, 3 H) 3,83 - 3,95 (m, 1H) 3,50 - 3,62 (m, 1H) 3,03 - 3,15 (m, 1H) 2,67 - 2,85 (m, 2 H) 2,46 - 2,64 (m, 2 H) 2,29 - 2,40 (m, 1H) 1,92 - 2,03 (m, 1H) 1,82 - 1,89 (m, 1H) 1,65 - 1,79 (m, 1H) 1,44 - 1,63 (m, 2 H) 1,15 (s, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 381$ .

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

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el ácido piridin-4-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,69 (d, J = 6,24 Hz, 2 H) 8,12 (d, J = 1,87 Hz, 1H) 8,08 (d, J = 8,42 Hz, 1H) 7,73 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H) 7,56 (dd, J = 4,52, 1,72 Hz, 2 H) 3,85 - 3,93 (m, 1H) 3,49 - 3,59 (m, 1H) 3,01 - 3,13 (m, 1H) 2,69 - 2,84 (m, 2 H) 2,46 - 2,61 (m, 2 H) 2,28 - 2,42 (m, 1H) 1,92 - 2,01 (m, 1H) 1,79 - 1,88 (m, 1H) 1,69 - 1,78 (m, 1H) 1,57 - 1,66 (m, 1H) 1,45 - 1,55 (m, 1H) 1,14 (d, J = 5,62 Hz, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 350$ .

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

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F sustituyendo el ácido 2-metoxipiridin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,00 (d, J = 8,48 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 2,03 Hz, 1H) 7,67 (dd, J = 9,15, 2,71 Hz, 1H) 7,56 (d, J = 2,71 Hz, 1H) 7,49 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H) 6,70 (d, J = 9,15 Hz, 1H) 3,82 - 3,95 (m, 1H) 3,65 (s, 3 H) 3,48 - 3,60 (m, 1 H) 3,01 - 3,21 (m, 1H) 2,65 - 2,87 (m, 2 H) 2,45 - 2,64 (m, 2 H) 2,28 - 2,44 (m, 1H) 1,92 - 2,05 (m, 1H) 1,62 - 1,91 (m, 3 H) 1,46 - 1,60 (m, 1H) 1,15 (s, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 380$ .

**Ejemplo 7****Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-piridin-3-il-1,3-benzotiazol**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el ácido por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,91 (d, J = 1,70 Hz, 1H) 8,62 (dd, J = 4,92, 1,53 Hz, 1 H) 8,02 - 8,15 (m, 2 H) 7,89 - 7,97 (m, 1H) 7,68 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1H) 7,34 - 7,44 (m, 1H) 3,79 - 3,96 (m, 1H) 3,46 - 3,62 (m, 1H) 3,02 - 3,16 (m, 1H) 2,65 - 2,88 (m, 2 H) 2,47 - 2,63 (m, 2 H) 2,27 - 2,44 (m, 1H) 1,64 - 2,06 (m, 4 H) 1,41 - 1,59 (m, 1H) 1,14 (t, J = 6,95 Hz, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 350$ .

**Ejemplo 8****Trans-3-(2-{3-[(2-R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)quinolina**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo la 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-quinolina (NÚM. CAS171364-85-5) por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,24 (d, J = 2,37 Hz, 1H) 8,37 (d, J = 2,03 Hz, 1H) 8,08 - 8,23 (m, 3 H) 7,91 (d, J = 7,46 Hz, 1H) 7,82 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1H) 7,72 - 7,79 (m, 1H) 7,61 (t, J = 7,46 Hz, 1H) 3,87 - 4,00 (m, 1H) 3,46 - 3,64 (m, 1H) 3,01 - 3,15 (m, 1H) 2,73 - 2,83 (m, 2 H) 2,58 - 2,69 (m, 2 H) 2,32 - 2,45 (m, 1H) 1,70 - 2,12 (m, 5 H) 1,55 (s, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 400$ .

**Ejemplo 9****Trans-6-(6-fluoropiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3 benzotiazol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo la 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-piridina (asequible de Aldrich) por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,48 (d, J = 2,71 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,98 - 8,04 (m, 2 H) 7,62 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H) 7,04 (dd, J = 8,48, 2,71 Hz, 1 H) 3,84 - 3,97 (m, 1 H) 3,46 - 3,68 (m, 1 H) 2,95 - 3,22 (m, 1 H) 2,68 - 2,87 (m, 2 H) 2,51 - 2,64 (m, 2 H) 2,24 - 2,44 (m, 1 H) 1,47 - 2,08 (m, 5 H) 1,17 (s, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 368$ .

**Ejemplo 10****Trans-4-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)benzotrilo**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el ácido 4-cianofenilborónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,05 - 8,06 (m, 2 H) 7,75 (s, 4 H) 7,68 (dd, J = 8,82, 1,70 Hz, 1 H) 3,83 - 3,94 (m, 1 H) 3,46 - 3,58 (m, 1 H) 3,01 - 3,15 (m, 1H) 2,65 - 2,86 (m, 2 H) 2,45 - 2,63 (m, 2 H) 2,27 - 2,42 (m, 1 H) 1,65 - 2,03 (m, 4 H) 1,42 - 1,57 (m, 1 H) 1,14 (d, J = 6,10 Hz, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 374$ .

**Ejemplo 11****Trans-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**5 **Ejemplo 11A****Trans-6-bromo-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo la 2-(S)-metilpirrolidina por 2-(R)-metilpirrolidina. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,98 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,74 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1 H) 3,87 (t, J = 9,83 Hz, 1 H) 3,65 - 3,80 (m, 1 H) 3,22 - 3,39 (m, 1 H) 2,82 - 3,00 (m, 3 H) 2,69 - 2,78 (m, 1 H) 2,56 - 2,66 (m, 2 H) 2,04 - 2,14 (m, 1 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 1,78 - 1,89 (m, 1 H) 1,61 - 1,72 (m, 1 H) 1,27 (d, J = 4,37 Hz, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 351/353.

15 **Ejemplo 11B****Trans-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1E. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,24 (s, 1 H) 8,97 - 9,08 (s, 2 H) 8,12 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 3,86 - 3,96 (m, 1 H) 3,49 - 3,68 (m, 1 H) 3,03 - 3,21 (m, 1 H) 2,69 - 2,87 (m, 3 H) 2,53 - 2,66 (m, 2 H) 2,26 - 2,44 (m, 1 H) 1,94 - 2,08 (m, 1 H) 1,80 - 1,94 (m, 1 H) 1,68 - 1,81 (m, 1 H) 1,53 - 1,64 (m, 1 H) 1,16 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 351.

25 **Ejemplo 12****Trans-6- 2 4-dimetox 1,3-benzotiazol**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinborónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,32 (s, 1 H) 8,02 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 1 H) 4,06 (s, 3H) 4,05 (s, 3 H) 3,83 - 3,95 (m, 1 H) 3,51 - 3,72 (m, 1 H) 3,10 - 3,29 (m, H) 2,68 - 2,80 (m, 3 H) 2,40 - 2,65 (m, 3 H) 1,49 - 2,13 (m, 4 H) 1,10 - 1,27 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 411,

35 **Ejemplo 13****Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3 benzotiazol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1 E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 1,22 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 3,83 - 3,95 (m, 1 H) 3,49 - 3,65 (m, 1 H) 3,04 - 3,18 (m, 1 H) 2,69 - 2,83 (m, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 2,39 - 2,63 (m, 3 H) 1,95 - 2,03 (m, 1 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 1,69 - 1,80 (m, 1 H) 1,58 - 1,68 (m, 1 H) 1,16 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 378.

45

**Ejemplo 14****Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 11 A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,77 (s, 2 H) 8,08 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,58, 1,72 Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 3,84 - 3,98 (m, 1H) 3,47 - 3,65 (m, 1 H) 2,99 - 3,18 (m, 1 H) 2,66 - 2,80 (m, 2 H) 2,44 - 2,62 (m, 2 H) 2,27 - 2,44 (m, 1 H) 1,92 - 2,04 (m, 1 H) 1,80 - 1,92 (m, 1H) 1,67 - 1,78 (m, 1 H) 1,44 - 1,64 (m, 2 H) 1,14 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 378.

55

**Ejemplo 15****Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 6-metoxi-3-piridinaborónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,43 (d, J = 2,18 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J = 8,58, 2,65 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1 H) 6,84

(d, J = 8,73 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 1 H) 3,47 - 3,58 (m, 1 H) 2,97 - 3,15 (m, 1 H) 2,66 - 2,85 (m, 2 H) 2,44 - 2,64 (m, 2 H) 2,26 - 2,39 (m, 1 H) 1,92 - 2,03 (m, 1 H) 1,79 - 1,89 (m, 1 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 1,46 - 1,64 (m, 2 H) 1,14 (d, J = 5,30 Hz, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 380.

#### 5 **Ejemplo 16**

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

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 11 A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo la 3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinolina por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,24 (d, J = 2,50 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 2,50 Hz, 1 H) 8,09 - 8,21 (m, 3 H) 7,90 (d, J = 8,11 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,54 - 7,66 (m, 1 H) 3,82 - 3,99 (m, 1 H) 3,46 - 3,64 (m, 1 H) 2,98 - 3,16 (m, 1 H) 2,65 - 2,86 (m, 2 H) 2,42 - 2,64 (m, 2 H) 2,28 - 2,41 (m, 1 H) 1,92 - 2,05 (m, 1 H) 1,81 - 1,89 (m, 1 H) 1,69 - 1,78 (m, 1 H) 1,44 - 1,63 (m, 2 H) 1,16 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 400.

#### **Ejemplo 17**

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

20 **Ejemplo 17A**

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

30 El producto del Ejemplo 1C (500 mg, 1,77 mmol) se disolvió en 6 ml diclorometano y 4 ml etanol. Se añadió 2-(R)-metilpirrolidina (1,04 g, 4,43 mmol, extracto en tolueno a partir de hidróxido de sodio al 50%) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. a continuación se añadió borano-piridina (358 µl, 3,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,4% y metanol al 4% en diclorometano) para producir 45 mg (rendimiento 9%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,98 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 3,54 - 3,65 (m, 1 H) 3,15 - 3,29 (m, 1 H) 3,00 - 3,13 (m, 1 H) 2,73 - 2,86 (m, 1 H) 2,56 - 2,69 (m, 2 H) 2,32 - 2,57, (m, 3 H) 1,92 - 2,05 (m, 1 H) 1,79 - 1,90 (m, 1 H) 1,67 - 1,78 (m, 1 H) 1,46 - 1,57 (m, 1 H) 1,17 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 351/353.

#### **Ejemplo 17B**

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

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto de Ejemplo 17A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,03 - 8,13 (m, 2 H) 7,65 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1 H) 3,57 - 3,74 (m, 1 H) 3,17 - 3,31 (m, 1 H) 3,01 - 3,12 (m, 1 H) 45 2,76 - 2,88 (m, 1 H) 2,61 - 2,70 (m, 1 H) 2,44 - 2,59 (m, 3 H) 2,30 - 2,40 (m, 1 H) 1,91 - 2,05 (m, 1 H) 1,78 - 1,89 (m, 1 H) 1,67 - 1,79 (m, 1 H) .1,44 - 1,62 (m, 1 H) 1,17 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 351.

#### **Ejemplo 18**

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

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 17A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,99 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 7,67 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 7,36 Hz, 1 H) 3,57 - 3,70 (m, 1 H) 3,14 - 3,29 (m, 1 H) 55 2,99 - 3,13 (m, 1 H) 2,73 - 2,85 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 2,28 - 2,67 (m, 5 H) 1,91 - 2,01 (m, 1 H) 1,77 - 1,88 (m, 1 H) 1,59 - 1,73 (m, 1 H) 1,43 - 1,53 (m, 1 H) 1,15 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 378.

#### **Ejemplo 19**

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

#### **Ejemplo 19A**

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

El producto del Ejemplo 1C (500 mg, 1,77 mmol) se disolvió en 6 ml de diclorometano y 4 ml de etanol. A continuación se añadió 2-(S)-metilpirrolidina (1,04 g, 4,43 mmol, extracto en tolueno a partir de hidróxido de sodio al 50%) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió borano-piridina (358 µl, 3,54 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,4% y metanol al 4% en diclorometano) para producir 98 mg (rendimiento 16%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,98 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 3,54 - 3,65 (m, 1 H) 3,15 - 3,29 (m, 1 H) 3,00 - 3,12 (m, 1 H) 2,74 - 2,85 (m, 1 H) 2,58 - 2,68 (m, 1 H) 2,43 - 2,56 (m, 3 H) 2,30 - 2,39 (m, 1 H) 1,92 - 2,02 (m, 1 H) 1,78 - 1,89 (m, 1 H) 1,70 - 1,76 (m, 1 H) 1,44 - 1,59 (m, 1 H) 1,16 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 351/353.

**Ejemplo 19B****Cis-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 19A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,00 - 8,13 (m, 2 H) 7,65 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1 H) 3,58 - 3,75 (m, 1 H) 3,15 - 3,28 (m, 1 H) 3,00 - 3,12 (m, 1 H) 2,75 - 2,86 (m, 1 H) 2,60 - 2,71 (m, 1 H) 2,43 - 2,58 (m, 3 H) 2,30 - 2,42 (m, 1 H) 1,91 - 2,05 (m, 1 H) 1,76 - 1,90 (m, 1 H) 1,66 1,76 (m, 1 H) 1,40 - 1,56 (m, 1 H) 1,16 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 351.

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 19A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinborónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,31 (s, 1 H) 7,91 - 8,03 (m, 2 H) 7,55 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1 H) 4,06 (s, 3H) 4,05 (s, 3 H) 3,55 - 3,70 (m, 1 H) 3,15 - 3,29 (m, 1 H) 3,02 - 3,14 (m, 1 H) 2,72 - 2,88 (m, 1 H) 2,60 - 2,71 (m, 1 H) 2,43 - 2,56 (m, 3 H) 2,30 - 2,40 (m, 1 H) 1,91 - 2,02 (m, 1 H) 1,79 - 1,88 (m, 1 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 1,44 - 1,55 (m, 1 H) 1,16 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 411.

**Ejemplo 21****Cis-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 19A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,99 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 7,67 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 7,67 Hz, 1 H) 3,58 - 3,70 (m, 1 H) 3,16 - 3,30 (m, 1 H) 3,00 - 3,13 (m, 1 H) 2,69 - 2,86 (m, 1 H) 2,59 - 2,68 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,49 (s, 3H) 2,42 - 2,52 (m, 3 H) 1,91 - 2,03 (m, 1 H) 1,78 - 1,87 (m, 1 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 1,42 - 1,57 (m, 1 H) 1,16 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 378.

**Ejemplo 22****Trans-2-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona**

El producto del Ejemplo 1 E (30 mg, 0,085 mmol), 3(2H)-piridazinona (Núm. CAS 504-30-3) (16 mg, 0,17 mmol), cobre (11 mg, 0,17 mmol), y carbonato de potasio (71 mg, 0,51 mmol) se mezclaron en piridina desgasificada (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se sofocó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,35% y metanol en diclorometano al 3,5%) para producir 23 mg (rendimiento 74%) del compuesto del título. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,15(m, 1 H) 8,05 (m, 1 H) 7,92 (dd, J = 3,74, 1,87 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1 H) 7,20-7,32 (m, 1 H) 7,08 (dd, J = 9,51, 1,72 Hz, 1 H) 3,86 - 3,99 (m, 1 H) 3,58 - 3,70 (m, 1 H) 3,15 - 3,27 (m, 1 H) 3,01 - 3,13 (m, 1 H) 2,74 - 2,87 (m, 1 H) 2,28 - 2,71 (m, 4 H) 1,90 - 2,03 (m, 1 H) 1,79 - 1,90 (m, 1 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,44 - 1,65 (m, 1 H) 1,16 (s, 3 H) EM: (M+H)<sup>+</sup> = 367.

**Ejemplo 23****Trans-6-metil-2-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo 6-metil-3(2H)-piridazinona (NÚM. CAS13327-27-0) por 3(2H)-piridazinona. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,12 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8,74 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 9,36 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 9,67 Hz, 1 H) 3,55 - 3,70 (m, 1 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,02 - 3,14 (m, 1 H) 2,74 - 2,84 (m, 1 H) 2,59 - 2,69 (m, 1 H) 2,45 - 2,56 (m, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 2,30 - 2,37 (m, 1 H) 1,91 - 2,02 (m, 1 H) 1,78 - 1,87 (m; 1 H) 1,69 - 1,77 (m, 1 H) 1,55 - 1,67 (m, 1 H) 1,46 - 1,52 (m, 1 H) 1,16 (d, J = 1,87 Hz, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 381.

#### **Ejemplo 24**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo 5-metil-2(1H)-piridona (NÚM. CAS1003-68-5) por 3(2H)-piridazinona. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,03 (m, 1 H) 7,88 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 6,62 (d, J = 9,36 Hz, 1 H) 3,57 - 3,69 (m, 1 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,01 - 3,11 (m, 1 H) 2,73 - 2,83 (m, 1 H) 2,58 - 2,67 (m, 1 H) 2,42 - 2,54 (m, 2 H) 2,31 - 2,39 (m, 1 H) 2,12 (s, 3 H) 1,91 - 2,03 (m, 1 H) 1,78 - 1,89 (m, 1 H) 1,66 - 1,75 (m, 1 H) 1,56 - 1,65 (m, 1 H) 1,44 - 1,53 (m, 1 H) 1,15 (d, J = 4,06 Hz, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 380.

#### **Ejemplo 25**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo 3-metil-2-piridona (NÚM. CAS1003-56-1) por 3(2H)-piridazinona. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 2,50 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 2 H) 6,18 (t, J = 6,71 Hz, 1 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,01 - 3,11 (m, 1 H) 2,74 - 2,83 (m, 1 H) 2,58 - 2,65 (m, 1 H) 2,43 - 2,55 (m, 2 H) 2,29 - 2,40 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 1,80 - 1,89 (m, 1 H) 1,66 - 1,75 (m, 1 H) 1,46 - 1,62 (m, 2 H) 1,15 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 380.

#### **Ejemplo 26**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,15 (d, J = 2,18 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 8,73 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J = 3,74, 1,56 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,08 (dd, J = 9,51, 1,72 Hz, 1 H) 3,58 - 3,68 (m, 1 H) 3,16 - 3,26 (m, 1 H) 3,01 - 3,11 (m, 1 H) 2,75 - 2,84 (m, 1 H) 2,59 - 2,68 (m, 1 H) 2,45 - 2,57 (m, 2 H) 2,31 - 2,41 (m, 1 H) 1,92 - 2,01 (m, 1 H) 1,79 - 1,90 (m, 1 H) 1,68 - 1,76 (m, 1 H) 1,47 - 1,62 (m, 2 H) 1,16 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 367.

#### **Ejemplo 27**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 11 A por el producto del Ejemplo 1 E, y sustituyendo 6-metil-3(2H)-piridazinona por 3(2H)-piridazinona. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,12 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,73, 1,87 Hz, 1 H) 7,16 (m, 1 H) 7,01 (m, 1 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 3,15 - 3,24 (m, 1 H) 3,02 = 3,11 (m, 1 H) 2,73 - 2,86 (m, 1 H) 2,56 - 2,68 (m, 1 H) 2,45 - 2,55 (m, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 2,30 - 2,37 (m, 1 H) 1,92 - 2,04 (m, 1 H) 1,77 - 1,87 (m, 1 H) 1,67 - 1,74 (m, 1 H) 1,44 - 1,61 (m, 2 H) 1,15 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 381.

#### **Ejemplo 28**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo 5-metil-2(1 H)-piridona por 3(2H)-piridazinona. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 2,18 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J = 9,36, 2,50 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 6,62 (d, J = 9,36 Hz, 1 H) 3,59 - 3,69 (m, 1 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,01 - 3,10 (m, 1 H) 2,77 - 2,85 (m, 1 H) 2,60 - 2,67 (m, 1 H) 2,33 - 2,56 (m, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,93 - 2,03 (m, 1 H) 1,79 - 1,88 (m, 1 H) 1,68 - 1,77 (m, 1 H) 1,45 - 1,64 (m, 2 H) 1,16(s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 380.



**Ejemplo 29****Trans-3-metil-1-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 11A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo 3-metil-2-piridona por 3(2H)-piridazinona. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,74 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 2 H) 6,18 (t, J = 6,86 Hz, 1 H) 3,57 - 3,68 (m, 1 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,02 - 3,10 (m, 1 H) 2,72 - 2,85 (m, 1 H) 2,59 - 2,68 (m, 1 H) 2,44 - 2,53 (m, 2 H) 2,31 - 2,43 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 1,91 - 2,02 (m, 1 H) 1,79 - 1,88 (m, 1 H) 1,65 - 1,76 (m, 1 H) 1,44 - 1,64 (m, 2 H) 1,15 (s, 3 H). EM: (M+H) $^+$  = 380.

**Ejemplo 30****Cis-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

15 **Ejemplo 30A**

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

20 Se añadió pirrolidina (295  $\mu$ l, 3,54 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 1C (100 mg, 0,354 mmol) en 2 ml de metanol y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (56 mg, 0,891 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano) para producir 65 mg (55%) del compuesto del título. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) para el isómero cis  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,90 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,75, 1,99 Hz, 1 H) 3,56 - 3,66 (m, 1 H) 3,05 - 3,19 (m, 1 H) 2,55 - 2,75 (m, 6 H) 2,41 - 2,53 (m, 2 H) 1,75 - 1,92 (m, 4 H). EM: (M+H) $^+$  = 337/339.

**Ejemplo 30B****Cis-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 30A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,08 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H) 3,59 - 3,74 (m, 1 H) 3,02 - 3,16 (m, 1 H) 2,66 - 2,79 (m, 2 H) 2,51 - 2,63 (m, 4 H) 2,38 - 2,49 (m, 2 H) 1,84 (s, 4 H). EM: (M+H) $^+$  = 337,

**Ejemplo 31****Cis-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 30A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,77 (s, 2 H) 8,04 (d, J = 8,90 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 1,23 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,44, 1,99 Hz, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 3,60 - 3,72 (m, 1 H) 3,04 - 3,14 (m, 1 H) 2,65 - 2,78 (m, 2 H) 2,51 - 2,63 (m, 4 H) 2,38 - 2,51 (m, 2 H) 1,84 (s, 4 H). EM: (M+H) $^+$  = 367.

**Ejemplo 32****Cis-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol****Ejemplo 32A****Cis-6-bromo-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17A, sustituyendo piperidina por 2-(R)-metilpirrolidina. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 8,73 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J = 8,73, 1,87 Hz, 1 H) 3,50 - 3,61 (m, 1 H) 2,79 (s, 1 H) 2,61 - 2,71 (m, 2 H) 2,23 - 2,43 (m, 6 H) 1,52 - 1,71 (m, 6 H). EM: (M+H) $^+$  = 351/353.

**Ejemplo 32B****Cis-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 32A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,08 (d, J = 9,05 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 1,25 Hz, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1 H) 3,56 - 3,68 (m, 1 H) 2,80 - 2,88 (m, 1 H) 2,66 - 2,77 (m, 2 H) 2,22 - 2,47 (m, 6 H) 1,52 - 1,74 (m, 6 H). EM:  $(M+H)^+ = 351$ .

### **Ejemplo 33**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 32A por el producto del Ejemplo 1 E, y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,77 (s, 2 H) 8,04 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 3,55 - 3,68 (m, 1 H) 2,79 - 2,91 (m, 1 H) 2,66 - 2,77 (m, 2 H) 2,23 - 2,49 (m, 6 H) 1,52 - 1,73 (m, 6 H). EM:  $(M+H)^+ = 381$ .

### **Ejemplo 34**

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

### **Ejemplo 34A**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17A, excepto porque se sustituyó hexametenimina por 2-(R)-metilpirrolidina. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,74 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 3,02 - 3,15 (m, 1 H) 2,64 - 2,73 (m, 2 H) 2,48 - 2,62 (m, 4 H) 2,20 - 2,37 (m, 2 H) 1,51 - 1,75 (m, 8 H). EM:  $(M+H)^+ = 365/367$ .

### **Ejemplo 34B**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 34A por el compuesto de Ejemplo 1E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,09 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 1,23 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1 H) 3,45 - 3,67 (m, 1 H) 3,04 - 3,21 (m, 1 H) 2,67 - 2,77 (m, 2 H) 2,46 - 2,65 (m, 4 H) 2,26 - 2,43 (m, 2 H) 1,53 - 1,78 (m, 8 H). EM:  $(M+H)^+ = 365$ .

### **Ejemplo 35**

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

### **Ejemplo 35A**

#### **Cis-6-bromo-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17A, sustituyendo morfolina por 2-(R)-metilpirrolidina. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,74 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1 H) 4,01 (d, J = 15,29 Hz, 1 H) 3,68 - 3,80 (m, 2 H) 3,51 - 3,62 (m, 1 H) 3,14 (d, J = 13,73 Hz, 1 H) 2,81 - 2,98 (m, 2 H) 2,64 - 2,72 (m, 1 H) 2,25 - 2,48 (m, 4 H) 1,58 (s, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 353/355$ .

### **Ejemplo 35B**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 35A por el producto del Ejemplo 1E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,10 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1 H) 3,60 - 3,87 (m, 3 H) 2,80 - 3,01 (m, 1 H) 2,66 - 2,78 (m, 2 H) 2,30 - 2,51 (m, 4 H) 1,58 (s, 4 H). EM:  $(M+H)^+ = 353$ .

### **Ejemplo 36**

#### **Cis-[(2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il]metanol**

**Ejemplo 36A****Cis-((2S)-1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il)metanol**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, sustituyendo L-prolinol por pirrolidina. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H) 3,50 - 3,63 (m, 2 H) 3,39 (dd, J = 10,59, 3,22 Hz, 1 H) 3,22 - 3,32 (m, 1 H) 3,00 - 3,13 (m, 1 H) 2,70 - 2,84 (m, 2 H) 2,58 - 2,70 (m, 1 H) 2,34 - 2,53 (m, 3 H) 1,86 - 2,01 (m, 1 H) 1,68 - 1,82 (m, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 367/369$ .

10

**Ejemplo 36B****Cis-((2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il)metanol**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el compuesto de Ejemplo 36A por el producto del Ejemplo 1E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,10 (d, J = 8,90 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 1,23 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,44, 1,99 Hz, 1 H) 3,53 - 3,68 (m, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 1 H) 3,26 - 3,35 (m, 1 H) 3,02 - 3,14 (m, 1 H) 2,74 - 2,86 (m, 2 H) 2,63 - 2,73 (m, 1 H) 2,40 - 2,57 (m, 3 H) 1,86 - 1,99 (m, 1 H) 1,71 - 1,84 (m, 2 H) 1,49 - 1,70 (m, 1 H). EM:  $(M+H)^+ = 367$ .

20

**Ejemplo 37****Cis-((2S)-1-[3-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil]pirrolidin-2-il)metanol**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 36A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,77 (s, 2 H) 8,06 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 3,55 - 3,68 (m, J = 7,67 Hz, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 1 H) 3,25 - 3,35 (m, 1 H) 3,03 - 3,14 (m, 1 H) 2,72 - 2,87 (m, 2 H) 2,61 - 2,72 (m, 1 H) 2,40 - 2,54 (m, 3 H) 1,87 - 2,01 (m, 1 H) 1,69 - 1,85 (m, 2 H) 1,51 - 1,70 (m, 1 H). EM:  $(M+H)^+ = 397$ .

30

**Ejemplo 38****Cis-2-[3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

35

**Ejemplo 38A****Cis-(3aR,6aR)-5-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**

40

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, sustituyendo el éster terc-butílico de ácido hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en: Q. Li et al., J. Med. Chem.; 39(16), 3070-3088, 1996) por pirrolidina. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H) 4,13 - 4,28 (m, 2 H) 3,50 - 3,63 (m, 2 H) 3,33 - 3,46 (m, 2 H) 2,93 - 3,01 (m, 1 H) 2,78 - 2,88 (m, 1 H) 2,27 - 2,71 (m, 6 H) 1,90 - 2,02 (m, 1 H) 1,66 - 1,78 (m, 1 H) 1,45 - 1,48 (s, 9 H). EM:  $(M+H)^+ = 478/480$ .

45

**Ejemplo 38B****Cis-(3aR,6aR)-5-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**

50

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 38A por el compuesto de Ejemplo 1E. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,09 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 1,25 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1 H) 4,15 - 4,30 (m, 2 H) 3,53 - 3,71 (m, 2 H) 3,35 - 3,49 (m, 2 H) 2,95 - 3,07 (m, 1 H) 2,81 - 2,91 (m, 1 H) 2,58 - 2,76 (m, 3 H) 2,29 - 2,52 (m, 3 H) 1,91 - 2,03 (m, 1 H) 1,68 - 1,80 (m, 1 H) 1,39 - 1,52 (s, 9 H). EM:  $(M+H)^+ = 478$ .

55

**Ejemplo 38C****Cis-2-[3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

60

El compuesto del título se preparó mezclando el producto del Ejemplo 38B con una mezcla 1:1 de TFA y diclorometano. Al cabo de 2 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se alcalinizó con

bicarbonato de sodio saturado y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,19 - 9,26 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,09 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 3,81 - 3,92 (m, 1 H) 3,60 - 3,71 (m, 1 H) 3,03 - 3,12 (m, 1 H) 2,95 - 3,03 (m, 1 H) 2,87 - 2,95 (m, 1 H) 2,72 - 2,79 (m, 1 H) 2,64 - 2,71 (m, 2 H) 2,50 - 2,62 (m, 3 H) 2,32 - 2,46 (m, 3 H) 1,91 - 2,00 (m, 1 H) 1,57 - 1,67 (m, 1 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 378,

#### **Ejemplo 39**

#### **Cis-2-{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol**

#### **Ejemplo 39A**

#### **Cis-(3aR,6aR)-5-{3-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 38A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,77 (s, 2 H) 8,05 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1 H) 4,14 - 4,29 (m, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 3,54 - 3,70 (m, 2 H) 3,34 - 3,49 (m, 2 H) 2,93 - 3,05 (m, 1 H) 2,77 - 2,91 (m, 1 H) 2,52 - 2,75 (m, 3 H) 2,28 - 2,50 (m, 3 H) 1,90 - 2,02 (m, 1 H) 1,66 - 1,81 (m, 1 H) 1,46 (s, 9 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 508.

#### **Ejemplo 39B**

#### **Cis-2-{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 38C, sustituyendo el producto del Ejemplo 39A por el producto del Ejemplo 38B. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,77 (s, 2 H) 8,05 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,58 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 3,85 - 3,98 (m, 1 H) 3,60 - 3,70 (m, 1 H) 3,08 - 3,16 (m, 1 H) 2,90 - 3,02 (m, 2 H) 2,73 - 2,81 (m, 1 H) 2,61 - 2,71 (m, 2 H) 2,49 - 2,60 (m, 3 H) 2,31 - 2,47 (m, 3 H) 1,93 - 2,05 (m, 1 H) 1,58 - 1,74 (m, 1 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 408.

#### **Ejemplo 40**

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

#### **Ejemplo 40A**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, sustituyendo la 2-(R)-metilpiperidina (asequible de Clariant) por pirrolidina. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 2,18 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,73 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1 H) 3,43 - 3,57 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 1 H) 2,67 - 2,81 (m, 2 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 2,37 - 2,50 (m, 2 H) 2,27 - 2,38 (m, 1 H) 2,08 (m, 1 H) 1,50 - 1,68 (m, 4 H) 1,29 - 1,42 (m, 1 H) 1,06 (d, J = 4,99 Hz, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 365/367.

#### **Ejemplo 40B**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 40A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,17 (s, 1 H) 9,15 (s, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 8,11 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,89 (dd, J = 8,29, 1,53 Hz, 1 H) 3,92 - 4,13 (m, 2 H) 3,75 - 3,90 (m, 2 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,03 - 3,18 (m, 1 H) 2,83 - 3,01 (m, 3 H) 2,66 - 2,83 (m, 2 H) 1,83 - 2,06 (m, 2 H) 1,56 - 1,80 (m, 2 H) 1,41 (dd, J = 18,72, 6,75 Hz, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 365.

#### **Ejemplo 41**

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

**Ejemplo 41A****Cis-N-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]-N-isopropil-N-metilamina**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, sustituyendo la isopropilmetilamina por pirrolidina. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1 H) 3,47 - 3,58 (m, 1 H) 3,12 - 3,23 (m, 1 H) 2,89 - 3,01 (m, 1 H) 2,60 - 2,71 (m, 2 H) 2,23 - 2,38 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 1,01 (d, J = 6,55 Hz, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 339/341.

**Ejemplo 41B****Cis-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 41 A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (400 MHz, Disolvente)  $\delta$  ppm 9,17 (s, 1 H) 9,15 (s, 2 H) 8,39 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,89 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H) 3,96 - 4,10 (m, 1 H) 3,77 - 3,91 (m, 1 H) 3,60 - 3,78 (m, 1 H) 2,86 - 3,07 (m, 3 H) 2,69 - 2,82 (m, 1 H) 2,71 (s, 3 H) 1,36 (dd, J = 30,84, 6,29 Hz, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 339.

**Ejemplo 42****Cis-{1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol****Ejemplo 42A****Cis-{1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, sustituyendo 4-piperidinmetanol por pirrolidina. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,70, 1,98 Hz, 1 H) 3,54 - 3,60 (m, 1 H) 3,51 (d, J = 6,41 Hz, 2 H) 2,94 (d, J = 10,37 Hz, 2 H) 2,77 - 2,86 (m, 1 H) 2,65 - 2,72 (m, 2 H) 2,26 - 2,35 (m, 2 H) 1,73 - 1,87 (m, 4 H) 1,47 - 1,57 (m, 2 H) 1,23 - 1,34 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 381/383.

**Ejemplo 42B****Cis-{1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 42A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1 H) 9,02 (s, 2 H) 8,03 - 8,12 (m, 2 H) 7,65 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H) 3,60 - 3,71 (m, 1 H) 3,53 (d, J = 6,44 Hz, 2 H) 3,04 - 3,17 (m, 2 H) 2,61 - 3,03 (m, 6 H) 2,46 - 2,59 (m, 2 H) 1,91 - 2,04 (m, 1 H) 1,73 - 1,89 (m, 2 H) 1,52 - 1,67 (m, 1 H) 1,34 - 1,49 (m, 1 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 381.

**Ejemplo 43****Trans-{1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol****Ejemplo 43A****Trans-{1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol**

55 El producto del Ejemplo 1 D (0,177 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (2 ml). Se añadió carbonato de potasio (50 mg, 0,362 mmol) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (40  $\mu$ l, 0,238 mmol). La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se añadió otra porción de carbonato de potasio (100 mg, 0,724 mmol), seguido de 4-piperidinmetanol (61 mg, 0,530 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se sofocó con agua, y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,3% y metanol al 3% en diclorometano) para producir 29 mg (43%) del compuesto del título. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,98 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 3,74 - 3,86 (m, 1 H) 3,52 (d, J = 6,10 Hz, 2 H) 3,08 - 3,19 (m, 1 H) 2,95 (d, J = 10,68 Hz, 2 H) 2,51 - 2,62 (m, 4 H) 1,79 (d, J = 10,68 Hz, 4 H) 1,48 - 1,59 (m, 2 H) 1,25 - 1,38 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 381/383.

60

**Ejemplo 43B****Trans-{1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 43A por el producto del Ejemplo 1E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,24 (s, 1 H) 9,02 (s, 2 H) 8,11 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H) 3,86 - 3,94 (m, 1 H) 3,54 (t, J = 6,44 Hz, 2 H) 3,30 - 3,51 (m, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 2 H) 2,84 - 2,98 (m, 2 H) 2,63 - 2,76 (m, 2 H) 1,97 - 2,12 (m, 2 H) 1,77 - 1,90 (m, 2 H) 1,44 - 1,68 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 381$ .

10

**Ejemplo 44****Trans-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**15 **Ejemplo 44A****Trans-6-bromo-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo piperidina por 4-piperidinmetanol. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H) 3,73 - 3,87 (m, 1 H) 3,05 - 3,18 (m, 1 H) 2,49 - 2,66 (m, 4 H) 2,19 - 2,44 (m, 4 H) 1,55 - 1,71 (m, 4 H) 1,39 - 1,54 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 351/353$ .

25 **Ejemplo 44B****Trans-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,11 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1 H) 3,80 - 3,94 (m, 1 H) 3,09 - 3,21 (m, 1 H) 2,56 - 2,68 (m, 4 H) 2,27 - 2,42 (m, 4 H) 1,58 - 1,70 (m, 4 H) 1,42 - 1,55 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 351$ .

35 **Ejemplo 45****Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,47 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J = 8,54, 1,53 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 7,63 Hz, 1 H) 3,83 - 3,92 (m, 1 H) 3,42 - 3,53 (m, 1 H) 2,92 - 3,04 (m, 1 H) 2,62 - 2,74 (m, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 2,08 (s, 4 H) 1,71 - 1,83 (m, 4 H) 1,50 - 1,61 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 378$ .

45 **Ejemplo 46****Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1 E, y sustituyendo el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,43 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J = 8,70, 2,59 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 1 H) 3,36 - 3,48 (m, 1 H) 2,87 - 2,98 (m, 2 H) 2,52 - 2,71 (m, 4 H) 2,08 (s, 2 H) 1,67 - 1,82 (m, 4 H) 1,48 - 1,58 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 380$ .

55 **Ejemplo 47****Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-piperidin-1-ciclobutil)-1,3-benzotiazol**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se sustituyó el compuesto de Ejemplo 44A por el compuesto de Ejemplo 1 E, y se sustituyó el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,78 (s, 2 H) 8,07 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 3,80 - 3,92 (m, 1 H) 3,07 - 3,24 (m, 1 H) 2,55 - 2,73 (m, 4 H) 2,26 - 2,47 (m, 4 H) 1,57 - 1,80 (m, 4 H) 1,43 - 1,53 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 381$ .

**Ejemplo 48A****Trans-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1E. En esta preparación, se obtuvieron dos productos isoméricos que representaron las configuraciones cis- y trans- del anillo de ciclobutano. El producto que tenía un RF de 0,28 en la TLC (condiciones de TLC hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano sobre gel de sílice) se separó y se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano para producir un sólido de color blanquecino, que correspondía al isómero trans: pf 139-140°C. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,15 (d,  $J = 2,14$  Hz, 1 H) 8,05 (d,  $J = 8,85$  Hz, 1 H) 7,93 (dd,  $J = 3,81, 1,68$  Hz, 1 H) 7,70 (dd,  $J = 8,85, 2,14$  Hz, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 (dd,  $J = 9,46, 1,83$  Hz, 1 H) 3,80 - 3,92 (m, 1 H) 3,10 - 3,19 (m, 1 H) 2,53 - 2,70 (m, 4 H) 2,21 - 2,47 (m, 4 H) 1,58 - 1,72 (m, 4 H) 1,42 - 1,55 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 367$ .

**Método de Preparación Alternativa del Ejemplo 48A**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 E, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 48E por el producto del Ejemplo 1 D, y se sustituyó piperidina por L-tartrato de 2-(R)-metilpirrolidina. Los espectros de RMN y de masas confirmaron una coincidencia con el espectro del producto preparado en el método previo.

**Preparaciones de Sales del Ejemplo 48A**

25 Una solución metanólica del compuesto del título cuando se trató con ácido clorhídrico (razón molar 1:1), seguido de concentración de la solución, produjo un sólido de p.f. 256-259°C. Una solución metanólica del compuesto del título cuando se trató con ácido sulfúrico (razón molar 1:1), seguido de concentración de la solución, produjo un sólido de p.f. 86-92°C. Una solución metanólica del compuesto del título cuando se trató con ácido ortofosfórico (razón molar 1:1), seguido de concentración de la solución, produjo un sólido de p.f. 110-113°C. Una solución metanólica del compuesto del título cuando se trató con ácido L-tartárico (razón molar 1:1), seguido de concentración de la solución, produjo un sólido de p.f. 94-97°C.

**Ejemplo 48B****Cis-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en Ejemplo 48A para aislar el otro isómero que tenía un RF de 0,32 en la TLC (condiciones de TLC hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano sobre gel de sílice) que correspondía al isómero cis- en forma de un sólido de color blanquecino, pf 127-128°C. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,14 (t,  $J = 2,61$  Hz, 1 H) 8,02 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H) 7,92 (dd,  $J = 3,68, 1,53$  Hz, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,08 (dd,  $J = 9,36, 1,69$  Hz, 1 H) 3,52 - 3,65 (m, 1 H) 2,75 - 2,86 (m, 1 H) 2,62 - 2,73 (m, 2 H) 2,25 - 2,41 (m, 6 H) 1,55 - 1,66 (m, 4 H) 1,41 - 1,52 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 367$ .

**Preparaciones de Sales del Ejemplo 48B**

45 Una solución metanólica del compuesto del título cuando se trató con ácido clorhídrico (razón molar 1:1), seguido de concentración de la solución, produjo un sólido de p.f. 258-261°C. Una solución metanólica del compuesto del título cuando se trató con ácido sulfúrico (razón molar 1:1), seguido de concentración de la solución, produjo un sólido de p.f. 105-110°C. Una solución metanólica del compuesto del título cuando se trató con ácido ortofosfórico (razón molar 1:1), seguido de concentración de la solución, produjo un sólido de p.f. 206-209°C. Una solución metanólica del compuesto del título cuando se trató con ácido L-tartárico (razón molar 1:1), seguido de concentración de la solución, produjo un sólido de p.f. 136-140°C.

**Preparación Alternativa del Ejemplo 48B****Ejemplo 48C****2-[2-(3-hidroxi-ciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]-2H-piridazin-3-ona**

60 El producto del Ejemplo 1 D (cis-3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutanol) (2,25 g, 7,93 mmol), 3(2H)-piridazinona (NÚM. CAS 504-30-3) (1,52 g, 15,83 mmol), cobre (500 mg, 7,93 mmol), carbonato de potasio (3,28 g, 23,77 mmol), y yoduro de cobre(I) (211 mg, 1,11 mmol) se mezclaron en piridina desgasificada (50 ml) y se colocaron a vacío durante 15 minutos, a continuación se recargó con nitrógeno. Se añadió N,N'-dimetiletildiamina (240  $\mu$ l, 196 mg, 2,22 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces

con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,4% y metanol al 4% en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,15 (d,  $J = 2,15$  Hz, 1 H) 8,04 (d,  $J = 8,90$  Hz, 1 H) 7,92 (dd,  $J = 3,68, 1,53$  Hz, 1 H) 7,70 (dd,  $J = 8,59, 2,15$  Hz, 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 1 H) 4,68 - 4,81 (m, 0,3 H) 4,31 - 4,43 (m, 0,7 H) 3,87 - 3,98 (m, 0,3 H) 3,39 - 3,51 (m, 0,7 H) 2,90 - 3,01 (m, 1,4 H) 2,77 - 2,87 (m, 0,6 H) 2,51 - 2,62 (m, 0,6 H) 2,33 - 2,45 (m, 2,1 H) 2,07 (d,  $J = 5,22$  Hz, 0,3 H). EM:  $(M+H)^+ = 300$ .

#### **Ejemplo 48D**

##### **2-[2-(3-oxo-ciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]-2H-piridazin-3-ona**

El producto del Ejemplo 48C (1,63 g, 5,45 mmol) se disolvió en 50 ml diclorometano anhidro. Se añadió peryodinato de Dess-Martin (3,0 g, 7,07 mmol, [87413-09-0]). Al cabo de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna (0,25% hidróxido de amonio y metanol al 2,5% en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,20 (d,  $J = 2,03$  Hz, 1 H) 8,07 (d,  $J = 8,82$  Hz, 1 H) 7,94 (dd,  $J = 3,73, 1,70$  Hz, 1 H) 7,75 (dd,  $J = 8,82, 2,37$  Hz, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 (dd,  $J = 9,49, 1,70$  Hz, 1 H) 4,01 - 4,15 (m, 1 H) 3,54 - 3,79 (m, 5 H). EM:  $(M+H)^+ = 298$ .

#### **Ejemplo 48E**

##### **Cis-2-[2-(3-hidroxi-ciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]-2H-piridazin-3-ona**

El producto de 48D (213 mg, 0,72 mmol) se disolvió en 6 ml de metanol y 3 ml de diclorometano y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió borohidruro de sodio (60 mg, 1,62 mmol) y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua, se agitó durante 1 hora y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,16 (d,  $J = 2,37$  Hz, 1 H) 8,05 (d,  $J = 8,82$  Hz, 1 H) 7,93 (dd,  $J = 3,73, 1,70$  Hz, 1 H) 7,70 (dd,  $J = 8,82, 2,03$  Hz, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,08 (dd,  $J = 9,49, 1,70$  Hz, 1 H) 4,38 (m, 1 H) 3,37 - 3,54 (m, 1 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 2,31 - 2,46 (m, 2 H) 2,19 - 2,28 (m, 1 H). EM:  $(M+H)^+ = 300$ .

#### **Ejemplo 48B**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30A, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 48D por el producto del Ejemplo 1C, y se sustituyó piperidina por pirrolidina. Los espectros de RMN y de masas confirmaron una coincidencia con el espectro del producto preparado en el método previo.

#### **Ejemplo 49**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo 6-metil-3(2H)-piridazinona por 3(2H)-piridazinona. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,12 (d,  $J = 2,15$  Hz, 1 H) 8,01 (d,  $J = 8,90$  Hz, 1 H) 7,67 (dd,  $J = 8,90, 2,15$  Hz, 1 H) 7,16 (d,  $J = 9,51$  Hz, 1 H) 7,00 (d,  $J = 9,51$  Hz, 1 H) 3,52 - 3,64 (m, 1 H) 2,72 - 2,86 (m, 1 H) 2,53 - 2,73 (m, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 2,24 - 2,38 (m, 4 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 1,54 - 1,65 (m, 4 H) 1,46 (d,  $J = 4,91$  Hz, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 381$ .

#### **Ejemplo 50**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 44A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo 3-metil-2-piridona por 3(2H)-piridazinona. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,02 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H) 7,89 (d,  $J = 2,15$  Hz, 1 H) 7,42 (dd,  $J = 8,75, 1,99$  Hz, 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 2 H) 6,19 (t,  $J = 6,75$  Hz, 1 H) 3,53 - 3,68 (m, 1 H) 2,80 - 2,94 (m, 1 H) 2,51 - 2,91 (m, 3 H) 2,32 - 2,50 (m, 4 H) 2,20 (s, 3 H) 1,99 - 2,12 (m, 1 H) 1,58 - 1,73 (m, 4 H) 1,43 - 1,54 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 380$ .



**Ejemplo 51****Trans-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**5 **Ejemplo 51A****Trans-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol**

10 El producto del Ejemplo 44A (120 mg, 0,34 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol (224 mg, 0,51 mmol), diclorobis-(trifenilfosfina)paladio(II) (14,0 mg, 0,020 mmol), 2-(diclohexil-fosfina)bifenilo (7,0 mg, 0,020 mmol), carbonato de sodio (solución 1 M, 0,51 ml, 0,51 mmol) y 1,5 ml de etanol/dioxano (1:1) se combinaron en N<sub>2</sub> en un vial con tapa, sellado. El vial se selló y se colocó en un microondas comercial (esto es, Emrys Creator) durante 10 minutos a 140°C. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con diclorometano (4x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 1% y metanol al 10% en diclorometano) para producir 138,1 mg (rendimiento 70%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,31 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,31, 1,87 Hz, 1 H), 7,52-7,35 (m, 9H), 7,19-7,23 (m, 6H), 3,93 (m, 1 H) 3,42 (m, 1 H) 2,61 - 2,73 (m, 2 H) 2,26 - 2,52 (m, 4 H) 1,73 - 1,90 (m, 4 H) 1,43 - 1,58 (m, 4 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 581.

20 **Ejemplo 51 B****Trans-2-(3 piperidin-1-ilciclobutil)-6-(1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol**

25 El producto del Ejemplo 51A (135,0 mg, 0,23 mmol) se disolvió en ácido fórmico (88%, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo sólido se trató a continuación con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (4 x 5ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 1% y metanol al 10% en diclorometano) para producir 71,2 mg (90,5%) del compuesto del título. EM: (M+H)<sup>+</sup> = 339.

30 **Ejemplo 51C****Trans-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

35 El producto del Ejemplo 51B (34,0 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (2ml) y a continuación se enfrió a 0°C. Se añadió NaH (60%, 44,0 mg, 1,1 mmol) en N<sub>2</sub>, y la reacción se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió yodometano (6,8 µl, 0,11 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y a continuación se subió lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se sofocó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (4 x 5ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna (metanol al 10% en diclorometano) para producir 23,8 mg (67,6%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,94 (d, J = 8,48 1 H) 7,93 (d, J = 2,03 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,66, (s, 1H) 7,56 (dd, J = 8,48, 2,03 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,87 (m, 1 H) 3,27 (m, 1 H) 2,38-2,62 (m, 4 H) 1,49-1,76 (m, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 353.

45 **Ejemplo 52****Trans-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina**50 **Ejemplo 52A****Trans-N-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]-N-isopropil-N-metilamina**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo isopropil-metilamina por 4-piperidinmetanol. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,99 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 9,15 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J = 8,81, 2,03 Hz, 1 H) 3,80 - 3,96 (m, 2 H) 3,28 - 3,42 (m, 1 H) 2,90 - 3,10 (m, 2 H) 2,58 - 2,77 (m, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 1,23 (d, J = 5,76 Hz, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 339/341.

60 **Ejemplo 52B****Trans-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,24 (s, 1 H) 9,02 (s, 2

H) 8,12 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H) 3,78 - 3,93 (m, 1 H) 3,61 (m, 1 H) 3,06 (m, 1 H) 2,67 - 2,81 (m, 1 H) 2,61 (t, J = 9,16 Hz, 2 H) 2,11 - 2,26 (m, 2 H) 1,48 - 1,75 (m, 4 H) 0,94 - -1,17 (m, 4 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 339.

#### 5 **Ejemplo 53**

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

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,77 (s, 2 H) 8,07 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 1,87 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 2 H) 4,09 (s, 3 H) 3,76 - 3,89 (m, 1 H) 3,51 - 3,66 (m, 1 H) 2,95 - 3,05 (m, 1 H) 2,53 - 2,74 (m, 4 H) 2,14 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,55 Hz, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 369.

#### 15 **Ejemplo 54**

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

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 6-metoxipiridin-3-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,00 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 9,16, 2,71 Hz, 1 H) 7,49 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H) 7,39 - 7,44 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 9,49 Hz, 1 H) 3,75 - 3,88 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,56 - 3,63 (m, 1 H) 3,00 - 3,16 (m, 1 H) 2,66 - 2,80 (m, 2 H) 2,52 - 2,65 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 1,05 (d, J = 6,44 Hz, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 368.

#### 25 **Ejemplo 55**

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

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 2-metoxipiridin-3-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,19 (dd, J = 4,99, 1,87 Hz, 1 H) 7,97 - 8,05 (m, 2 H) 7,66 (dd, J = 7,18, 1,87 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1 H) 7,00 (dd, J = 7,49, 4,99 Hz, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 3,78 - 3,85 (m, 1 H) 3,53 - 3,63 (m, 1 H) 2,92 - 3,09 (m, 1 H) 2,63 - 2,73 (m, 2 H) 2,52 - 2,61 (m, 3 H) 2,14 (d, J = 5,93 Hz, 3 H) 0,96 - 1,08 (m, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 368.

#### **Ejemplo 56**

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

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1 E y se sustituyó el producto del Ejemplo 2A por el ácido pirimidin-5-borónico. EM: (M+H)<sup>+</sup> = 366.

#### 45 **Ejemplo 57**

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

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1E. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,14 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J = 3,68, 1,53 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,90, 2,15 Hz, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,08 (dd, J = 9,51, 1,53 Hz, 1 H) 3,53 - 3,65 (m, 1 H) 3,13 - 3,28 (m, 1 H) 2,90 - 3,06 (m, 1 H) 2,61 - 2,74 (m, 2 H) 2,28 - 2,45 (m, 2 H) 2,15 (s, 3 H) 1,04 (d, J = 6,14 Hz, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 355.

#### 55 **Ejemplo 58**

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

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1 E y se sustituyó 6-metil-3(2H)-piridazinona por 3(2H)-piridazinona. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,12 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8,90 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,59, 2,15 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 9,51 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 9,51 Hz, 1 H) 3,49 - 3,66 (m, 1 H) 3,12 - 3,28 (m, 1 H) 2,91 - 3,06 (m, 1 H) 2,61 - 2,75 (m, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 2,29 - 2,40 (m, 2 H) 2,14 (s, 3 H) 1,03 (d, J = 6,75 Hz, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 369.

**Ejemplo 59****Trans-1-(2-(3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, excepto porque se  
sustituyó el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1 E y se sustituyó 3-metil-2-piridona por 3(2H)-  
piridazinona. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J =  
8,75, 1,99 Hz, 1 H) 7,23 - 7,34 (m, 2 H) 6,18 (t, J = 6,75 Hz, 1 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,12 - 3,27 (m, 1 H) 2,90 - 3,03  
10 (m, 1 H) 2,55 - 2,73 (m, 2 H) 2,25 - 2,44 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,02 (d, J = 6,44 Hz, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> =  
368.

**Ejemplo 60****Trans-1-(2-(3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il)-5-metilpiridin-2(1H)-ona**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, excepto porque se  
sustituyó el producto del Ejemplo 52A por el producto del Ejemplo 1E y se sustituyó 5-metil-2-piridona por 3(2H)-  
piridazinona. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J =  
8,59, 1,84 Hz, 1 H) 7,26 - 7,30 (m, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 6,62 (d, J = 9,21 Hz, 1 H) 3,51 - 3,64 (m, 1 H) 3,13 - 3,27 (m, 1  
20 H) 2,90 - 3,02 (m, 1 H) 2,62 - 2,72 (m, 2 H) 2,28 - 2,40 (m, 2 H) 2,13 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 1,02 (d, J = 6,44 Hz, 6 H).  
EM: (M+H)<sup>+</sup> = 368.

**Ejemplo 61****Trans-2-(3-azetidín-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol****Ejemplo 61A****Trans-2-(3-azetidín-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, excepto porque se  
sustituyó azetidina por 4-piperidinmetanol. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 7,82 (d, J =  
8,48 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H) 3,95 - 4,09 (m, 1 H) 3,80 - 3,91 (m, 1 H) 3,55 - 3,75 (m, 2 H) 3,19 -  
3,36 (m, 2 H) 2,78 - 2,94 (m, 2 H) 2,44 - 2,62 (m, 2 H) 2,05 - 2,23 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 323/325.

**Ejemplo 61B****Trans-2-(3-azetidín-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se  
sustituyó el producto del Ejemplo 61 A por el producto del Ejemplo 1E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1  
H) 9,01 (s, 2 H) 8,11 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1 H) 3,98 - 4,12 (m, 1  
H) 3,60 - 3,74 (m, 1 H) 3,26 - 3,45 (m, 4 H) 2,53 - 2,69 (m, 2 H) 2,42 - 2,54 (m, 2 H) 2,16 (m, 2H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 323.

**Ejemplo 62****Trans-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidín-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol****Ejemplo 62A****Trans-6-bromo-2-(3-pirrolidín-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, excepto porque se  
sustituyó pirrolidina por 4-piperidinmetanol. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,98 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 7,82 (d, J =  
8,82 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,65, 1,87 Hz, 1 H) 3,90 - 4,04 (m, 1 H) 3,47 (d, J = 7,12 Hz, 1 H) 2,55 - 2,90 (m, 8 H)  
55 1,93 (m, 4 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 337/339.

**Ejemplo 62B****Trans-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidín-1-ciclobutil)-1,3-benzotiazol**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el  
producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2

H) 8,11 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H) 3,91 - 4,09 (m, 1 H) 3,20 - 3,40 (m, 1 H) 2,60 - 2,74 (m, 4 H) 2,50 - 2,58 (m, 4 H) 1,78 - 1,92 (m, 4 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 337,

### **Ejemplo 63**

5

#### **Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,02 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J = 8,31, 1,86 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 3,95 - 4,07 (m, 1 H) 3,25 - 3,45 (m, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 2,43 - 2,78 (m, 6 H) 1,77 - 2,00 (m, 4 H) 1,47 - 1,68 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 364.

### **Ejemplo 64**

15

#### **Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,78 (s, 1 H) 8,07 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 3,93 - 4,07 (m, 1 H) 3,26 - 3,45 (m, 1 H) 2,50 - 2,80 (m, 6 H) 1,78 - 1,96 (m, 4 H) 1,59 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 367.

### **Ejemplo 65**

25

#### **Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinborónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,32 (s, 1 H) 8,02 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J = 8,65, 1,86 Hz, 1 H) 4,03 - 4,10 (s, 3 H) 3,95 - 4,03 (m, 1 H) 3,26 - 3,42 (m, 1 H) 2,43 - 2,78 (m, 6 H) 1,79 - 1,98 (m, 4 H) 1,45 - 1,66 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 397.

### **Ejemplo 66**

35

#### **Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el ácido 6-metoxi-3-piridinborónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,43 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,83 (dd, J = 8,65, 2,54 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 9,15 Hz, 1 H) 4,01 - 4,10 (m, J = 6,78 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 3,35 - 3,70 (m, 1 H) 2,68 (s, 6 H) 1,93 (s, 2 H) 1,93 (s, 4 H) 1,46 - 1,65 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 366.

### **Ejemplo 67**

45

#### **Trans-2-[2-(3-pirrodin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,15 (t, J = 1,86 Hz, 1 H) 8,04 (dd, J = 8,65, 7,63 Hz, 1 H) 7,89 - 7,95 (dt, 1 H) 7,72 (td, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 1 H) 7,04 - 7,15 (dt, 1 H) 4,03 (m, 1 H) 3,65 (m, 1 H) 2,46 - 2,77 (m, 6 H) 1,75 - 2,00 (m, 4 H) 1,49 - 1,62 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 353.

### **Ejemplo 68**

55

#### **Trans-6-metil-2-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo 6-metil-3(2H)-piridazinona por 3(2H)-piridazinona. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,12 (t, J = 2,03 Hz, 1 H) 8,03 (t, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,48, 2,37 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 9,49, 1 H) 7,00 (d, J = 9,49 Hz, 1 H) 3,56 - 3,72 (m, 1 H) 3,07 (m, 1 H) 2,48 - 2,78 (m, 6 H) 2,41 (s, 3 H) 1,87 - 1,96 (m, 2 H) 1,77 - 1,87 (m, 2 H) 1,49 - 1,73 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 367.

**Ejemplo 69****Trans-5-metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo 5-metil-2(1 H)-piridona por 3(2H)-piridazinona. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,03 (d, J = 9,15 Hz, 1 H) 7,87 - 7,90 (m, 1 H) 7,44 (td, J = 9,00, 2,03 Hz, 1 H) 7,29 (dt, J = 9,00, 2,37 Hz, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 6,63 (d, J = 9,15 Hz, 1 H) 3,61 - 3,73 (m, 1 H) 3,03 - 3,16 (m, 1 H) 2,43 - 2,78 (m, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 1,81 - 1,91 (m, 4 H) 1,51 - 1,61 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 366$ .

10

**Ejemplo 70****Trans-3-metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, sustituyendo el producto del Ejemplo 62A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo 3-metil-2-piridona por 3(2H)-piridazinona. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,03 (t, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 7,44 (t, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 6,18 (q, 2 H) 3,55 - 3,75 (m, 1 H) 3,03 - 3,15 (m, 1 H) 2,39 - 2,76 (m, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 1,79 - 1,99 (m, 4 H) 1,50 - 1,70 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 366$ .

20

**Ejemplo 71****Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol****Ejemplo 71A****Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo hexametilenoimina por 4-piperidinmetanol. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,98 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,54, 1,83 Hz, 1 H) 3,73 - 3,85 (m, 1 H) 3,29 - 3,42 (m, 1 H) 2,46 - 2,62 (m, 8 H) 1,52 - 1,74 (m, 8 H). EM:  $(M+H)^+ = 365/367$ .

35

**Ejemplo 71B****Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 71 A por el producto del Ejemplo 1E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,11 (d, J = 7,98 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1 H) 3,73 - 3,95 (m, J = 6,29, 6,29 Hz, 1 H) 3,34 - 3,50 (m, 1 H) 2,48 - 2,69 (m, 8 H) 1,59 - 1,82 (m, 8 H). EM:  $(M+H)^+ = 365$ .

40

**Ejemplo 72****Trans-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol****Ejemplo 72A****Trans-6-bromo-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo morfolina por 4-piperidinmetanol. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,98 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,65 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,65, 1,86 Hz, 1 H) 3,82 - 3,92 (m, 1 H) 3,68 - 3,82 (m, 4 H) 3,08 - 3,27 (m, 1 H) 2,58 (m, 4 H) 2,31 - 2,49 (m, 4 H). EM:  $(M+H)^+ = 353/355$ .

55

**Ejemplo 72B****Trans-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 72A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,24 (s, 1 H) 8,99 - 9,05 (s, 2 H) 8,12 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,23 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H) 3,86 - 3,97 (m, 1 H) 3,71 - 3,82 (m, 4 H) 3,15 - 3,24 (m, 1 H) 2,35 - 2,67 (m, 8 H). EM:  $(M+H)^+ = 353$ .

**Ejemplo 73****Trans-2-{3-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**5 **Ejemplo 73A****Trans-6-bromo-2-{3-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo S(+)-2-fluorometilpirrolidina (NÚM. CAS460748-85-0, preparada de acuerdo con el procedimiento que se describe en: R. Altenbach et al., documento WO 2004043458) por 4-piperidinmetanol. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,98 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,81 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,65, 1,86 Hz, 1 H) 4,30 - 4,46 (m, 1 H) 4,14 - 4,29 (m, 1 H) 3,78 - 3,91 (m, 1 H) 3,55 - 3,70 (m, 1 H) 2,98 - 3,13 (m, 1 H) 2,82 - 2,95 (m, 1 H) 2,53 - 2,72 (m, 4 H) 2,39 - 2,50 (m, 1 H) 1,70 - 1,97 (m, 2 H) 1,50 - 1,59 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 369/371.

15

**Ejemplo 73B****Trans-2-{3-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 73A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,24 (s, H) 9,02 (s, 2 H) 8,12 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H) 4,06 - 4,50 (m, 1 H) 3,82 - 4,03 (m, 1 H) 3,54 - 3,76 (m, 1 H) 3,00 - 3,18 (m, 1 H) 2,79 - 2,95 (m, 1 H) 2,55-2,74 (m, 3 H) 2,34 - 2,54 (m, 1 H) 1,70 - 1,97 (m, 2 H) 1,45 - 1,61 (m, 4 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 369.

25

**Ejemplo 74****Trans-{(2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol**30 **Ejemplo 74A****Trans-{(2S)-1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo S(+)-2-hidroximetilpirrolidina por 4-piperidinmetanol. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,99 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H) 4,05 - 4,17 (m, 1 H) 3,28 - 3,95 (m, 5 H) 2,51 - 2,87 (m, 4 H) 1,70 - 2,18 (m, 4 H) 1,41 - 1,65 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 367/369.

40 **Ejemplo 74B****Trans-{(2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 74A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,24 (s, 1 H) 9,02 (s, 2 H) 8,11 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H) 3,89 - 4,04 (m, 1 H) 3,55 - 3,74 (m, 2 H) 3,26 - 3,47 (m, 1 H) 2,62 - 2,88 (m, 4 H) 2,42 - 2,60 (m, 1 H) 1,72-2,08 (m, 5 H) 1,48 - 1,67 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 367.

50 **Ejemplo 75****Trans-{(2S)-1-[3-[6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 74A por el producto del Ejemplo 1 E y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,81 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 3,83 - 4,00 (m, 1 H) 3,52 - 3,75 (m, 2 H) 3,32 - 3,47 (m, 1 H) 2,99 - 3,17 (m, 1 H) 2,63 - 2,80 (m, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 1,70 - 2,08 (m, 5 H) 1,46-1,65 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 394.

60 **Ejemplo 76****Trans-2-{3-(2-metilpiperidin-1-il)ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

**Ejemplo 76A****Trans-6-bromo-2-[(3-2-metilpiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo 2-metilpiperidina (NÚM. CAS 109-05-7) por 4-piperidinmetanol. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,98 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,81 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,65, 1,86 Hz, 1 H) 3,78 - 3,90 (m, 1 H) 2,81 - 3,11 (m, 2 H) 2,56 - 2,77 (m, 4 H) 1,38 - 1,93 (m, 8 H) 1,24 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 365/367.

10 **Ejemplo 76B****Trans-2-[3-(2-metilpiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 76A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,24 (s, 1 H) 8,99 - 9,04 (m, 2 H) 8,12 (d, J = 8,24 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 1 H) 3,78 - 3,90 (m, 1 H) 3,51 - 3,67 (m, 1 H) 2,53 - 2,80 (m, 5 H) 1,61 (m, 6 H) 1,35 - 1,50 (m, 2 H) 1,09 (s, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 365.

20 **Ejemplo 77****Trans-2-(3-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol****Ejemplo 77A**25 **Trans-5-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo el éster terc-butílico de ácido hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en: Q. Li et al., J. Med. Chem.; 39(16), 3070-3088, 1996) por 4-piperidinmetanol. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,97 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,81 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,82, 2,03 Hz, 1 H) 4,10 - 4,37 (m, 2 H) 3,85 - 4,02 (m, 1 H) 3,49 (m, 2 H) 3,11 - 3,29 (m, 1 H) 2,95 - 3,07 (m, 1 H) 2,79 - 2,94 (m, 1 H) 2,31-2,67 (m, 6H) 1,90 - 2,11 (m, 1 H) 1,65 - 1,86 (m, 1H) 1,46 (s, 9H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 478/480.

35 **Ejemplo 77B****Trans-5-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 77A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,11 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1 H) 4,15 - 4,30 (m, 1 H) 3,91 - 4,06 (m, 2 H) 3,43 (m, 3 H) 3,12 - 3,26 (m, 1 H) 2,79 - 2,92 (m, 1 H) 2,66 - 2,76 (m, 1 H) 2,49 - 2,62 (m, 4 H) 2,31 - 2,45 (m, 1 H) 1,90 - 2,08 (m, 1 H) 1,67 - 1,83 (m, 1 H) 1,44 - 1,47 (m, 9 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 478.

45

**Ejemplo 77C****Trans-2-(3-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 38C, sustituyendo el producto del Ejemplo 77B por el producto del Ejemplo 38B. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,23 (s, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 8,11 (d, J = 8,81 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 1,36 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 3,55 - 3,81 (m, 1 H) 3,14 - 3,27 (m, 2 H) 3,02 - 3,15 (m, 1 H) 2,75 - 2,96 (m, 3 H) 2,45 - 2,68 (m, 6 H) 1,96 - 2,13 (m, 1 H) 1,67 - 1,82 (m, 1 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 378.

55

**Ejemplo 78****Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**60 **Ejemplo 78A****Trans-6-bromo-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo hidrocloreto de 4-fluoropiperidina (asequible de ABCR) por 4-piperidinmetanol. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,98 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H) 4,73 (m, 1 H), 3,83(m, 1 H) 3,20 (m, 1 H) 2,38-2,60 (m, 6 H) 1,92 (m, 4 H) 1,59 (m, 2 H). EM: (M+H) $^+$  = 369/371.

5

**Ejemplo 78B****Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 78A por el producto del Ejemplo 1 E. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,24 (s, 1 H) 9,00 (s, 2 H) 8,11 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H) 4,65 - 4,80 (m, 1 H) 3,89 (m, 1 H) 3,20 (m, 1 H) 2,36-2,63 (m, 8 H) 1,93 (m, 4 H). EM: (M+H) $^+$  = 369.

**Ejemplo 79****Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1F, sustituyendo el producto del Ejemplo 78A por el producto del Ejemplo 1E, y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,78 (s, 2 H) 8,07 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,99 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H) 4,71 (m, 1H) 4,09 (s, 3H) 3,90 (m, 1 H) 3,23 (m, 1 H) 2,62 (m, 6 H) 2,35 (m, 2H) 1,93 (m, 4 H). EM: (M+H) $^+$  = 399.

**Ejemplo 80****Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, sustituyendo el producto del Ejemplo 78A por el producto del Ejemplo 1 E, y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 1,70 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H) 7,07 (d, J = 7,80 Hz, 1 H) 4,65 - 4,80 (m, 1 H) 3,89 (m, 1 H) 3,21 (m, 1 H) 2,36 - 2,63 (m, 8 H) 2,59 (s, 3 H) 2,50 (s, 3H) 1,86 - 2,05 (m, 4 H). EM: (M+H) $^+$  = 396.

**Ejemplo 81****Trans-(3R)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-3-ol****Ejemplo 81A****Cis-3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutanol**

El producto del Ejemplo 1 D (100 mg, 0,35 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (65 mg, 0,53 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (14,8 mg, 0,0021 mmol), 2-(diciclohexil-fosfina)bifenilo (7,4 mg, 0,021 mmol), carbonato de sodio (solución 1 M, 0,53 ml, 0,53 mmol) y 2 ml de etanol/dioxano (1:1) se mezclaron en  $N_2$  en un vial con tapa, sellado. El vial se selló, se calentó en el microondas durante 10 minutos a 140°C utilizando un aparato de calentamiento de microondas comercial (esto es, Emrys Creator). La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con diclorometano (4 x 5ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna (metanol al 10% en diclorometano) para producir 80,4 mg (rendimiento 84,6%) del compuesto del título. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,25 (s, 1 H), 9,03 (s, 2H), 8,14 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 1,70 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H), 4,40 (m, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,01 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,17 (s ancho, 1H). EM: (M+H) $^+$  = 284.

**Ejemplo 81B****Trans-(3R)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-3-ol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo hidrocloreto de (R)-3-hidroxipiperidina (NÚM. CAS198976-43-1) por 4-piperidinmetanol y sustituyendo el Ejemplo 81 A por el Ejemplo 1D. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,28 (s, 1 H) 9,11 (s, 2 H) 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 4,28 (m, 1 H) 3,96 (m, 1 H) 3,83 (m, 1 H) 3,65 (m, 2H) 3,50 (m, 2H) 3,34-2,51 (m, 6 H) 2,60-1,07 (m, 4 H). EM: (M+H) $^+$  = 367.

60



**Ejemplo 82****Trans-N-etil-N-propil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo N-etil-N-propilamina por 4-piperidinmetanol y sustituyendo el Ejemplo 81A por el Ejemplo 1D. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,27 (s, 1 H) 9,07 (s, 2 H) 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) 4,14 (m, 1 H) 4,00 (m, 1 H) 3,22 (m, 1 H) 3,10 (m, 2H) 2,90-2,73 (m, 4H) 1,77 (m, 2 H) 1,36 (t, 3H) 1,04 (t, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 353$ .

10 **Ejemplo 83****Trans-Dietil-[3-(6-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-amina****Ejemplo 83A**

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

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo dietilamina por 4-piperidinmetanol. RMN  $H^1$  (300 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 7,98 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,65, 1,86 Hz, 1 H), 3,74 - 3,87 (m, 1 H), 3,53 - 3,70 (m, 1 H), 2,45 - 2,82 (m, 6 H) 1,56 (m, 2 H) 1,00 - 1,17 (m, 6 H).  $(M+H)^+ = 341/343$ .

**Ejemplo 83B**25 **Trans-Dietil-[3-(6-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-amina**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 83A por el Ejemplo 1 D. RMN  $H^1$  (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 9,23 (s, 1 H), 9,01 (s, 2 H), 8,12 (d, J = 8,29 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H), 3,81 - 3,91 (m, 1 H), 3,55 - 3,68 (m, 1 H), 2,57 - 2,75 (m, 8 H), 1,06 (t, J = 6,90 Hz, 6 H). EM:  $(M+H)^+ = 339$ .

**Ejemplo 84**35 **Trans-Dietil-[3-[6-(2-metoxi-piperidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil]-amina**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81 A, sustituyendo el Ejemplo 83A por el Ejemplo 1D, y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 8,77 (s, 2 H), 8,07 (d, J = 8,29 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,79 - 3,91 (m, 1 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 2,53 - 2,80 (m, 8 H) 1,06 (t, J = 6,90 Hz, 6 H). EM:  $(M+H)^+ = 369$ .

**Ejemplo 85**45 **Trans-[3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil]-metil-propilamina****Ejemplo 85A****Trans-[3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-metil-propil-amina**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo N-metil-N-propilamina por 4-piperidinmetanol. RMN  $H^1$  (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 7,97 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,90 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J = 8,75, 1,99 Hz, 1 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,15 - 3,27 (m, 1 H), 2,56 (t, J = 7,06 Hz, 4 H), 2,20 - 2,28 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,46 - 1,56 (m, 2 H), 0,91 (t, J = 7,36 Hz, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 339/341$ .

55 **Ejemplo 85B****Trans-[3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil]-metil-propilamina**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 85A por el Ejemplo 1D, y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $H^1$  (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 8,77 (s, 2 H), 8,07 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 1,84 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,80 - 3,90 (m, 1 H), 3,22 - 3,32 (m, 1 H), 2,57 - 2,66 (m, 4 H), 2,24 - 2,32 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,48 - 1,59 (m, 2 H), 0,92 (t, J = 7,36 Hz, 3 H). EM:  $(M+H)^+ = 369$ .

**Ejemplo 86****Trans-{3-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-metil-propilamina**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 85A por el Ejemplo 1D, y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN H1 (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,54 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 1,22 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 7,93 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 8,24, 1,83 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 7,63 Hz, 1 H), 3,82 - 3,91 (m, 1 H), 3,27 - 3,41 (m, 1 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H), 2,61 - 2,67 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 2,31 - 2,39 (m, 2 H), 2,25 (s, 3H), 1,53 - 1,63 (m, 2 H), 0,94 (t, J = 7,32 Hz, 3 H). (M+H)<sup>+</sup> = 366.

**Ejemplo 87****Trans-Metil-{3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-metil-propilamina**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 85A por el Ejemplo 1D, y sustituyendo 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Asequible de Boron Molecular) por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN H1 (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 7,94 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 1,23 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,79 - 3,89 (m, 1 H), 3,26 - 3,42 (m, 1 H), 2,56 - 2,78 (m, 4 H), 2,31 - 2,41 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,53 - 1,64 (m, 2 H), 0,94 (t, J = 7,36 Hz, 3 H). (M+H)<sup>+</sup> 341.

**Ejemplo 88**

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

**Ejemplo 88A****Trans-2-({3-[6-Bromo-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-etil-amino)-etanol**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, sustituyendo 2-(etilamino)etanol por 4-piperidinmetanol. RMN H1 (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 7,98 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,75, 1,99 Hz, 1 H), 3,72 - 3,80 (m, 1 H), 3,62 - 3,71 (m, 1 H), 3,58 (t, J = 5,37 Hz, 2 H), 2,53 - 2,68 (m, 8 H), 1,03 (t, J = 7,06 Hz, 3 H). (M+H)<sup>+</sup> = 355/357.

**Ejemplo 88B****Trans-2-(Etil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-amino)-etanol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 88A por el Ejemplo 1D, y sustituyendo el ácido 2-metoxipirimidin-5-borónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN H1 (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 8,77 (s, 2 H), 8,07 (d, J = 8,29 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 1,53 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,78 - 3,88 (m, 1 H), 3,65 - 3,76 (m, 1 H), 3,60 (t, J = 5,52 Hz, 2 H), 2,53 - 2,71 (m, 8 H), 1,05 (t, J = 7,21 Hz, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 385.

**Ejemplo 89****Trans-2-({3-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-etil-amino)-etanol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 81A, sustituyendo el Ejemplo 88A por el Ejemplo 1D, y sustituyendo el producto del Ejemplo 2A por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN H1 (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 8,02 (d, J = 8,54 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 1,22 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 7,63 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 8,24, 1,53 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 7,93 Hz, 1 H), 3,78 - 3,90 (m, 2 H), 3,71 (t, J = 5,03 Hz, 2 H), 2,79 - 2,88 (m, 4 H), 2,75 - 2,79 (m, 2 H), 2,65 - 2,71 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 1,14 (t, J = 7,17 Hz, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 382.

**Ejemplo 90****6-Pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1ilmetil-ciclobutil)-benzotiazol**

60 **Ejemplo 90A**

**[3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-metanol**

El producto del Ejemplo 1B (600,0 mg, 2,14 mmol) se disolvió en 4 ml de THF y se enfrió a 0°C. A esto se le añadió BH<sub>3</sub>·THF (1M en THF, 5,35 ml, 5,35 mmol) y la mezcla se dejó templando a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C, se añadieron sucesivamente gota a gota H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (2,5 ml) y NaOH 3M. La mezcla se templó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se sofocó con salmuera, y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bisulfito de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta el producto bruto, que se purificó por medio de cromatografía (metanol al 5% en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (268,9 mg, 42,1 %). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1 H) 3,79 (m, 2 H) 3,66 (m, 1 H) 2,55 - 2,70 (m, 3 H) 2,42 (m, 1 H) 2,26 (m, 1H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 298/300.

#### **Ejemplo 90B**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43A, excepto porque se sustituyó pirrolidina por 4-piperidinmetanol y se sustituyó el Ejemplo 90A por el Ejemplo 1D. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,98 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,48 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1 H) 3,81 - 3,94 (m, 3 H) 3,25-3,35 (m, 3 H) 2,76 - 2,92 (m, 4 H) 2,09-2,57 (m, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 351/353.

#### **Ejemplo 90C**

##### **6-Pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 90B por el producto del Ejemplo 1 E. EM: (M+H)<sup>+</sup> = 351.

#### **Ejemplo 91**

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

#### **Ejemplo 91A**

##### **2-Amino-4-cloro-bencenotiol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1A, sustituyendo 5-cloro-2-benzotiazolinona por 6-bromo-2-benzotiazolinona. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7,03 (d, J = 8,48 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 2,03 Hz, 1 H), 6,56 (dd, J = 8,31, 2,20 Hz, 1 H), 4,43 (br, 2H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 160, (M+H)<sup>+</sup> = 316 (dímero).

#### **Ejemplo 91B**

##### **5-Cloro-2-(3-metilen-ciclobutil)-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1B, sustituyendo 91 A por 1 A (rendimiento 42%). RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7,96 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,42 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1 H), 4,88 - 4,95 (m, 1 H), 4,76 - 4,82 (m, 1 H), 3,90 - 4,00 (m, 1 H), 3,14 - 3,30 (m, 2H), 2,90 - 3,12 (m, 2H). (M+H)<sup>+</sup> = 236.

#### **Ejemplo 91C**

##### **3-(5-Cloro-benzotiazol-2-il)-ciclobutanona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1C, sustituyendo 91B por 1B (rendimiento 46%). RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7,99 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1 H), 4,00 - 4,11 (m, 1 H), 3,56 - 3,75 (m, 4H). (M+H)<sup>+</sup> = 238.

#### **Ejemplo 91D**

##### **Cis-3-(5-cloro-benzotiazol-2-il)-ciclobutanol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 D, sustituyendo 91C durante 1C. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

**Ejemplo 91E****Trans-5-Cloro-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo 91 D por 1D. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 7,98 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,54 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1H), 3,78 - 3,88 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,01 - 3,11 (m, 1 H), 2,62 - 2,81 (m, 3H), 2,44 - 2,58 (m, 2H), 2,25 - 2,37 (m, 1 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 1H), 1,67 - 1,76 (m, 1H), 1,43 - 1,54 (m, 1 H), 1,13 (d, J = 5,80 Hz, 3 H). (M+H)<sup>+</sup> = 307.

10

**Ejemplo 91F****Trans-5-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol**

15 En un vial de 4 ml, se cargaron el producto del Ejemplo 91 E (30 mg, 0,098 mmol), fluoruro de potasio (19 mg, 0,323 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (5,3 mg, 0,0075 mmol) y se secaron a alto vacío durante 30 min. Se añadió el producto del Ejemplo 2A (34 mg, 0,147 mmol) seguido de dioxano (1 ml) en atmósfera de nitrógeno. Por último se añadió tri-t-butilfosfina (10% en peso en hexano, 45  $\mu$ l, 0,0147 mmol) y el vial se selló y se calentó a 85°C durante la noche, a continuación a 95°C durante 7h. La TLC (condiciones de TLC: hidróxido de amonio al 1% y metanol al 10% en diclorometano sobre gel de sílice) mostró una nueva mancha además de la sustancia de partida. La mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (eluyendo con hidróxido de amonio al 0,35% y metanol en diclorometano al 3,5%) para producir 6 mg (rendimiento 16%) del compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 7,93 (d, J = 1,36 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 8,14 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 3,80 - 3,94 (m, 1 H), 3,46 - 3,60 (m, 1 H), 3,02 - 3,15 (m, 1 H), 2,66 - 2,84 (m, 3H), 2,60 - 2,61 (s, 3H), 2,50 - 2,54 (s, 3H), 2,26 - 2,40 (m, 2H), 1,62 - 2,04 (m, 4H), 1,43 - 1,58 (m, 1 H), 1,15 (d, J = 5,76 Hz, 3H). (M+H)<sup>+</sup> = 378.

20

**Ejemplo 92****Trans-5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 F, sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinborónico por el Ejemplo 2A. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 8,34 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1 H), 4,06 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,81 - 3,92 (m, 1H), 3,46 - 3,61 (m, 1 H), 2,99 - 3,17 (m, 1 H), 2,63 - 2,86 (m, 3H), 2,48 - 2,62 (m, 2H), 2,27 - 2,41 (m, 1 H), 1,45 - 2,03 (m, 4H), 1,14 (s, 3H). (M+H)<sup>+</sup> = 411.

40

**Ejemplo 93****Trans-6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 51A-C, sustituyendo el Ejemplo 1 E por el Ejemplo 44A. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 7,90 - 7,98 (m, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,56 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 3,80 - 3,92 (m, 1 H) 3,50 - 3,63 (m, 1 H) 3,01 - 3,22 (m, 1 H) 2,67 - 2,89 (m, 2 H) 2,50 - 2,64 (m, 2 H) 2,31 - 2,45 (m, 1 H) 1,93 - 2,04 (m, 1 H) 1,81 - 1,91 (m, 1 H) 1,65 - 1,81 (m, 2 H) 1,46 - 1,58 (m, 1 H) 1,17 (d, J = 4,60 Hz, 3 H). (M+H)<sup>+</sup> = 353.

50

**Ejemplo 94****Trans-2-[3-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-ciclobutil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 51A-C, sustituyendo el Ejemplo 78A por el Ejemplo 44A. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 7,88 - 7,98 (m, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,56 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 4,60 - 4,80 (m, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 3,76 - 3,89 (m, 1 H) 3,11 - 3,24 (m, 1 H) 2,44 - 2,65 (m, 5 H) 2,25 - 2,39 (m, 2 H) 1,80 - 2,04 (m, 3 H) 1,52 - 1,62 (m, 2 H). (M+H)<sup>+</sup> = 371.

60

**Ejemplo 95****Trans-2-(3-azetidín-1-ilciclobutil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se sustituyó el producto del Ejemplo 61 A por el producto del Ejemplo 1E, y se sustituyó el ácido 2-metoxipirimidin-5-

borónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA) por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,77 (s, 2 H) 8,07 (d,  $J = 8,48$  Hz, 1 H) 7,97 (d,  $J = 2,03$  Hz, 1 H) 7,59 (dd,  $J = 8,48, 2,03$  Hz, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 3,93 - 4,06 (m, 1 H) 3,18 - 3,34 (m, 5 H) 2,49 - 2,61 (m, 1 H) 2,34 - 2,47 (m, 3 H) 2,03 - 2,19 (m, 2 H). EM:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 353$ .

5

**Ejemplo 96****Trans-2-(3-azetidín-1-ilciclobutil)-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se  
sustituyó el producto del Ejemplo 61 A por el producto del Ejemplo 1 E, y se sustituyó el Ejemplo 2A (2,6-dimetil-3-  
(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina) por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   
ppm 8,01 (d,  $J = 8,48$  Hz, 1 H) 7,75 (d,  $J = 1,36$  Hz, 1 H) 7,45 (d,  $J = 7,80$  Hz, 1 H) 7,39 (dd,  $J = 8,48, 1,70$  Hz, 1 H)  
15 7,06 (d,  $J = 7,80$  Hz, 1 H) 3,96 - 4,08 (m, 1 H) 3,19 - 3,40 (m, 5 H) 2,59 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 2,37 - 2,56 (m, 4 H) 2,07  
- 2,19 (m, 2 H). EM:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 350$ .

**Ejemplo 97****Trans-2-(3-azetidín-1-ilciclobutil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se  
sustituyó el producto del Ejemplo 61 A por el producto del Ejemplo 1E, y se sustituyó el éster de pinacol de ácido 1-  
metil-4-1H-pirazolborónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,89 - 7,97 (m, 2 H)  
25 7,80 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,55 (dd,  $J = 8,31, 1,86$  Hz, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 3,92 - 4,07 (m, 1 H) 3,21 - 3,45 (m, 5 H) 2,36  
- 2,62 (m, 4 H) 2,06 - 2,24 (m, 2 H). EM:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 325$ .

**Ejemplo 98****Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se  
sustituyó el producto del Ejemplo 71A por el producto del Ejemplo 1 E, y se sustituyó el ácido 2-metoxipirimidin-5-  
borónico (Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA) por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   
35 ppm 8,78 (s, 2 H) 8,07 (d,  $J = 8,24$  Hz, 1 H) 7,98 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1 H) 7,59 (dd,  $J = 8,39, 1,68$  Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H)  
3,78 - 3,86 (m, 1 H) 3,33 - 3,44 (m, 1 H) 2,45 - 2,65 (m, 8 H) 1,58 - 1,75 (m, 8 H). EM:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 395$ .

**Ejemplo 99****Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se  
sustituyó el producto del Ejemplo 71 A por el producto del Ejemplo 1 E, y se sustituyó el Ejemplo 2A (2,6-dimetil-3-  
(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina) por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   
45 ppm 8,02 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1 H) 7,76 (d,  $J = 1,53$  Hz, 1 H) 7,46 (d,  $J = 7,63$  Hz, 1 H) 7,39 (dd,  $J = 8,24, 1,83$  Hz, 1 H)  
7,07 (d,  $J = 7,63$  Hz, 1 H) 3,78 - 3,86 (m, 1 H) 3,32 - 3,43 (m, 1 H) 2,59 (s, 6 H) 2,45 - 2,56 (m, 8 H) 1,58 - 1,73 (m, 8  
H). EM:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 392$ .

**Ejemplo 100****Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 F, excepto porque se  
sustituyó el producto del Ejemplo 71 A por el producto del Ejemplo 1E, y se sustituyó el éster de pinacol de ácido 1-  
metil-4-1H-pirazolborónico por el ácido pirimidin-5-borónico. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,89 - 7,97 (m, 2 H)  
55 7,80 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,55 (dd,  $J = 8,39, 1,68$  Hz, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 3,74 - 3,83 (m, 1 H) 3,30 - 3,41 (m, 1 H) 2,46  
- 2,61 (m, 8 H) 1,56 - 1,71 (m, 8 H). EM:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 367$ .

**Ejemplo 101**

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

**Ejemplo 101A****Cis-2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-ilamina**

El producto del Ejemplo 44A (trans-6-bromo-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol) (658 mg, 1,875 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (34 mg, 0,037 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP, 70 mg, 0,113 mmol) y terc-butóxido de sodio (249 mg, 2,62 mmol) se cargaron en un tubo y se sellaron. El sistema se llevó a vacío durante 2 horas y se recargó con nitrógeno. Se añadió tolueno (10 mL) seguido de benzofenonimina (409 mg, 377  $\mu$ L, 2,25 mmol). El tubo sellado se calentó en un baño de aceite (temp 95°C) durante 18 horas. La TLC (condiciones de TLC: hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano sobre gel de sílice) confirmó la finalización de la reacción con dos nuevas manchas. La reacción se sofocó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto en forma de la imina de benzofenona. El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y HCl 2N (4 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La TLC (condiciones de TLC: hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano sobre gel de sílice) indicó la conversión completa de la sustancia de partida (imina) en dos nuevos productos. La mezcla se alcalinizó con NaOH 2N (6 mL) y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron (sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,4% y metanol al 4% en diclorometano). El producto con un valor R<sub>f</sub> de 0,3 (condiciones de TLC: hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano sobre gel de sílice) correspondió al producto cis (270 mg). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7,71 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) 6,79 (dd, J = 8,82, 2,37 Hz, 1 H) 3,75 (s, 2 H) 3,42 - 3,57 (m, 1 H) 2,68 - 2,82 (m, 1 H) 2,55 - 2,69 (m, 2 H) 2,16 - 2,39 (m, 6 H) 1,52 - 1,65 (m, 4 H) 1,39 - 1,51 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 288.

### **Ejemplo 101B**

#### **Trans-2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-ilamina**

En la preparación anterior, el producto con un valor R<sub>f</sub> de 0,2 (condiciones de TLC: hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano sobre gel de sílice) correspondió al isómero trans (100 mg). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7,74 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 2,37 Hz, 1 H) 6,80 (dd, J = 8,65, 2,20 Hz, 1 H) 3,67 - 3,83 (m, 3 H) 2,99 - 3,15 (m, 1 H) 2,46 - 2,60 (m, 4 H) 2,21 - 2,38 (m, 4 H) 1,53 - 1,68 (m, 4 H) 1,39 - 1,51 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 288.

### **Ejemplo 101C**

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

El producto del Ejemplo 101A (20 mg, 0,070 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (1,5 mL). A la solución se le añadió trietilamina (35,6 mg, 49  $\mu$ L, 0,35 mmol) y cloruro de acetilo (10  $\mu$ L, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche a continuación se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se concentraron para producir el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano) para producir el compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8,39 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,22 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 3,48 - 3,59 (m, 1 H) 2,72 - 2,83 (m, 1 H) 2,60 - 2,70 (m, 2 H) 2,24 - 2,39 (m, 6 H) 2,21 (s, 3 H) 1,54 - 1,64 (m, 4 H) 1,40 - 1,51 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 330.

### **Ejemplo 102**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de cloroacetilo por cloruro de acetilo. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8,38 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 7,90 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,35 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 4,23 (s, 2 H) 3,49 - 3,61 (m, 1 H) 2,74 - 2,84 (m, 1 H) 2,61 - 2,72 (m, 2 H) 2,20 - 2,41 (m, 6 H) 1,54 - 1,63 (m, 4 H) 1,40 - 1,52 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 364.

### **Ejemplos 103**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de propionilo por cloruro de acetilo. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8,43 (s, 1 H) 7,84 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,30 (d, 1 H) 7,23 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 3,48 - 3,60 (m, 1 H) 2,72 - 2,84 (m, 1 H) 2,61 - 2,70 (m, 2 H) 2,43 (q, J = 7,53 Hz, 2 H) 2,22 - 2,38 (m, 6 H) 1,54 - 1,64 (m, 4 H) 1,39 - 1,51 (m, 2 H) 1,27 (t, J = 7,63 Hz, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 344.

**Ejemplo 104****Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-isobutiramida**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se substituyó cloruro de isobutirilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,46 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1 H) 7,85 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,23 (dd,  $J = 8,85, 2,14$  Hz, 1 H) 3,48 - 3,58 (m, 1 H) 2,71 - 2,82 (m, 1 H) 2,61 - 2,70 (m, 2 H) 2,48 - 2,59 (m, 1 H) 2,22 - 2,39 (m, 6 H) 1,54 - 1,64 (m, 4 H) 1,39 - 1,51 (m, 2 H) 1,28 (d,  $J = 7,02$  Hz, 6 H). EM:  $(M+H)^+ = 358$ .

10

**Ejemplo 105****[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-ciclopropanocarboxílico**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se substituyó cloruro de ciclopropanocarbonilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,42 (s, 1 H) 7,84 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,24 (dd,  $J = 8,70, 1,98$  Hz, 1 H) 3,48 - 3,58 (m, 1 H) 2,73 - 2,81 (m, 1 H) 2,60 - 2,70 (m, 2 H) 2,23 - 2,39 (m, 6 H) 1,56 - 1,64 (m, 4 H) 1,49 - 1,56 (m, 1 H) 1,40 - 1,49 (m, 2 H) 1,08 - 1,15 (m, 2 H) 0,83 - 0,91 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 356$ .

20

**Ejemplo 106****Cis-ciclobutanocarboxílico acid[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amida**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se substituyó cloruro de ciclobutanocarbonilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,46 (d,  $J = 2,14$  Hz, 1 H) 7,84 (d,  $J = 8,85$  Hz, 1 H) 7,22 (dd,  $J = 8,54, 2,14$  Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 3,48 - 3,60 (m, 1 H) 3,13 - 3,23 (m, 1 H) 2,72 - 2,83 (m, 1 H) 2,61 - 2,70 (m, 2 H) 2,37 - 2,46 (m, 2 H) 2,19 - 2,36 (m, 8 H) 1,89 - 2,09 (m, 2 H) 1,54 - 1,64 (m, 4 H) 1,40 - 1,50 (m,  $J = 4,88$  Hz, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 370$ ,

30

**Ejemplo 107****[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-ciclopentanocarboxílico**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se substituyó ciclopentano carbonilo cloruro de for cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,46 (d,  $J = 2,14$  Hz, 1 H) 7,84 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,22 (dd,  $J = 8,85, 2,14$  Hz, 1 H) 3,48 - 3,60 (m, 1 H) 2,61 - 2,83 (m, 4 H) 2,22 - 2,40 (m, 6 H) 1,87 - 2,01 (m, 4 H) 1,78 - 1,86 (m, 2 H) 1,55 - 1,68 (m, 6 H) 1,40 - 1,50 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 384$ .

40

**Ejemplo 108****[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-ciclohexanocarboxílico**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se substituyó cloruro de ciclohexanocarbonilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,46 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1 H) 7,84 (d,  $J = 8,85$  Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,22 (dd,  $J = 8,54, 2,14$  Hz, 1 H) 3,47 - 3,59 (m, 1 H) 2,72 - 2,81 (m, 1 H) 2,61 - 2,70 (m, 2 H) 2,21 - 2,40 (m, 6 H) 1,93 - 2,02 (m, 2 H) 1,82 - 1,90 (m, 2H) 1,67-1,74(m, 1 H) 1,52 -1,64 (m, 6 H) 1,40-1,50 (m, 2 H) 1,21 -1,40 (m, 4 H). EM:  $(M+H)^+ = 384$ .

50

**Ejemplo 109****[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-furan-2-carboxílico**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se substituyó cloruro de 2-furoilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,53 (d,  $J = 2,14$  Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 7,90 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,40 (dd,  $J = 8,70, 2,29$  Hz, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 6,58 (dd,  $J = 3,51, 1,68$  Hz, 1 H) 3,50 - 3,62 (m, 1 H) 2,74 - 2,83 (m, 1 H) 2,61 - 2,71 (m, 2 H) 2,24 - 2,41 (m, 6 H) 1,55 - 1,64 (m, 4 H) 1,41 - 1,51 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 382$ .

60

**Ejemplo 110****Cis-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-benzamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de 4-cianobenzilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,50 (d,  $J = 2,15$  Hz, 1 H) 7,96 - 8,02 (m, 3 H) 7,92 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H) 7,81 (d,  $J = 8,59$  Hz, 2 H) 7,39 (dd,  $J = 8,75, 2,30$  Hz, 1 H) 3,49 - 3,62 (m, 1 H) 2,73 - 2,85 (m, 1 H) 2,62 - 2,73 (m, 2 H) 2,24 - 2,38 (m, 6 H) 1,54 - 1,64 (m, 4 H) 1,41 - 1,51 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 417$ .

### **Ejemplo 111**

#### **Cis-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-bencenosulfonamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de 4-cianobencenosulfonilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,07 (d,  $J = 8,54$  Hz, 2 H) 7,94 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 3 H) 7,51 (d,  $J = 2,14$  Hz, 1 H) 7,02 (dd,  $J = 8,54, 2,14$  Hz, 1 H) 3,57-3,64 (m, 1 H) 2,76 - 2,86 (m, 1 H) 2,64 - 2,75 (m, 2 H) 2,24 - 2,41 (m, 6 H) 1,56 - 1,65 (m, 4 H) 1,41 - 1,51 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 453$ .

### **Ejemplo 112**

#### **[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-tiofeno-2-sulfónico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de tiofeno-2-sulfonilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7,91 (d,  $J = 8,85$  Hz, 1 H) 7,79 (dd,  $J = 3,97, 1,22$  Hz, 1 H) 7,75 (dd,  $J = 5,03, 1,37$  Hz, 1 H) 7,63 (d,  $J = 2,14$  Hz, 1 H) 7,16 (dd,  $J = 5,03, 3,81$  Hz, 2 H) 7,12 (dd,  $J = 8,54, 2,14$  Hz, 1 H) 3,53 - 3,64 (m, 1 H) 2,75 - 2,83 (m, 1 H) 2,62 - 2,73 (m, 2 H) 2,23 - 2,39 (m, 6 H) 1,55 - 1,63 (m, 4 H) 1,40 - 1,51 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 434$ .

### **Ejemplo 113**

#### **[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-tiofeno-2-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de 2-tiofenocarbonilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,49 (d,  $J = 2,14$  Hz, 1 H) 7,90 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 7,55 - 7,59 (m, 1 H) 7,37 (dd,  $J = 8,54, 2,14$  Hz, 1 H) 7,15 (dd,  $J = 5,03, 3,81$  Hz, 1 H) 3,50 - 3,60 (m, 1 H) 2,73 - 2,83 (m, 1 H) 2,61 - 2,72 (m, 2 H) 2,23 - 2,39 (m, 6 H) 1,55 - 1,63 (m, 4 H) 1,41 - 1,50 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 398$ .

### **Ejemplo 114**

#### **[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-tiofeno-2-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de 2-tiofenoacetilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,33 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1 H) 7,82 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,33 (dd,  $J = 4,58, 1,83$  Hz, 1 H) 7,15 (dd,  $J = 8,54, 2,14$  Hz, 1 H) 7,01 - 7,09 (m, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 3,47 - 3,58 (m, 1 H) 2,71 - 2,82 (m, 1 H) 2,64 (m, 2 H) 2,21 - 2,38 (m, 6 H) 1,52 - 1,65 (m, 4 H) 1,45 (s, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 412$ .

### **Ejemplo 115**

#### **Éster isobutílico de ácido Cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il-carbámico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloroformiato de isobutilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,18 (s, 1 H) 7,84 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1 H) 7,19 (dd,  $J = 8,85, 2,14$  Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 3,98 (d,  $J = 6,71$  Hz, 2 H) 3,48 - 3,59 (m, 1 H) 2,72 - 2,82 (m, 1 H) 2,61 - 2,70 (m, 2 H) 2,22 - 2,38 (m, 6 H) 1,94 - 2,05 (m, 1 H) 1,54 - 1,64 (m, 4 H) 1,41 - 1,51 (m, 2 H) 0,98 (d,  $J = 6,71$  Hz, 6 H). EM:  $(M+H)^+ = 388$ .

### **Ejemplo 116**

#### **[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido Cis-morfolino-4-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó cloruro de 4-morfolinocarbonilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,15 (d,  $J = 2,14$  Hz, 1 H) 7,82 (d,  $J = 8,85$  Hz, 1 H) 7,17 (dd,  $J = 8,85, 2,14$  Hz, 1 H) 6,51 (s, 1 H) 3,72 - 3,79 (m, 4 H) 3,49 - 3,53 (m,



4 H) 3,36 - 3,44 (m, 1 H) 2,72 - 2,80 (m, 1 H) 2,60 - 2,69 (m, 2 H) 2,20 - 2,39 (m, 6 H) 1,54 - 1,62 (m, 4 H) 1,39 - 1,51 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 401.

### **Ejemplo 117**

5

#### **[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-pirazin-2-carboxílico**

El producto del Ejemplo 101A (59 mg, 0,206 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (2,0 mL). A la solución se le añadieron ácido 2-pirazincarboxílico (51 mg, 0,412 mmol), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (79 mg, 0,412 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,206 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche a continuación se diluyó con agua. El pH de la mezcla se ajustó a pH 9 con NaOH 1 N y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para producir el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,6% y metanol al 6% en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,81 (s, 1 H) 9,54 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 8,83 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 8,66 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 8,58 - 8,63 (m, 1 H) 7,94 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 3,52 - 3,62 (m, 1 H) 2,74 - 2,84 (m, 1 H) 2,61 - 2,72 (m, 2 H) 2,24 - 2,41 (m, 6 H) 1,55 - 1,64 (m, 4 H) 1,40 - 1,52 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 394.

### **Ejemplo 118**

20

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el ácido 3-tiofenacético por el ácido 2-pirazincarboxílico. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,34 (d, J = 2,14 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 4,88, 3,05 Hz, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,13 (dd, J = 8,70, 2,29 Hz, 1 H) 7,10 (d, J = 4,88 Hz, 1 H) 3,81 (s, 2 H) 3,47 - 3,57 (m, 1 H) 2,73 - 2,81 (m, 1 H) 2,61 - 2,69 (m, 2 H) 2,23 - 2,40 (m, 6 H) 1,54 - 1,63 (m, 4 H) 1,40 - 1,50 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 412.

### **Ejemplo 119**

30

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el ácido 3-(2-tienil)propanoico por ácido 2-pirazincarboxílico. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,37 (d, J = 1,83 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,11 - 7,19 (m, 2 H) 6,93 (dd, J = 5,03, 3,51 Hz, 1 H) 6,88 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,47 - 3,59 (m, 1 H) 3,30 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 2,71 - 2,82 (m, 3 H) 2,60 - 2,70 (m, 2 H) 2,22 - 2,40 (m, 6 H) 1,54 - 1,65 (m, 4 H) 1,40 - 1,50 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 426.

### **Ejemplo 120**

40

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el ácido 3-(2-furil)propanoico por ácido 2-pirazincarboxílico. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,38 (d, J = 1,53 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,54 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,16 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1 H) 6,27 - 6,34 (m, 1 H) 6,09 (d, J = 2,75 Hz, 1 H) 3,47 - 3,59 (m, 1 H) 3,10 (t, J = 7,32 Hz, 2 H) 2,70 - 2,83 (m, 3 H) 2,60 - 2,69 (m, 2 H) 2,22 - 2,40 (m, 6 H) 1,54 - 1,65 (m, 4 H) 1,40 - 1,51 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 410.

### **Ejemplo 121**

50

#### **[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido Cis-pirimidin-5-carboxílico**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el ácido 5-pirimidincarboxílico por el ácido 2-pirazincarboxílico. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,39 (s, 1 H) 9,25 (s, 2 H) 8,49 (s, 1 H) 7,99 - 8,07 (m, 1 H) 7,93 (d, J = 8,85 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 2,73 - 2,84 (m, 1 H) 2,63 - 2,73 (m, 2 H) 2,22 - 2,42 (m, 6 H) 1,54 - 1,64 (m, 4 H) 1,41 - 1,51 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 394.

### **Ejemplo 122**

60

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101 A y se sustituyó cloruro de 4-cianobenzilo por cloruro de acetilo. RMN

H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,51 (s, 1 H) 8,00 (d, *J* = 8,59 Hz, 2 H) 7,91 - 7,98 (m, 2 H) 7,78 - 7,84 (m, 2 H) 7,40 (dd, *J* = 8,90, 2,15 Hz, 1 H) 3,76 - 3,88 (m, 1 H) 3,05 - 3,16 (m, 1 H) 2,49 - 2,61 (m, 4 H) 2,23 - 2,37 (m, 4 H) 1,54 - 1,66 (m, 4 H) 1,40 - 1,53 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 417.

5 **Ejemplo 123**

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

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101 A y se sustituyó cloruro de propionilo por cloruro de acetilo. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,44 (d, *J* = 1,53 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 2 H) 3,74 - 3,85 (m, 1 H) 3,03 - 3,16 (m, 1 H) 2,49 - 2,62 (m, 4 H) 2,44 (q, *J* = 7,63 Hz, 2 H) 2,21 - 2,38 (m, 4 H) 1,56 - 1,63 (m, 4 H) 1,41 - 1,52 (m, 2 H) 1,28 (t, *J* = 7,63 Hz, 3 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 344,

15 **Ejemplo 124**

**Trans-N-[2-(3-Piperidin-1-il)-clobutil)-benzotiazol-6-il]-isobutiramida**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101 A y se sustituyó cloruro de isobutirilo por cloruro de acetilo. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,46 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,24 - 7,26 (m, 1 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,04 - 3,14 (m, 1 H) 2,49 - 2,61 (m, 5 H) 2,22 - 2,37 (m, 4 H) 1,56 - 1,64 (m, 4 H) 1,42 - 1,52 (m, 2 H) 1,29 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 358.

25 **Ejemplo 125**

**Éster isobutílico de ácido trans-[2-(3-Piperidin-1-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-carbámico**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y sustituyendo cloroformiato de isobutilo por cloruro de acetilo. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,18 (s, 1 H) 7,87 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J* = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 3,98 (d, *J* = 6,41 Hz, 2 H) 3,74 - 3,84 (m, 1 H) 3,04 - 3,13 (m, 1 H) 2,48 - 2,60 (m, 4 H) 2,19 - 2,38 (m, 4 H) 1,95 - 2,07 (m, 1 H) 1,55 - 1,68 (m, 4 H) 1,42 - 1,51 (m, 2 H) 0,98 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 388.

35 **Ejemplo 126**

**[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclopropanocarboxílico**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de ciclopropanocarbonilo por cloruro de acetilo. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,42 (s, 1 H) 7,87 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 3,74 - 3,85 (m, 1 H) 3,03 - 3,15 (m, 1 H) 2,49 - 2,61 (m, 4 H) 2,19 - 2,39 (m, 4 H) 1,57 - 1,64 (m, 4 H) 1,50 - 1,57 (m, 1 H) 1,41 - 1,48 (m, 2 H) 1,08 - 1,15 (m, 2 H) 0,82 - 0,94 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 356.

45 **Ejemplo 127**

**[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclobutanocarboxílico**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de ciclobutanocarbonilo por cloruro de acetilo. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,46 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 7,24 (dd, *J* = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 3,75 - 3,84 (m, 1 H) 3,14 - 3,23 (m, 1 H) 3,04 - 3,14 (m, 1 H) 2,50 - 2,61 (m, 4 H) 2,37 - 2,47 (m, 2 H) 2,21 - 2,37 (m, 6 H) 1,91 - 2,08 (m, 2 H) 1,56 - 1,64 (m, 4 H) 1,42 - 1,51 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 370.

55 **Ejemplo 128**

**[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclopentanocarboxílico**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de ciclopentanocarbonilo por cloruro de acetilo. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,46 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,24 (dd, *J* = 8,85, 2,14 Hz, 1 H) 3,74 - 3,84 (m, 1 H) 3,03 - 3,13 (m, 1 H) 2,67 - 2,76 (m, 1 H) 2,51 - 2,61 (m, 4 H) 2,23 - 2,39 (m, 4 H) 1,88 - 2,01 (m, 4 H) 1,76 - 1,86 (m, 2 H) 1,56 - 1,65 (m, 6 H) 1,42 - 1,51 (m, 2 H). EM: (M+H)<sup>+</sup> = 384,

**Ejemplo 129****[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclohexanocarboxílico**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de ciclohexanocarbonilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,46 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1 H) 7,87 (d,  $J = 8,85$  Hz, 1 H) 7,24 (dd,  $J = 8,85, 2,14$  Hz, 1 H) 3,75 - 3,83 (m, 1 H) 3,05 - 3,14 (m, 1 H) 2,50 - 2,60 (m, 4 H) 2,21 - 2,37 (m, 4 H) 1,96 - 2,02 (m, 2 H) 1,82 - 1,90 (m, 2 H) 1,69 - 1,76 (m, 1 H) 1,54 - 1,64 (m, 6 H) 1,43 - 1,51 (m, 2 H) 1,24 - 1,40 (m, 4 H). EM:  $(M+H)^+ = 398$ .

10

**Ejemplo 130****[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-furan-2-carboxílico**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de 2-furoilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,54 (d,  $J = 2,14$  Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 7,93 (d,  $J = 8,85$  Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,41 (dd,  $J = 8,54, 2,14$  Hz, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 6,59 (dd,  $J = 3,51, 1,68$  Hz, 1 H) 3,76 - 3,87 (m, 1 H) 3,05 - 3,18 (m, 1 H) 2,51 - 2,64 (m, 4 H) 2,21 - 2,41 (m, 4 H) 1,54 - 1,72 (m, 4 H) 1,40 - 1,52 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 382$ .

20

**Ejemplo 131****[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-morfolino-4-carboxílico**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 101C, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A y se sustituyó cloruro de 4-morfolinocarbonilo por cloruro de acetilo. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,16 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,18 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1 H) 6,45 (s, 1 H) 3,71 - 3,85 (m, 4 H) 3,45 - 3,56 (m, 4 H) 3,35 - 3,45 (m, 1 H) 3,04 - 3,12 (m, 1 H) 2,47 - 2,59 (m, 4 H) 2,21 - 2,38 (m, 4 H) 1,40 - 1,67 (m, 4 H) 1,20 - 1,31 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 401$ .

30

**Ejemplo 132****[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-pirimidin-5-carboxílico**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A, y se sustituyó el ácido 5-pirimidincarboxílico por el ácido 2-pirazincarboxílico. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,39 (s, 1 H) 9,25 (s, 2 H) 8,50 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 7,96 (d,  $J = 8,85$  Hz, 1 H) 7,43 (dd,  $J = 8,85, 2,14$  Hz, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 1 H) 3,05 - 3,16 (m, 1 H) 2,57 (t,  $J = 7,17$  Hz, 4 H) 2,19 - 2,42 (m, 4 H) 1,55 - 1,65 (m, 4 H) 1,39 - 1,54 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 394$ .

40

**Ejemplo 133****[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-pirazin-2-carboxílico**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 117, excepto porque se sustituyó el Ejemplo 101B por el Ejemplo 101A. RMN  $H^1$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 9,82 (s, 1 H) 9,54 (d,  $J = 1,53$  Hz, 1 H) 8,84 (d,  $J = 2,44$  Hz, 1 H) 8,66 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1 H) 8,59 - 8,64 (m, 1 H) 7,97 (d,  $J = 8,54$  Hz, 1 H) 7,54 (dd,  $J = 8,85, 2,14$  Hz, 1 H) 3,77 - 3,88 (m, 1 H) 3,05 - 3,18 (m, 1 H) 2,51 - 2,62 (m, 4 H) 2,19 - 2,41 (m, 4 H) 1,55 - 1,66 (m, 4 H) 1,41 - 1,52 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 394$ .

50

**Ejemplo 134****[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-pirimidin-5-il-amina racémica**

55 El producto del Ejemplo 101A (cis-2-(3-piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-ilamina) (50 mg, 0,174 mmol), 5-bromopirimidina (42 mg, 0,264 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6,5 mg, 0,007 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP, 8,7 mg, 0,014 mmol) y terc-butóxido de sodio (23 mg, 0,242 mmol) se cargaron en un tubo y se sellaron. El tubo se colocó a alto vacío durante 2 horas y se recargó con nitrógeno. Se añadió tolueno (2 mL) y la vasija de reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 145°C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,4% y metanol al 4% en diclorometano). El producto recogido fue una mezcla de isómeros cis y trans. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,79 (s, 1 H) 8,50 - 8,56 (m, 2 H) 7,89 (d,  $J =$

60

8,90 Hz, 1 H) 7,58 (d,  $J = 2,15$  Hz, 1 H) 7,18 (dd,  $J = 8,59, 2,15$  Hz, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 3,48 - 3,63 (m, 1 H) 2,73 - 2,85 (m, 1 H) 2,59 - 2,71 (m, 2 H) 2,23 - 2,39 (m, 6 H) 1,54 - 1,66 (m, 4 H) 1,41 - 1,51 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 366$ .

### **Ejemplo 135**

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

El producto del Ejemplo 44A (trans-6-bromo-2-(3-piperidin-1-il-ciclobutil)-1,3-benzotiazol) (100 mg, 0,285 mmol), 2-aminopirimidina (35 mg, 0,368 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (10,4 mg, 0,011 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP, 14 mg, 0,022 mmol) y terc-butóxido de sodio (38 mg, 0,400 mmol) se cargaron en un tubo y se sellaron. El tubo se colocó a alto vacío durante 2 horas y se recargó con nitrógeno. Se añadió tolueno (2 mL) y la vasija de reacción se colocó en un reactor de microondas y se calentó a 145°C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna (hidróxido de amonio al 0,4% y metanol al 4% en diclorometano). El producto recogido fue una mezcla de isómeros cis y trans (98 mg). RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,42 - 8,49 (m, 3 H) 7,89 (d, 2 H) 7,37 - 7,46 (m, 2 H) 6,75 (t,  $J = 4,76$  Hz, 1 H) 3,75 - 3,86 (m, 0,6 H) 3,48 - 3,62 (m, 0,4 H) 3,03 - 3,17 (m, 0,6 H) 2,73 - 2,84 (m, 0,4 H) 2,48-2,72 (m, 4 H) 2,21 - 2,42 (m, 4 H) 1,55 - 1,66 (m, 4 H) 1,41 - 1,51 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 366$ .

### **Ejemplo 136**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 135, excepto porque se sustituyó 2-amino-5-bromopirimidina por 2-aminopirimidina. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,45 (s, 2 H) 8,39 (dd,  $J = 5,83, 2,15$  Hz, 1 H) 7,89 (dd,  $J = 11,81, 8,75$  Hz, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 2 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 3,76 - 3,85 (m, 0,4 H) 3,49 - 3,61 (m, 0,6 H) 3,04 - 3,16 (m, 0,4 H) 2,72 - 2,85 (m, 0,6 H) 2,50 - 2,71 (m, 4 H) 2,22 - 2,41 (m, 4 H) 1,54 - 1,67 (m, 4 H) 1,41 1,50 (m, 2 H).

### **Ejemplo 137**

#### **(5-Metil-piridin-2-il)-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amina racémica**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 135, excepto porque se sustituyó 2-amino-5-metilpiridina por 2-aminopirimidina. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,06 (s, 1 H) 7,98 (d,  $J = 2,37$  Hz, 1 H) 7,85 (d,  $J = 8,82$  Hz, 1 H) 7,35 (dd,  $J = 8,31, 2,20$  Hz, 1 H) 7,22 - 7,28 (m, 1 H) 6,79 (d,  $J = 8,48$  Hz, 1 H) 6,46 (s, 1 H) 3,76 - 3,89 (m, 0,3 H) 3,48 - 3,61 (m, 0,7 H) 3,06 - 3,22 (m, 0,3 H) 2,74 - 2,87 (m, 0,7 H) 2,53 - 2,72 (m, 4 H) 2,28 - 2,44 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 1,53 - 1,71 (m, 4 H) 1,39 - 1,52 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 379$ .

### **Ejemplo 138**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 135, excepto porque se sustituyó 2-amino-5-cianopiridina por 2-aminopirimidina. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 8,49 (t,  $J = 2,45$  Hz, 1 H) 7,90 - 8,04 (m, 2 H) 7,67 (dd,  $J = 8,75, 2,30$  Hz, 1 H) 7,30 - 7,39 (m, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 6,77 (dd,  $J = 8,44, 2,92$  Hz, 1 H) 3,75 - 3,87 (m, 0,3 H) 3,50 - 3,66 (m, 0,7 H) 3,04 - 3,17 (m, 0,3 H) 2,75 - 2,85 (m, 0,7 H) 2,51 - 2,73 (m, 4 H) 2,22 - 2,40 (m, 4 H) 1,61 (s, 4 H) 1,40 - 1,51 (m, 2 H). EM:  $(M+H)^+ = 390$ .

### **Ejemplo 139**

#### **2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-azetidín-2-ona**

### **Ejemplo 139A**

#### **6-Bromo-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo (S)-2-metilpiperidina por 2-(R)-metilpirrolidina. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,98$  ppm (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,5, 2,3$  Hz, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,50-2,85 (m, 6H), 2,19 (m, 1H), 1,65 (m, 4H), 1,41 (m, 2H), 1,06 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H). MS (ESI,  $M+H^+$ ): 365,9.

**Ejemplo 139B****2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-azetidin-2-ona**

5 A un vial para microondas equipado con una varilla agitadora magnética, se le añadió el Ejemplo 139A (50 mg, 0,14 mmol), seguido de azetidin-2-ona (50 mg, 0,7 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,5 mg, 0,004 mmol), Xantphos (6,1 mg, 0,011 mmol, Strem Chemicals, 7 Mulliken Way, Newburyport, MA 01950-4098) y CsCO<sub>3</sub> (65 mg, 0,2 mmol). El vial de reacción se selló a continuación con una tapa de aluminio, y se purgó con N<sub>2</sub> al menos 10 veces. A continuación se introdujo dioxano (2 mL) a través de una jeringa. La mezcla se sometió después a sonicación, y a continuación se calentó en un horno de microondas a 200°C durante 20 minutos. La mezcla se enfrió a 23°C, y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó a través de cromatografía (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo (0-80%)/hexanos) para producir el compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,97 ppm (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,71 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,46 (m, 1 H), 3,17 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,51 (m, 3H), 2,11 (m, 1 H), 1,64 (m, 4H), 1,38 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H). MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): 356,1.

**Ejemplo 140****2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-pirrolidin-2-ona**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 139B, sustituyendo pirrolodin-2-ona por azetidin-2-ona. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,29 ppm (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 3,94 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,74 (m, 1 H), 3,47 (m, 1H), 2,48-2,73 (m, 8H), 2,21 (m, 2H), 2,11 (m, 1 H), 1,62 (m, 4H), 1,38 (m, 1 H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H). MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): 370,1.

**Ejemplo 141****2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-piperidin-2-ona**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 139B, sustituyendo piperidin-2-ona por azetidin-2-ona. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,98 ppm (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 3,75 (m, 1H), 3,70 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,49-2,80 (m, 8H), 2,14 (m, 1 H), 1,97 (m, 4H), 1,60 (m, 4H), 1,43 (m, 2H), 1,06 (m, 3H). MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): 384,1.

**Ejemplo 142****2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-homopirrolidin-2-ona**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 139B, sustituyendo homopirrolodin-2-ona por azetidin-2-ona. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,96 ppm (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,76 (m, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 3,73 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,10 (m, 1 H), 1,86 (m, 6H), 1,62 (m, 4H), 1,41 (m, 1 H), 1,04 (m, 3H). MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): 398,2.

**Ejemplo 143****2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida****Ejemplo 143A****2-{Trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo**

50 El 6-bromo-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol (Ejemplo 139A, 2,0 g, 5,5 mmol) se disolvió en metanol (60 mL), seguido de catalizador PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (225 mg, 0,3 mmol, también conocido como cloruro de paladio(II)-1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, NÚM. CAS 72287-26-4), y se calentó a 80°C bajo presión de CO (4,22 Kg/cm<sup>2</sup>) durante 2 horas. La mezcla se enfrió a continuación a 23°C, y se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 10-80% en hexanos) para producir el compuesto del título. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,58 ppm (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,10 (m, 2H), 4,00 (m, 1 H), 3,97 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,49 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,76 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,00 (m, 2H). MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): 345,1.

**Ejemplo 143B****Ácido 2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxílico**

El 2-*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-carboxilato de metilo (Ejemplo 143A, 2,0 g, 5,8 mmol) se disolvió en metanol (600 mL), seguido de H<sub>2</sub>O (300 mg, 16,7 mmol) y metóxido de sodio (1,4 g, 26 mmol) a 23°C. La mezcla de reacción se dejó agitando a continuación a 23°C durante 1 día. El disolvente y el exceso de agua se eliminaron. Se añadió HCl (2*N*) para volver la mezcla ligeramente ácida (pH -5-6). El exceso de agua se eliminó. El sólido se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, y se filtró. Los disolventes del producto filtrado se eliminaron a vacío. El residuo se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró de nuevo. La eliminación del disolvente proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (2,13 g, 100%). RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,54 ppm (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 8,11 (dd, J = 8,9, 1,3 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 2,70-3,10 (m, 7H), 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): 331,0.

#### **Ejemplo 143C**

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

Se añadió ácido 2-*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-carboxílico (Ejemplo 143B, 20 mg, 0,062 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (17 mg, 0,13 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) a 23°C, seguido de 1 gota de una cantidad catalítica de DMF. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1 h. El disolvente y el cloruro de oxalilo en exceso se eliminaron a vacío, el residuo sólido se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL). A continuación se añadió un exceso de amoníaco (2 mL, 1,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) al vial de reacción. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante la noche. Se eliminó el disolvente, y el producto bruto se purificó a través de HPLC (columna C-18, TFA al 0,1% en acetonitrilo) para producir 16 mg de producto en forma de la sal de TFA (65%). RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,51 ppm (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 4,00 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,83 (m, 2H), 2,80-3,15 (m, 5H), 2,74 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,41 (m, 3H). MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): 330,0.

#### **Ejemplo 144**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo 2-isopropilamina por amoníaco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,43 ppm (m, 1H), 7,94-8,03 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,93 (m, 3H), 2,86 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,40 (m, 3H), 1,30 (d, J = 6,7 Hz, 6H). MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): 372,1.

#### **Ejemplo 145**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo ciclopropilamina por amoníaco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,43 ppm (m, 1H), 7,93-8,02 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,69 (m, 3H), 1,40 (m, 3H), 0,82 (m, 2H), 0,67 (m, 2H). MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): 370,1.

#### **Ejemplo 146**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo anilina por amoníaco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,57 ppm (m, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,96 (m, 3H), 2,87 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,75 (m, 3H), 1,41 (m, 3H). MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): 406,1.

#### **Ejemplo 147**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo 2-aminotiazol por amoníaco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,68 ppm (m, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 8,09 (m, 1H), 7,53 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 3,85 (m, 2H), 3,10 (m, 1 H), 2,95 (m, 3H), 2,76 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,73 (m, 3H), 1,41 (m, 3H). MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): 413,1.

#### **Ejemplo 148**

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo 2-bencilamina por amoníaco. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 8,48 ppm (m, 1 H), 8,00 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,25 (m, 1 H), 4,61 (s, 2H), 4,00 (m, 1 H), 3,82 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,93 (m, 3H), 2,73 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,73 (m, 3H), 1,40 (m, 3H). MS (ESI,  $M+H^+$ ): 420,1.

5

**Ejemplo 149****N-(2-fenetil)-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo 2-fenetilamina por amoníaco. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 8,40 ppm (m, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 7,91 (m, 1 H), 7,27 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 4,00 (m, 1 H), 3,82 (m, 2H), 3,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,04 (m, 1 H), 2,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,83 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,73 (m, 3H), 1,40 (m, 3H). MS (ESI,  $M+H^+$ ): 434,2.

15 **Ejemplo 150****N,N-dimetil-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo dimetilamina por amoníaco. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 8,08 ppm (m, 1 H), 8,03 (m, 1H), 7,58 (m, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 3,83 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,08 (m, 1 H), 3,03 (s, 3H), 2,90 (m, 3H), 2,72 (m, 2H), 1,92 (m, 3H), 1,68 (m, 3H), 1,40 (m, 3H). MS (ESI,  $M+H^+$ ): 358,1.

25 **Ejemplo 151****(Pirrolidin-1-il)-2-{trans-3-[(S)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-metanona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 143C, sustituyendo pirrolidina por amoníaco. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 8,17 ppm (m, 1H), 8,03 (m, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 3,81 (m, 2H), 3,63 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,08 (m, 1 H), 2,90 (m, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,92 (m, 7H), 1,68 (m, 3H), 1,40 (m, 3H). MS (ESI,  $M+H^+$ ): 384,1.

35 **Ejemplo 152****2-[Trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-3-metil-pirrolidin-2-ona****Ejemplo 152A****6-Bromo-2-[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo piperidina por 2-(R)-metilpirrolidina. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,98 ppm (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 3,09 (m, 1 H), 2,56 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 1,61 (m, 4H), 1,47 (m, 2H). MS (ESI,  $M+H^+$ ): 351,9.

45

**Ejemplo 152B****2-[Trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-3-metil-pirrolidin-2-ona**

A un vial para microondas equipado con una varilla agitadora magnética, se le añadieron 6-bromo-2-[trans-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol (3,50 mg, 0,14 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (4,0 mg, 0,004 mmol), Xantphos (6,9 mg, 0,012 mmol) y  $CsCO_3$  (68 mg, 0,2 mmol), seguido de 3-metilpirrolidin-2-ona (50 mg, 0,5 mmol). El vial de reacción se selló a continuación con una tapa de aluminio, y se colocó en una atmósfera inerte purgando con  $N_2$ . A continuación se introdujo dioxano (2 mL) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se sometió después a sonicación brevemente para asegurarse de que se mezclara el contenido, y a continuación se calentó en un horno de microondas comercial a 150°C durante 60 min. La mezcla de reacción se enfrió a 23°C, y se filtró para eliminar los sólidos. El disolvente se eliminó a vacío, y de éste, se purificó la mezcla residual por medio de cromatografía ( $SiO_2$ , acetato de etilo (0-80%)/hexanos) para producir el compuesto del título en forma de un producto puro (28 mg, 55%). RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8,33 ppm (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1 H), 3,85 (m, 3H), 2,72 (m, 1 H), 2,59 (m, 4H), 2,43 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,40-1,75 (m, 8H), 1,33 (d, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI,  $M+H^+$ ): 370,1.

60

**Ejemplo 153****2-[*Trans*-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-oxazolidin-2-ona**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152B, sustituyendo oxazolidin-2-ona por azetidín-2-ona. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8,14 ppm (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,97 (m, 1 H), 3,70 (m, 2H), 3,36 (m, 3H), 2,70 (m, 4H), 1,50-2,00 (m, 6H). MS (ESI,  $M+H^+$ ): 358,0.

10 **Ejemplo 154****2-[*Trans*-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-3-metilimidazolidin-2-ona**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 152B, sustituyendo 3-metilimidazolidin-2-ona por azetidín-2-ona. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8,12 ppm (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1 H), 3,88 (m, 3H), 3,75 (m, 1 H), 3,52 (m, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 1,50-2,00 (m, 6H). MS (ESI,  $M+H^+$ ): 371,1.

**Determinación de la Actividad Biológica**

20 Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de esta invención como ligandos del receptor de histamina-3 (ligandos del receptor  $H_3$ ), se llevaron a cabo los siguientes ensayos de acuerdo con los métodos descritos anteriormente (véase 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)).

30 El receptor  $H_3$  de rata se clonó y expresó en células, y se llevaron a cabo análisis competitivos, de acuerdo con los métodos descritos previamente (véase Esbenschade et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 313:165-175, 2005; Esbenschade et al., Biochemical Pharmacology 68 (2004) 933-945; Krueger, et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 314:271-281, 2005. las membranas se prepararon a partir de células C6 o HEK293, que expresan en receptor de histamina  $H_3$  de rata, mediante homogenización sobre hielo en tampón TE (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, que contenía EDTA 5 mM), benzamidina 1 mM, aprotinina de 2  $\mu$ g/ml de, leupeptina de 1  $\mu$ g/ml, y pepstatina de 1  $\mu$ g/ml. El producto homogeneizado se centrifugó a 40.000 g durante 20 minutos a 4°C. Esta etapa se repitió, y el sedimento resultante se volvió a suspender en tampón TE. Se congelaron alícuotas a -70°C hasta que se necesitaron. El día del análisis, las membranas se descongelaron y se diluyeron con tampón TE.

35 Las preparaciones de membrana se incubaron con [ $^3$ H]-N- $\alpha$ -metilhistamina (0,5-1,0 nM) en presencia o ausencia de concentraciones crecientes de ligandos para la unión competitiva al receptor  $H_3$ . Las incubaciones para la unión se llevaron a cabo a un volumen final de 0,5 ml de tampón TE a 25°C y se terminaron al cabo de 30 minutos. Se utilizó tioperamida (30  $\mu$ M) para definir la unión no específica. Todas las reacciones de unión se terminaron mediante filtración a vacío sobre filtros Unifilters (Perkin Elmer Life Sciences) (0,3%) o Whatman GF/B empapados previamente con polietilenimina seguido de tres lavados breves con 2 ml de tampón TE enfriado con hielo. La radiomarca unida se determinó mediante recuento por centelleo líquido. Para todos los análisis de unión competitiva al radioligando, los valores de  $CI_{50}$  y las pendientes de Hill se determinaron mediante transformación de Hill de los datos y los valores de  $pK_i$  se determinaron mediante la ecuación de Cheng-Prusoff.

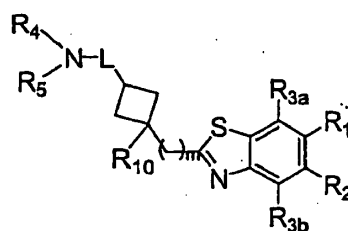
50 Generalmente, los compuestos representativos de la invención demostraron afinidades de unión en el análisis anterior de alrededor de 0,01 nM a alrededor de 500 nM. Los compuestos preferidos de la invención se unen a los receptores de histamina-3 con afinidades de unión de alrededor de 0,01 nM a alrededor de 10 nM. Los compuestos de la invención más preferidos se unen a los receptores de histamina-3 con afinidades de unión de alrededor de 0,01 nM a alrededor de 0,9 nM.

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



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



(I)

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o formas radiomarcadas, donde:

m es 0 o 1;

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

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

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

$R_4$  y  $R_5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, y cicloalquilo; o  $R_4$  y  $R_5$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados forman un anillo aromático;

$R_6$  es arilo, heterociclo o heterocicloalquilo;

$R_{6a}$  es arilo o heterociclo;

$R_{6b}$  es arilo o heterociclo;

L es un enlace o alquileo;

$L_2$  es un enlace,  $-O-$ , alquileo,  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2 N(R_{14a})-$ ,  $-N(R_{14a})SO_2-$ ,  $-C(O)N(R_{14a})-$ ,  $-N(R_{14a})C(O)-$ , o  $-N(R_{15})-$ ;

$L_{3a}$  y  $L_{3b}$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace,  $-O-$ , alquileo,  $-C(=O)-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2 N(R_{14a})-$ ,  $-N(R_{14a})SO_2-$ ,  $-C(O)N(R_{14a})-$ ,  $-N(R_{14a})C(O)-$ , y  $-N(R_{15})-$ ;

$R_{10}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, fluoro, hidroxilo, y alquilo;

$R_{14a}$  y  $R_{14b}$  se seleccionan cada uno independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y cicloalquilo;

$R_{15}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxycarbonilo, y  $(R_{14a})(R_{14b})NC(O)-$ ; y

$R_A$  y  $R_B$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, acilo, haloalquilo, alcoxycarbonilo, cicloalquilo, y formilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde  $R_1$  es  $-L_2-R_6$ , donde  $L_2$  es un enlace y  $R_6$  se define como en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde  $R_6$  es un heterociclo que puede estar no sustituido, o alternativamente puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes elegidos de la lista de acilo, aciloxi, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxiiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, alquiltio,  $-NR_A R_B$ ,  $(NR_A R_B)$ carbonilo,  $-SO_2 N(R_{14a})(R_{14b})$ , y  $-N(R_{14a})SO_2(R_{14b})$ .

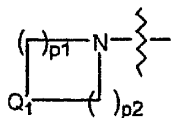
4. El compuesto de la reivindicación 3, donde  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolonilo, tiadiazinonilo, oxadiazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, triazolilo, piridazinonilo, piridonilo, pirimidinonilo, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, pirrolopirimidinilo, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditanilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y [1,3]dioxolanilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en cianofenilo, pirazolilo, pirimidinilo, pirimidinonilo, piridinilo, piridazinonilo, y quinolinilo, donde cada anillo está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados entre metoxi y metilo.

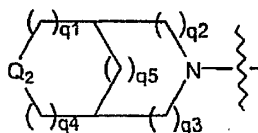
5 6. El compuesto de la reivindicación 9, donde  $R_{3a}$  y  $R_{3b}$  son ambos hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde  $R_4$  y  $R_5$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados forman un anillo aromático, donde el anillo no aromático es un anillo no aromático de 4 a 9 miembros.

10 9. El compuesto de la reivindicación 7, donde el anillo no aromático es un anillo de estructura:

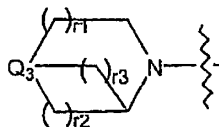


(a) ;



(b) ;

y



(c) ;

15

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

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

$Q_3$  es N o C;

20

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

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

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

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

25

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

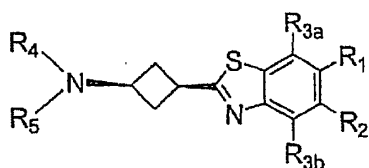
30

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde  $R_4$  y  $R_5$  se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados para formar azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, y hexahidropirrol[3,4-b]pirrolilo, donde cada grupo está sustituido con 0, 1, o 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxialquilo, y fluoro.

35

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde  $m$  es 0,  $L$  es un enlace, y  $R_6$  es heterociclo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula (II):

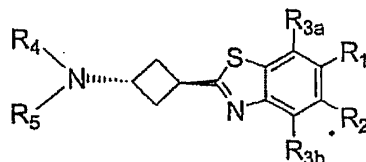


(II)

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> se definen como en la reivindicación 1.

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula (III):

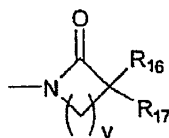
5



(III)

donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, y R<sub>5</sub> se definen como en la reivindicación 1.

10 13. El compuesto de la reivindicación 1, donde uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es L<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, L<sub>2</sub> es un enlace, y R<sub>6</sub> es una estructura de fórmula:



(e)

15 donde R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxilquilo, arilo, y heteroarilo; o R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> tomados junto con el átomo de carbono al que están anclados forman un anillo de 3 a 7 miembros; v es 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

14. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 20 Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-piridin-4-il-1,3-benzotiazol;  
 25 Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-piridin-3-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-3-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)quinolina;  
 Trans-6-(6-fluoropiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-4-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)benzonitrilo;  
 30 Trans-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 35 Trans-3-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)quinolina;  
 Cis-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Cis-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Cis-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Cis-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 40 Cis-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-6-metil-2-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-5-metil-1-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;  
 Trans-3-metil-1-(2-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;  
 45 Trans-2-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;

Trans-6-metil-2-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-5-metil-1-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;  
 Trans-3-metil-1-(2-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridin-2(1H)-ona;  
 5 Cis-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Cis-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Cis-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol  
 Cis-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Cis-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Cis-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 10 Cis-[(2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il]metanol;  
 Cis-[(2S)-1-[3-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil]pirrolidin-2-il]metanol;  
 Cis-2-{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Cis-2-{3-[(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il]ciclobutil}-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;  
 15 Cis-2-{3-[(2R)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Cis-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-y)ciclobutil]amina;  
 Cis-[1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il]metanol;  
 Trans-[1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il]metanol;  
 Trans-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 20 Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 Cis-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-6-metil-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 25 Trans-3-metil-1-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona;  
 Trans-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-N-isopropil-N-metil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina;  
 Trans-N-isopropil-N-{3-[6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-metilamina;  
 Trans-N-isopropil-N-{3-[6-(2-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-metilamina;  
 30 Trans-N-isopropil-N-{3-[6-(2-metoxipiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-metilamina;  
 Trans-N-{3-[6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil}-N-isopropil-N-metilamina;  
 Trans-2-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-2-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)-6-metilpiridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-1-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)-3-metilpiridin-2(1H)-ona;  
 35 Trans-1-(2-{3-[isopropil(metil)amino]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il)-5-metilpiridin-2(1H)-ona;  
 Trans-2-(3-azetidil-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 40 Trans-6-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-6-metil-2-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona;  
 Trans-5-metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona;  
 45 Trans-3-metil-1-[2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridin-2(1H)-ona;  
 Trans-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-{3-[(2S)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-[(2S)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il]metanol;  
 50 Trans-[(2S)-1-[3-[6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclobutil]pirrolidin-2-il]metanol;  
 Trans-2-[3-(2-metilpiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;  
 55 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol;  
 Trans-(3R)-1-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-3-ol;  
 Trans-N-etil-N-propil-N-[3-(6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]amina;  
 Trans-Dietil-[3-(6-pirimidin-5-il-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-amina;  
 Trans-Dietil-[3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil]-amina;  
 60 Trans-[3-[6-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil]-metilpropil-amina;  
 Trans-[3-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil]-metilpropil-amina;  
 Trans-Metil-[3-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil]-propil-amina;  
 Trans-2-(Etil-[3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil]-amino)-etanol;  
 Trans-2-[(3-[6-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil)-etilamino]-etanol;

6-Pirimidin-5-il-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-benzotiazol;  
 Trans-5-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;  
 Trans-5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;  
 5 Trans-6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;  
 Trans-2-[3-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-ciclobutil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-azetidín-1-ilciclobutil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-azetidín-1-ilciclobutil)-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-azetidín-1-ilciclobutil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol;  
 10 Trans-2-(3-azepán-1-ilciclobutil)-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-azepán-1-ilciclobutil)-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-(3-azepán-1-ilciclobutil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3-benzotiazol;  
 Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-acetamida;  
 Cis-2-Cloro-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-acetamida;  
 15 Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-propionamida;  
 Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-isobutiramida;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-ciclopropanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-ciclobutanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-ciclopentanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-ciclohexanocarboxílico;  
 20 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-furan-2-carboxílico;  
 Cis-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-benzamidamida;  
 Cis-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-bencenosulfonamidamida;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-tiofeno-2-sulfónico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-tiofeno-2-carboxílico;  
 25 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-tiofeno-2-carboxílico;  
 Éster isobutílico de ácido cis-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-carbámico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-morfolino-4-carboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-pirazin-2-carboxílico;  
 Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-2-tiofen-3-il-acetamidamida;  
 30 Cis-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-3-tiofen-2-il-propionamidamida;  
 Cis-3-Furan-2-il-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-propionamidamida;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido cis-pirimidin-5-carboxílico;  
 Trans-4-Ciano-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-benzamidamida;  
 Trans-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-propionamidamida;  
 35 Trans-N-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-isobutiramida;  
 Éster isobutílico de ácido trans-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-carbámico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclopropanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclobutanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclopentanocarboxílico;  
 40 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-ciclohexanocarboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-furan-2-carboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-morfolino-4-carboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-pirimidin-5-carboxílico;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amiduro de ácido trans-pirazin-2-carboxílico;  
 45 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-pirimidin-5-il-amina racémica;  
 [2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-pirimidin-2-il-amina racémica;  
 (5-bromo-pirimidin-2-il)-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amina racémica;  
 (5-metil-piridin-2-il)-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-il]-amina racémica;  
 50 6-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-ilamino]-nicotinonitrilo racémico;  
 6-[2-(3-Piperidin-1-il-ciclobutil)-benzotiazol-6-ilamino]-nicotinonitrilo racémico;  
 2-{*Trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-azetidín-2-ona;  
 2-{*Trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-pirrolidin-2-ona;  
 2-{*Trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-piperidin-2-ona;  
 2-{*Trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-homopirrolidin-2-ona;  
 55 2-{*Trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamidamida;  
*N*-Isopropil-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamidamida;  
*N*-ciclopropil-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamidamida;  
*N*-fenil-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamidamida;  
*N*-tiazol-2-il-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamidamida;  
 60 *N*-bencil-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamidamida;  
*N*-(2-fenil)-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamidamida;  
*N,N*-dimetil-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-carboxamidamida;  
 (Pirrolidin-1-il)-2-{*trans*-3-[(*S*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-metanona;  
 2-{*Trans*-3-(piperidin-1-il)ciclobutil}-1,3-benzotiazol-6-il-3-metilpirrolidin-2-ona;

2-[*Trans*-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-oxazolidin-2-ona;  
 2-[*Trans*-3-(piperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol-6-il-3-metilimidazolidin-2-ona;  
*Trans*-6-bromo-2-{3-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
*Trans*-6-bromo-2-{3-[(2*S*)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
 5 *Cis* 6-bromo-2-{3-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
*Cis*-6-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
*Cis*-6-bromo-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
*Cis*-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol;  
*Cis*-{(2*S*)-1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol;  
 10 *Cis*-(3*aR*,6*aR*)-5-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-carboxilato de  
 terc-butilo;  
*Cis*-6-bromo-2-{3-[(2*R*)-2-metilpiperidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
*Cis*-*N*-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]-*N*-isopropil-*N*-metilamina;  
*Cis*-{1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol;  
 15 *Trans*-{1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]piperidin-4-il}metanol;  
*Trans*-6-bromo-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
*Trans*-*N*-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]-*N*-isopropil-*N*-metilamina;  
*Trans*-2-(3-azetidín-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol;  
*Trans*-6-bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 20 *Trans*-2-(3-azepan-1-ilciclobutil)-6-bromo-1,3-benzotiazol;  
*Trans*-6-bromo-2-(3-morfolin-4-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
*Trans*-6-bromo-2-{3-[(2*S*)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]ciclobutil}-1,3-benzotiazol;  
*Trans*-{(2*S*)-1-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]pirrolidin-2-il}metanol;  
*Trans*-6-bromo-2-[3-(2-metilpiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol;  
 25 *Trans*-5-[3-(6-bromo-1,3-benzotiazol-2-il)ciclobutil]hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1 (2*H*)-carboxilato de terc-butilo;  
*Trans*-6-bromo-2-[3-(4-fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol;  
*Trans*- [3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-dielil-amina;  
*Trans*- [3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-metil-propil-amina;  
*Trans*-2-{[3-(6-Bromo-benzotiazol-2-il)-ciclobutil]-etil-amino}-etanol;  
 30 6-Bromo-2-(3-pirrolidin-1-ilmetil-ciclobutil)-benzotiazol; y  
*Trans*-5-Cloro-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol.

15. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

35 *Trans*-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
*Trans*-Dielil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-amina; y  
*Trans*-2-(Etil-{3-[6-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-amino)-etanol;  
*Trans*-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2*H*)-ona; y  
 40 *Cis*-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2*H*)-ona.

16. El compuesto de la reivindicación 1 que es *trans*-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2*H*)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. El compuesto de la reivindicación 1 que es *cis*-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2*H*)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 combinada con un portador farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso como medicamento.

20. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de afecciones y trastornos relacionados con la memoria y los procesos cognitivos, los procesos neurológicos, la función cardiovascular, y el peso corporal.

55 21. Un compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el  
 tratamiento de una afección o trastorno seleccionados entre el infarto de miocardio agudo, la enfermedad de  
 Alzheimer, el asma, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno bipolar, la disfunción cognitiva,  
 los déficits cognitivos en los trastornos psiquiátricos, los déficits de memoria, los déficits de aprendizaje, la demencia,  
 60 el carcinoma cutáneo, el abuso de drogas, la diabetes, la diabetes de tipo II, la depresión, la epilepsia, los trastornos  
 gastrointestinales, la inflamación, el síndrome de resistencia a la insulina, el desfase del huso horario, el carcinoma  
 medular de tiroides, el melanoma, la enfermedad de Meniere, el síndrome metabólico, el deterioro cognitivo leve, la  
 migraña, la alteración del estado de ánimo y la atención, la cinetosis, la narcolepsia, la inflamación neurógena, la  
 obesidad, el trastorno obsesivo compulsivo, el dolor, la enfermedad de Parkinson, el síndrome del ovario

poliquístico, la esquizofrenia, los déficits cognitivos de la esquizofrenia, las convulsiones, el choque séptico, el Síndrome X, el síndrome de Tourette, el vértigo, y los trastornos del sueño.

5 22. Un compuesto que es trans-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de afecciones y trastornos relacionados con la memoria y los procesos cognitivos, los procesos neurológicos, la función cardiovascular, y el peso corporal.

10 23. Un compuesto que es cis-2-[2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol-6-il]piridazin-3(2H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de afecciones y trastornos relacionados con la memoria y los procesos cognitivos, los procesos neurológicos, la función cardiovascular, y el peso corporal.

15 24. El compuesto de la reivindicación 22 o 23, donde la afección o trastorno es la enfermedad de Alzheimer, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la disfunción cognitiva, los déficits cognitivos en trastornos psiquiátricos, los déficits de memoria, los déficits de aprendizaje, la demencia, la diabetes, la diabetes de tipo II, la depresión, la epilepsia, la inflamación, el síndrome metabólico, el deterioro cognitivo leve, la migraña, la narcolepsia, la inflamación neurógena, la obesidad, el trastorno obsesivo compulsivo, el dolor, la enfermedad de Parkinson, el síndrome del ovario poliquístico, la esquizofrenia, los déficits cognitivos de la esquizofrenia, el Síndrome X, el vértigo, y los trastornos del sueño.

20 25. El compuesto de la reivindicación 24, donde la afección o trastorno es la enfermedad de Alzheimer, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la disfunción cognitiva, los déficits cognitivos en trastornos psiquiátricos, los déficits de memoria, los déficits de aprendizaje, la demencia, el deterioro cognitivo leve, la narcolepsia, el dolor, la esquizofrenia, los déficits cognitivos de la esquizofrenia, y los trastornos del sueño.

25 26. Un compuesto de la reivindicación 1 en una forma radiomarcada para su uso como radioligando.

27. El compuesto de la reivindicación 26, seleccionado del grupo que consiste en:

30 Trans-6-(1-(<sup>11</sup>C)metil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-piperidin-1-ilciclobutil)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-{3-[(2S)-2-(<sup>18</sup>F)fluorometil]pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-{3-[(2S)-2-(<sup>18</sup>F)fluorometil]pirrolidin-1-il]ciclobutil}-6-pirimidin-5-il-1,3-benzotiazol;  
 Trans-2-[3-(4-(<sup>18</sup>F)fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-6-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,3-benzotiazol;  
 Trans-6-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-2-[3-(4-(<sup>18</sup>F)fluoropiperidin-1-il)ciclobutil]-1,3-benzotiazol;  
 35 Trans-Metil-{3-[6-(1-(<sup>11</sup>C)metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol-2-il]-ciclobutil}-propil-amina;  
 Trans-6-(1-(<sup>11</sup>C)Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[3-(2-metil-pirrolidin-1-il)-ciclobutil]-benzotiazol;  
 Trans-2-[3-(4-(<sup>18</sup>F)Fluoro-piperidin-1-il)-ciclobutil]-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol; y  
 Trans-2-[3-(4-(Fluoro-piperidin-1-il)-ciclobutil)-6-(1-(<sup>11</sup>C)metil-1H-pirazol-4-il)-benzotiazol.