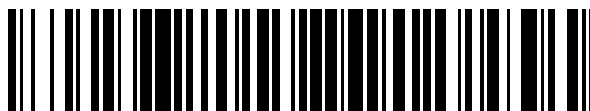


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 531**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2010** **E 10803396 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015** **EP 2611444**

54 Título: **Compuestos de heterociclilo como ligandos de receptores de histamina H3**

30 Prioridad:

02.09.2010 IN CH25512010

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.02.2016

73 Titular/es:

SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Serene Chambers, Road No. 5, Avenue 7, Banjara Hills
Hyderabad 500 034, Andra Pradesh, IN

72 Inventor/es:

NIROGI, RAMAKRISHNA;
SHINDE, ANIL, KARBHARI;
KAMBHAMPATI, RAMASASTRI;
NAMALA, RAMBABU;
DWARAMPUDI, ADI, REDDY;
KOTA, LAXMAN;
GAMPA, MURLIMOHAN;
KODRU, PADMAVATHI;
TIRIVEEDHI, TARAKA, NAGA, VINAYKUMAR;
KANDIKERE, VISHWOTTAM, NAGARAJ;
MUDDANA, NAGESHWARA, RAO;
SARALAYA, RAMANATHA, SHRIKANTHA;
JAYARAJAN, PRADEEP;
SHANMUGANATHAN, DHANALAKSHMI;
AHMAD, ISHTIYAQUE y
JASTI, VENKATESWARLU

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 558 531 T3

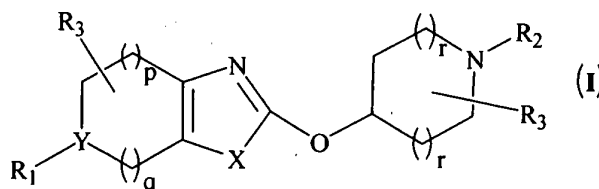
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos de heterociclilo como ligandos de receptores de histamina H₃

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de heterociclilo de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, a su procedimiento de preparación y a composiciones que los contienen, para el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con receptores de histamina H₃.



Antecedentes de la invención

El receptor de histamina H₃ es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) y uno de los cuatro receptores de la familia de la histamina. El receptor de histamina H₃ se identificó en 1983 y su clonación y caracterización se llevaron a cabo en 1999. El receptor de histamina H₃ se expresa en mayor medida en el sistema nervioso central y en menor medida en el sistema nervioso periférico.

Las evidencias bibliográficas sugieren que los receptores de histamina H₃ pueden usarse en el tratamiento de trastornos cognitivos (British Journal of Pharmacology, 2008, 154(6), 1166-1181), trastornos del sueño (Trends in Pharmacology Science, 2004, 25(12), 618-625), obesidad (Molecular Interventions, 2006, 6 (2), 77-88) y dolor (Pain, 2008, 138(1), 61-69).

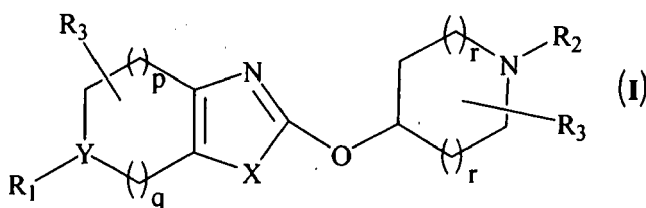
El documento WO08/068174 da a conocer derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como medicamentos. Los compuestos activos son útiles en el tratamiento de la obesidad y otros trastornos. El documento WO08/06173 da a conocer derivados de 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como medicamentos. Los compuestos activos son útiles en el tratamiento de la obesidad y otros trastornos. Específicamente, estas dos referencias dan a conocer compuestos con un núcleo de 2-(piperidin-4-il-oxi) o 2-(pirrolidinil-3-oxi)-4,5,6-7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina.

El documento WO06/008260 da a conocer compuestos diméricos de piperidina, piperazina o morfolina o sus análogos de 7 miembros adecuados para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos. Específicamente, se da a conocer un compuesto con un benzotiazol-oxi-piperidin-carbonil-alquilen-carbonil-piperidin-oxibenzotiazol.

Las patentes/publicaciones de patente US4695575, EP0151826, WO2010026113, WO2004022060 y WO2003004480 dan a conocer una serie de compuestos como ligandos en receptores de histamina H₃. Aunque se han dado a conocer algunos ligandos del receptor de histamina H₃, ningún compuesto hasta la fecha se ha comercializado en esta área de investigación, y existe todavía la necesidad y la posibilidad de descubrir nuevos fármacos con estructuras químicas novedosas para el tratamiento de trastornos afectados por receptores de histamina H₃.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a ligandos de receptores de histamina H₃ novedosos de fórmula (I);



en la que,

R₁ es -C(O)-R₄, -S(O)₂-R₄, -N(R₅)-C(O)-R₄, -N(R₅)-S(O)₂-R₄ cicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; en el que los sustituyentes pueden ser uno o más y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxilo, haloalquilo o haloalcoxilo;

R₄ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo sustituido o no sustituido; en el que los sustituyentes pueden ser uno o más y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxilo, haloalquilo o haloalcoxilo;

R₅ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

5 en cada caso, R₃ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo o alcoxilo;

R₂ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo sustituido o no sustituido; en el que los sustituyentes pueden ser uno o más y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxilo, haloalquilo o haloalcoxilo;

X es S, N u O;

Y es C o N;

10 "p" es un número entero que oscila entre 0 y 2;

"q" es un número entero que oscila entre 0 y 2;

"r" es un número entero que oscila entre 0 y 1; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 La presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), para fabricar un medicamento en el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados con receptores de histamina H₃.

Específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos tales como trastornos cognitivos, trastornos del sueño, obesidad y dolor.

20 En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en mezcla con un excipiente farmacéutico aceptable.

Todavía en otro aspecto, la invención se refiere a métodos para usar compuestos de fórmula (I).

Aún en otro aspecto, la invención se refiere además al procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los especificados a continuación y sus sales farmacéuticamente aceptables. No debe interpretarse que la presente invención se limite a los mismos:

tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;

tartrato de [2-(4-ciclobutil-ciclohexiloxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-ciclopropil-metanona;

N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il]-propionamida;

tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-ciclopropil-metanona;

30 tartrato de ciclobutil-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;

tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(2-fluoro-fenil)-metanona;

tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-3-metil-butan-1-ona;

ciclobutil-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;

tartrato de ciclopropil-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;

35 tartrato de ciclopropil-[2-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;

tartrato de ciclobutil-[2-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;

tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-morfolin-4-il-etanona;

tartrato de [4-(5-ciclobutil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-ciclopropil-metanona;

tartrato de [3-(5-ciclobutil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-ciclopropil-metanona;

40 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-3-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-ciclopropil-metanona;

tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-piridin-4-il-metanona;

- tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(4-metoxi-fenil)-metanona;
 tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-piperidin-1-il-etanona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-ciclopropil-etanona;
 tartrato de 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-(2-fluoro-bencenosulfonil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina;
 5 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-metanosulfonil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina;
 tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metil-propan-1-ona;
 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-(2-trifluorometil-piridin-5-il)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina;
 tartrato de ciclopropil-[2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;
 [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(2-trifluorometil-piridin-5-il)-metanona;
 10 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-piridin-3-il-metanona;
 tartrato de 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina;
 [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-morfolin-4-il-metanona;
 clorhidrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-piperidin-1-il-metanona;
 15 6-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-nicotinamida;
 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-ciclopentil-metanona;
 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-ciclopropil-metanona;
 tartrato de ciclopropil-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-metanona;
 [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-ciclopropil-metanona;
 20 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-propan-1-ona;
 ciclobutil-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-metanona;
 N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-7-il]-propionamida;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-oxazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]oxazol-5-il]-propan-1-ona;
 25 N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentaoxazol-5-il]-propionamida;
 N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-5-il]-propionamida;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]tiazol-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-pirrol[3,2-d]tiazol-4-il]-propan-1-ona;
 N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-6-il]-propionamida;
 30 N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentaoxazol-6-il]-propionamida;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-pirrol[3,2-d]oxazol-4-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]oxazol-5-il]-propan-1-ona;
 N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentaoxazol-5-il]-propionamida;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]azepin-5-il]-propan-1-ona;
 35 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-7-fluoro-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-7-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;

- 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-3-fluoro-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-ciclobutil-4-(5-propionil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)-piperidin-3-carbonitrilo;
 5 1-[2-(1-ciclobutil-azepan-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-azepan-4-iloxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-azepan-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]tiazol-5-il]-propan-1-ona;
 1-{2-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-etoximetil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 10 1-{2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-iloxi]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-azetidín-3-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona; y sus sales
 farmacéuticamente aceptables.

Descripción detallada de la invención

- 15 A menos que se establezca otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados facilitados a continuación:

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

- 20 El término “alquilo” significa un radical hidrocarbonado ramificado o de cadena lineal que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene desde uno hasta ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los grupos “alquilo” a modo de ejemplo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y similares.

El término “alcoxilo” significa un grupo alquilo unido por medio de una unión de oxígeno al resto de la molécula. Los grupos “alcoxilo” a modo de ejemplo incluyen metoxilo, etoxilo, propiloxilo, iso-propiloxilo y similares.

- 25 El término “haloalquilo” significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono. Los grupos “haloalquilo” a modo de ejemplo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, difluoroetilo y similares.

El término “haloalcoxilo” significa radicales alcoxilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono. Los grupos “haloalcoxilo” a modo de ejemplo incluyen fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo, difluoroetoxilo y similares.

- 30 El término “cicloalquilo” significa un anillo monocíclico no aromático de 3 a 8 átomos de carbono. Los grupos “cicloalquilo” a modo de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares.

El término “cicloalquilalquilo” significa un radical de anillo cicloalquilo unido directamente a un grupo alquilo.

El término “arilo” significa cualquier grupo funcional o sustituyente derivado de un anillo aromático sencillo. Los grupos “arilo” a modo de ejemplo incluyen fenilo, naftilo y similares.

- 35 El término “heteroarilo” significa compuestos orgánicos que contienen una estructura de anillo que contiene átomos además del carbono tales como azufre, oxígeno o nitrógeno, como parte del anillo, pudiendo repetirse estos átomos adicionales más de una vez en el anillo. Estos anillos pueden ser cualquier anillo aromático sencillo. Los grupos “heteroarilo” a modo de ejemplo incluyen piridina, pirimidina, benzofuranilo, benzotiofeno, furilo, dioxalanilo, pirrolilo, oxazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, indolilo y similares.

- 40 El término “heterociclilo” significa un anillo monocíclico no aromático de 2 a 7 átomos de carbono, cuyas estructuras de anillo incluyen de 1 a 3 heteroátomos, estos átomos adicionales pueden repetirse más de una vez en el anillo. Los grupos “heterociclilo” a modo de ejemplo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y similares.

El término “heterociclilalquilo” significa un radical de anillo heterociclilo unido directamente a un grupo alquilo.

Los términos “que trata”, “tratar” o “tratamiento” engloban todos los significados tales como preventivo, profiláctico y paliativo.

- 45 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” indica que la sustancia o composición debe ser compatible

química y/o toxicológicamente con los otros componentes que comprende una formulación, tratándose el mamífero con la misma.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se define como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, estado o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, estado o trastorno particular, (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, estado o trastorno particular descrito en el presente documento.

Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Temperatura ambiente se refiere a 25 - 40°C. A menos que se establezca otra cosa, todos los espectros de masas se llevaron a cabo usando condiciones de ESI. Se registraron los espectros de ^1H -RMN a 400 MHz en un instrumento de Bruker. Se usó cloroformo deuterado (el 99,8% de D), metanol o dimetilsulfóxido como disolvente. Se usó TMS como patrón de referencia interno. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de partes por millón (δ). Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de señales de RMN: s=singlete, sa=singlete ancho, d=doblete, t=triplete, q=cuartete, qui=quintete, h=heptete, dd=doble doblete, dt=doble triplete, tt=triplete de tripletes, m=multiplete. Cromatografía se refiere a cromatografía en columna realizada usando gel de sílice de 100 - 200 de malla y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida).

La nomenclatura de los compuestos se genera usando Chem Draw Ultra 7.0.

Composiciones farmacéuticas

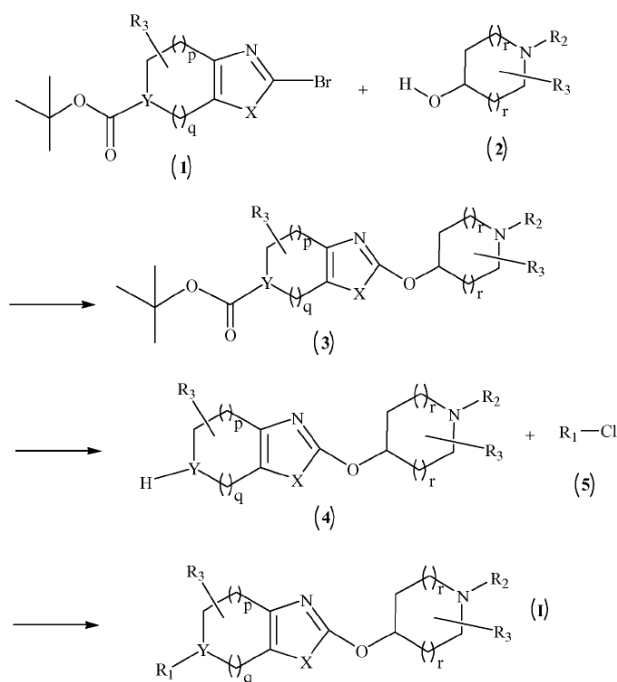
Con el fin de usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, se formularán normalmente para dar una composición farmacéutica según la práctica farmacéutica convencional.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse de una manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente farmacéuticamente aceptable es un portador o diluyente. Por tanto, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, intranasal o parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea). Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos para preparar las mismas se conocen bien en la técnica. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la vía de administración, la edad y el peso del paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad que va a tratarse y factores similares. Por tanto, cualquier referencia en el presente documento a una cantidad farmacológicamente eficaz de los compuestos de fórmula general (I) se refiere a los factores mencionados anteriormente.

Método de preparación

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el esquema I tal como se muestra a continuación.



Esquema I

En el esquema I anterior, p es 1; q es 1; r es 1; Y es N; X es S; R₁ es -C(O)-R₄, -S(O)₂-R₄, cicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, y el resto de los símbolos son tal como se definió anteriormente.

El compuesto de fórmula (1) se acopla con el compuesto de fórmula (2) para formar el compuesto de fórmula (3). El compuesto de fórmula (3) se desprotege para formar el compuesto de fórmula (4). El compuesto de fórmula (4) se acopla con el compuesto de fórmula (5) para formar el compuesto de fórmula (I).

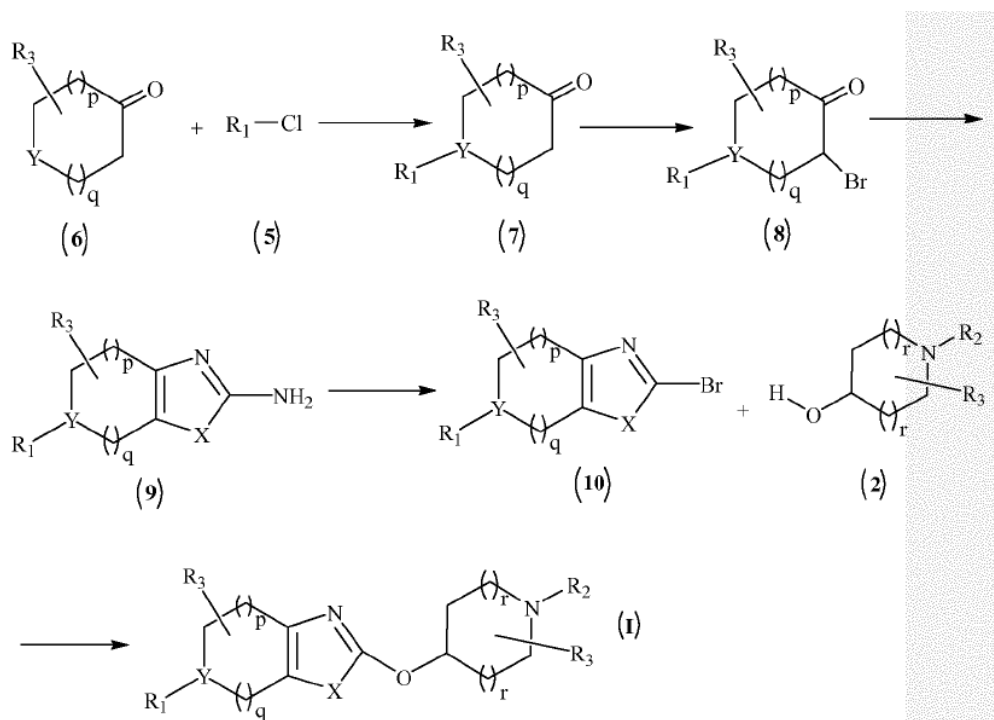
En la primera etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (1) se acopla con el compuesto de fórmula (2) para formar el compuesto de fórmula (3). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, trietilamina, dimetilformamida, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando tetrahidrofurano. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio o mezclas de los mismos y preferiblemente usando hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede oscilar entre 4 y 8 horas, preferiblemente entre un periodo de 5 a 7 horas.

En la segunda etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (3) se desprotege para formar el compuesto de fórmula (4). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, acetonitrilo, 1,4-dioxona, dimetilformamida, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando diclorometano. La reacción puede efectuarse en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido perclórico, ácido clorhídrico, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando ácido trifluoroacético. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 60°C a 85°C y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 65°C a 75°C. La duración de la reacción puede oscilar entre 2 y 6 horas, preferiblemente entre un periodo de 3 a 5 horas.

En la tercera etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (4) se acopla con el compuesto de fórmula (5) para formar el compuesto de fórmula (I). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, dimetilformamida, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando diclorometano. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, diisopropilamina y piridina y preferiblemente usando trietilamina. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede oscilar entre 15 minutos y 45 minutos, preferiblemente entre un periodo de 25 minutos a 35 minutos.

Los compuestos de fórmula (1), fórmula (2) y fórmula (5) pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos convencionales o mediante modificación, usando procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse usando el esquema II tal como se muestra a continuación



Esquema II

En el esquema II anterior, p es 1; q es 2; r es 1; Y es N; X es S; R₁ es -C(O)-R₄, -S(O)₂-R₄, cicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido, y el resto de los símbolos son tal como se definió anteriormente.

El compuesto de fórmula (6) se acopla con el compuesto de fórmula (5) para formar el compuesto de fórmula (7). El compuesto de fórmula (7) se somete a bromación para formar el compuesto de fórmula (8). El compuesto de fórmula (8) se cicla para formar el compuesto de fórmula (9). El compuesto de fórmula (9) se diazotiza para formar el compuesto de fórmula (10). El compuesto de fórmula (10) se acopla con el compuesto de fórmula (2) para formar el compuesto de fórmula (I).

En la tercera etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (6) se acopla con el compuesto de fórmula (5) para formar el compuesto de fórmula (7). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, dimetilformamida, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando diclorometano. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiletilamina y piridina y preferiblemente usando trietilamina. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede oscilar entre 15 minutos y 45 minutos, preferiblemente entre un periodo de 25 minutos a 35 minutos.

En la segunda etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (7) se somete a bromación para formar el compuesto de fórmula (8). La reacción puede efectuarse en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico, ácido acético, ácido perclórico, ácido clorhídrico, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando ácido acético. La reacción puede efectuarse en presencia de un agente de bromación tal como bromo, bromuro de cobre (II), ácido bromhídrico, N-bromosuccinimida, perbromuro de bromhidrato de piridina, tetrabromometano, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando bromo. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede oscilar entre 16 horas y 20 horas, preferiblemente entre un periodo de 17 horas a 19 horas.

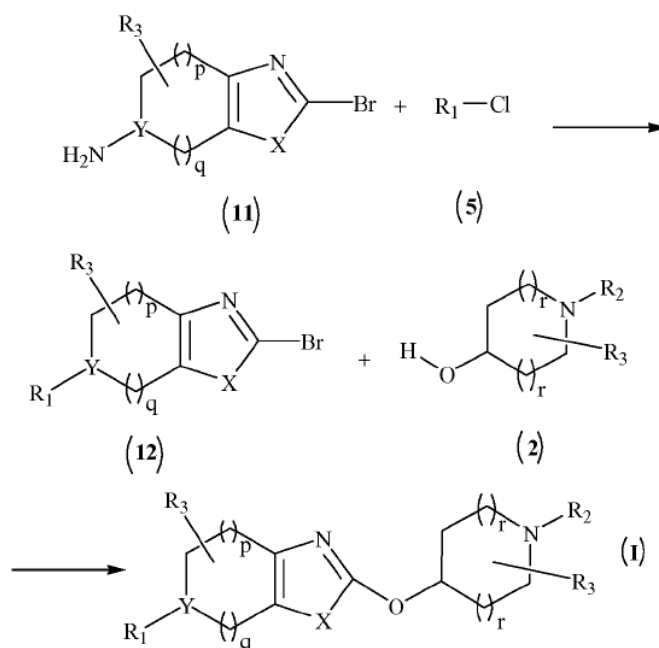
En la tercera etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (8) se cicla para formar el compuesto de fórmula (9). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolvente tal como alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, trietilamina, dimetilformamida, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando alcohol isopropílico. La reacción puede efectuarse en presencia de urea o tiourea. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 60°C a 85°C y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 65°C a 75°C. La duración de la reacción puede oscilar entre 15 minutos y 45 minutos, preferiblemente entre un periodo de 25 minutos a 35 minutos.

En la cuarta etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (9) se diazotiza para formar el compuesto de fórmula (10). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolvente tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, alcohol isopropílico, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, trietilamina, dimetilformamida, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando acetonitrilo. La reacción puede efectuarse en presencia de un agente de bromación tal como bromuro de cobre (II), ácido bromhídrico, N-bromosuccinimida, perbromuro de bromhidrato de piridina, tetrabromometano, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando bromuro de cobre (II). La reacción puede efectuarse en presencia de nitritos de alquilo y preferiblemente usando nitrito de terc-butilo. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede oscilar entre 15 minutos y 45 minutos, preferiblemente entre un periodo de 25 minutos a 35 minutos.

En la quinta etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (10) se acopla con el compuesto de fórmula (2) para formar el compuesto de fórmula (I). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, trietilamina, dimetilformamida, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando tetrahidrofurano. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, o mezclas de los mismos y preferiblemente usando hidruro de sodio. La reacción puede efectuarse en presencia de urea o tiourea. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 60°C a 85°C y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 65°C a 75°C. La duración de la reacción puede oscilar entre 12 y 18 horas, preferiblemente entre un periodo de 14 a 16 horas.

Los compuestos de fórmula (2), fórmula (5) y fórmula (6) pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos convencionales o mediante modificación, usando procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse usando el esquema III tal como se muestra a continuación



Esquema III

En el esquema III anterior, p es 1; q es 1; r es 1; Y es C; X es S; R₁ es ---N---C(O)---R_4 ; y el resto de los símbolos son tal como se definió anteriormente.

- 5 El compuesto de fórmula (11) se acopla con el compuesto de fórmula (5) para formar el compuesto de fórmula (12). El compuesto de fórmula (12) se acopla con el compuesto de fórmula (2) para formar el compuesto de fórmula (I).

En la primera etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (11) se acopla con el compuesto de fórmula (5) para formar el compuesto de fórmula (12). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, dimetilformamida, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando diclorometano. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como trietilamina, carbonato de potasio, diisopropiletalina y piridina y preferiblemente usando trietilamina. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede oscilar entre 15 minutos y 45 minutos, preferiblemente entre un periodo de 25 minutos a 35 minutos.

En la segunda etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (12) se acopla con el compuesto de fórmula (2) para formar el compuesto de fórmula (I). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, trietilamina, dimetilformamida, y similares o una mezcla de los mismos y preferiblemente usando dimetilformamida. La reacción puede efectuarse en presencia de una base tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio o mezclas de los mismos y preferiblemente usando hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede oscilar entre 45 y 51 horas, preferiblemente entre un periodo de 47 a 49 horas.

Los compuestos de fórmula (2), fórmula (5) y fórmula (11) pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos convencionales o mediante modificación, usando procedimientos conocidos.

- 25 Si es necesario, puede llevarse a cabo una cualquiera o más de las siguientes etapas, i) convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I) o ii) formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El procedimiento (i) puede realizarse mediante modificaciones químicas adicionales usando reacciones bien conocidas tales como oxidación, reducción, protección, desprotección, reacción de transposición, halogenación, hidroxilación, alquilación, alquiltiolación, desmetilación, O-alquilación, O-acilación, N-alquilación, N-alquenilación, N-acilación, N-cianación, N-sulfonilación, reacción de acoplamiento usando metales de transición y similares.

- 30 En el procedimiento (ii) pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables convencionalmente mediante reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

Salas farmacéuticamente aceptables adecuadas resultarán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las

descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables que forman una parte de esta invención pueden prepararse tratando el compuesto de fórmula (I) con 1-6 equivalentes de una base tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, t-butoxido de potasio, hidróxido de calcio, acetato de calcio, cloruro de calcio, hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio y similares. Pueden usarse disolventes tales como agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, isopropil éter o mezclas de los mismos.

10 Ejemplos

Se prepararon los compuestos novedosos de la presente invención según los siguientes procedimientos experimentales, usando materiales apropiados y condiciones apropiadas.

Preparación 1: Preparación de éster terc-butílico del ácido 2-bromo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico

Etapas (i): Preparación de éster terc-butílico del ácido 3-bromo-4-oxo-piperidin-1-carboxílico.

- 15 Se enfrió hasta 0°C una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (10 gramos, 50 mmol) y cloruro de aluminio (0,67 gramos, 5 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y dietil éter (30 ml), y luego se trató con bromo (2,6 ml, 50 mmol) a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se agitó la masa de la reacción durante 24 horas a 0 - 5°C. Tras completarse la reacción, se filtraron los sólidos obtenidos y se concentraron las aguas madre a vacío. Se trituró el producto en bruto obtenido con dietil éter y se filtraron los sólidos y se secaron a vacío para obtener el compuesto del título (10 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 1,51 (9H, s), 2,42 - 2,48 (1H, m), 3,04 (1H, m), 3,59 - 3,74 (2H, m), 3,97 (2H, m), 4,33 (1H, m));

Masa (m/z): 278 (M+H)⁺, 280 (M+3H)⁺.

Etapas (ii): Preparación de éster terc-butílico del ácido 2-amino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico

- 25 Se sometió a reflujo durante 1 hora una suspensión de éster terc-butílico del ácido 3-bromo-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (10 gramos, 35 mmol, obtenido en la etapa anterior) y tiourea (3,28 gramos, 42 mmol) en isopropanol (100 ml). Tras completarse la reacción, se concentró la masa de la reacción y se trituró el producto en bruto resultante con dietil éter (50 ml), se filtraron los sólidos y se secaron a vacío para obtener el compuesto del título (10 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 1,39 (9H, s), 2,52 (2H, m), 3,56 - 3,59 (2H, t), 4,30 (2H, s), 7,10 (2H, sa);

- 30 Masa (m/z): 256 (M+H)⁺.

Etapas (iii): Preparación de éster terc-butílico del ácido 2-bromo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico

- 35 Se enfrió hasta 0°C una disolución de éster terc-butílico del ácido 2-amino-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico (10 gramos, 40 mmol, obtenido en la etapa anterior) y bromuro de cobre (II) (9,6 gramos, 43 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Se añadió gota a gota nitrito de terc-butilo (5,1 ml, 43 mmol) a lo largo de un periodo de 30 minutos a 0°C. Se agitó la masa de la reacción durante 30 minutos y se extinguió la masa de la reacción con disolución de ácido clorhídrico 6 N. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua seguido por salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporaron los compuestos volátiles orgánicos a vacío. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/n-hexano, 0,5/9,5) para obtener el compuesto del título (3,0 gramos).

- 40 ¹H-RMN (δ ppm): 1,49 (9H, s), 2,85 (2H, m), 3,72 (2H, m), 4,56 (2H, s);

Masa (m/z): 319,3 (M+H)⁺, 321,3 (M+H)⁺.

Preparación 2: Preparación de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-carbámico

Etapas (i): Preparación de éster terc-butílico del ácido (3-bromo-4-oxo-ciclohexil)-carbámico.

- 45 Se enfrió hasta 0°C una disolución de éster terc-butílico del ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbámico (10 gramos, 46 mmol) y cloruro de aluminio (0,25 gramos, 2 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y dietil éter (30 ml), luego se trató con bromo (2,4 ml, 46 mmol) a lo largo de un periodo de 30 minutos. Se agitó la masa de la reacción durante 24 horas a 0 - 5°C. Tras completarse la reacción, se filtraron los sólidos obtenidos y se concentró el filtrado inferior a vacío. Se trituró el producto en bruto obtenido con dietil éter y se filtraron los sólidos resultantes y se secaron a vacío para obtener el compuesto del título (9,0 gramos).

Masa (m/z): 292,3 (M+H)⁺, 294,3 (M+3H)⁺.

Etapas (ii): Preparación de éster terc-butilico del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-carbámico

Se sometió a reflujo durante 1 hora una suspensión de éster terc-butilico del ácido 3-bromo-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (9 gramos, 31 mmol, obtenido en la etapa anterior) y tiourea (2,4 gramos, 31 mmol) en isopropanol (100 ml). Tras completarse la reacción, se concentró la masa de la reacción y se trituró el producto en bruto resultante con dietil éter (50 ml), se filtraron los sólidos y se secaron a vacío para obtener el compuesto del título (9 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 1,38 (9H, s), 1,61 - 1,71 (1H, m), 1,84 - 1,86 (1H, m), 2,29 - 2,35 (1H, m), 2,53 - 2,57 (2H, m), 2,71 - 2,76 (1H, m), 3,71 - 3,76 (1H, m), 9,11 (2H, s), 12,86 - 12,93 (1H, sa);

Masa (m/z): 270,3 (M+H)⁺.

Etapas (iii): Preparación de éster terc-butilico del ácido (2-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-carbámico

Se enfrió hasta 0°C una disolución de éster terc-butilico del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-carbámico (9 gramos, 33 mmol, obtenido en la etapa anterior) y bromuro de cobre (II) (8,3 gramos, 37 mmol) en acetonitrilo (70 ml). Se trató la masa resultante con nitrito de terc-butilo (4,5 ml, 37 mmol) a lo largo de un periodo de 30 minutos a 0°C. Se agitó la masa de la reacción durante 30 minutos y se extinguió con disolución de ácido clorhídrico 6 N. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 100 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua seguido por salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporaron los compuestos volátiles orgánicos a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/n-hexano, 0,5/9,5) para obtener el compuesto del título (2,3 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 1,45 (9H, s), 1,89 - 1,93 (1H, m), 2,03 - 2,07 (1H, m), 2,59 - 2,63 (1H, m), 2,85 - 2,91 (1H, m), 3,09 - 3,13 (1H, m), 4,05 - 4,09 (1H, m), 4,63 - 4,66 (1H, m), 12,36 - 12,42 (1H, sa);

Masa (m/z): 333,1 (M+H)⁺, 335,3 (M+3H)⁺.

Ejemplo 1: Preparación de tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona

Etapas (i): Preparación de éster terc-butilico del ácido 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico

Se trató 1-ciclobutil-piperidin-4-ol (1,6 gramos, 10 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) con una suspensión enfriada y agitada de hidruro de sodio (0,9 gramos, 18 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) lentamente a lo largo de un periodo de 30 minutos; se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de éster terc-butilico del ácido 2-bromo-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico (3 gramos, 9 mmol, obtenido en la preparación 1) en tetrahidrofurano (30 ml) a lo largo de un periodo de 15 minutos y se sometió a reflujo la reacción durante 6 horas. Se extinguió la masa de la reacción con agua enfriada con hielo y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua seguido por salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporaron los compuestos volátiles orgánicos a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/n-hexano, 1/1) para obtener el compuesto del título (2,0 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 1,48 (9H, s), 1,65 - 1,72 (2H, m), 1,85 - 1,92 (4H, m), 2,01 - 2,07 (4H, m), 2,18 - 2,19 (2H, m), 2,57 (2H, m), 2,62 - 2,66 (2H, m), 2,71 - 2,75 (1H, m), 3,70 (2H, m), 4,43 (2H, m), 4,93 (1H, m);

Masa (m/z): 394,2 (M+H)⁺.

Etapas (ii): Preparación de 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina

Se trató una disolución de éster terc-butilico del ácido 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-carboxílico (2,0 gramos, 5 mmol, obtenido en la etapa anterior) en diclorometano (30 ml) con ácido trifluoroacético (5,0 ml, 50 mmol) a 0°C. Se agitó la masa de la reacción durante 4 horas. Tras completarse la reacción, se extinguió la masa de la reacción en agua enfriada con hielo y se ajustó el pH a 10, usando disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40%. Se extrajo el producto con diclorometano (3 x 50 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua seguido por salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporaron los compuestos volátiles orgánicos a vacío para obtener el compuesto del título (1,3 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 1,68 - 1,74 (2H, m), 1,85 - 1,93 (4H, m), 2,06 (4H, m), 2,19 (2H, m), 2,60 - 2,61 (4H, m), 2,73 - 2,80 (1H, m), 2,90 - 3,10 (1H, m), 3,13 - 3,16 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,90 - 4,93 (1H, m);

Masa (m/z): 294,2 (M+H)⁺.

Etapas (iii): Preparación de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona

Se enfrió hasta 0°C una disolución de 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina (1,3 gramos, 4 mmol, obtenido en la etapa anterior) y trietilamina (1,9 ml, 13 mmol) en diclorometano (30 ml). Se añadió gota a gota cloruro de propionilo (0,4 ml, 5 mmol) en diclorometano (5 ml) a lo largo de un periodo de 15 minutos y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se vertió la masa de la reacción sobre agua enfriada con hielo y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua seguido por salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporaron los compuestos volátiles orgánicos a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (metanol/cloroformo, 2/98) para obtener el compuesto del título (1,0 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 1,17 - 1,21 (3H, m), 1,65 - 1,72 (5H, m), 1,87 - 1,91 (4H, m), 2,01 - 2,07 (4H, m), 2,22 (1H, m), 2,38 - 2,45 (2H, m), 2,45 (1H, m), 2,68 - 2,76 (3H, m), 3,72 - 3,74 (1H, m), 4,47 - 4,62 (2H, m), 4,92 - 4,94 (1H, m).

Masa (m/z): 350,4 (M+H)⁺.

Etapa (iv): Preparación de tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona

Se trató una disolución de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona (0,8 gramos, 2,3 mmol, obtenido en la etapa anterior) en metanol (10 ml) con ácido L(+)-tartárico (0,34 gramos, 2,3 mmol) a 0°C. Se agitó la masa de la reacción durante aproximadamente 1 hora y se evaporó el disolvente a vacío hasta sequedad. Se lavaron los sólidos con dietil éter y se secaron a vacío para obtener el compuesto del título (1,1 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 1,12 - 1,20 (3H, m), 1,82 - 1,87 (2H, m), 2,16 - 2,32 (7H, m), 2,45 - 2,55 (2H, m), 2,63 - 2,66 (3H, m), 2,72 (1H, m), 3,20 (2H, m), 3,47 - 3,50 (1H, m), 3,66 - 3,70 (1H, m), 3,81 - 3,88 (2H, m), 4,45 (2H, s), 4,60 (2H, s), 5,18 (5H, m);

Masa (m/z): 350,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 2: Preparación de tartrato de [2-(4-ciclobutil-ciclohexiloxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-ciclopropil-metanona

Etapa (i): Preparación de 1-ciclopropanocarbonil-azepan-4-ona

Se enfrió hasta 0°C una disolución de azepan-4-ona (1,75 gramos, 15,3 mmol) y trietilamina (6,45 ml, 3,1 mmol) en diclorometano (15 ml). Se añadió cloruro de ciclopropionilo (0,17 ml, 1,8 mmol) en diclorometano (2 ml) y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se vertió la masa de la reacción sobre agua enfriada con hielo y se extrajo el producto con diclorometano (3 x 15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua seguido por salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporaron los compuestos volátiles orgánicos a vacío para obtener el compuesto del título (2,7 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 0,66 - 0,69 (4H, m), 1,56 - 1,57 (1H, m), 1,71 - 1,75 (1H, m), 1,87 - 1,89 (1H, m), 2,45 - 2,49 (1H, m), 2,59 - 2,62 (1H, m), 3,57 - 3,91 (4H, m);

Masa (m/z): 182 (M+H)⁺.

Etapa (ii): Preparación de 5-bromo-1-ciclopropanocarbonil-azepan-4-ona.

Se enfrió hasta 10°C una disolución de 1-ciclopropanocarbonil-azepan-4-ona (2,7 gramos, 14,9 mmol, obtenido en la etapa anterior) en ácido acético (30 ml) y se trató con bromo (0,71 ml, 14,9 mmol) a lo largo de un periodo de 15 minutos. Se agitó la suspensión resultante durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Tras completarse la reacción, se concentró la masa hasta sequedad para obtener el compuesto del título (3,87 gramos).

Masa (m/z): 260, 262 (M+H)⁺.

Etapa (iii): Preparación de (2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il)-ciclopropil-metanona

Se sometió a reflujo durante 6 horas una suspensión de 5-bromo-1-ciclopropanocarbonil-azepan-4-ona (3,87 gramos, 14,8 mmol, obtenido en la etapa anterior) y tiourea (1,13 gramos, 14,8 mmol) en isopropanol (40 ml). Tras completarse la reacción, se concentró la masa de la reacción y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida (metanol/cloroformo, 3/97) para obtener el compuesto del título (0,4 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 0,66 - 0,73 (4H, m), 1,95 (1H, m), 2,66 - 2,69 (2H, m), 2,75 - 2,76 (2H, m), 3,55 - 3,62 (2H, m), 3,79 - 3,86 (2H, m), 6,61 (2H, sa);

Masa (m/z): 238 (M+H)⁺.

Etapa (iv): Preparación de (2-bromo-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il)-ciclopropil-metanona

Se enfrió hasta 0°C una disolución de (2-amino-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il)-ciclopropil-metanona (0,4 gramos, 1,68 mmol, obtenido en la etapa anterior) y bromuro de cobre (II) (0,37 gramos, 1,68 mmol) en acetonitrilo (40 ml). Se añadió gota a gota nitrito de butilo terciario (0,2 ml, 1,68 mmol) a lo largo de un periodo de 10 minutos a 0°C. Se agitó la masa de la reacción durante 30 minutos y se extinguió la masa de la reacción con disolución de ácido clorhídrico 3 N. Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 15 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua seguido por salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. Se evaporaron los compuestos volátiles orgánicos a vacío. Se purificó el residuo así obtenido mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/n-hexano, 7/3) para obtener el compuesto del título (0,053 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 0,71 - 0,75 (4H, m), 1,97 (1H, m), 2,86 - 2,92 (2H, m), 2,99 - 3,08 (2H, m), 3,61 - 3,86 (2H, m), 3,86 - 3,90 (2H, m);

Masa (m/z): 301 (M+H)⁺.

Etapas (v): Preparación de [2-(4-ciclobutilpiperidin-4-il-oxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-ciclopropil-metanona

Se trató 1-ciclobutil-piperidin-4-ol (0,04 gramos, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) con una suspensión enfriada y agitada de hidruro de sodio (0,021 gramos, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) lentamente a lo largo del periodo de 5 minutos y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una disolución de (2-bromo-4,5,7,8-tetrahidrotiazolo[5,4-d]azepin-6-il)-ciclopropil-metanona (0,053 gramos, 0,17 mmol, obtenido en la etapa anterior) en tetrahidrofurano (3 ml) a lo largo de un periodo de 5 minutos y se sometió a reflujo durante 15 horas. Se extinguió la masa de la reacción sobre agua enfriada con hielo y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua seguido por salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporaron los compuestos volátiles orgánicos a vacío. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida (metanol/cloroformo 3/97) para obtener el compuesto del título (0,05 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 0,84 - 0,86 (4H, m), 0,91 (1H, m), 1,73 - 1,76 (2H, m), 1,86 - 1,93 (4H, m), 2,07 - 2,08 (5H, m), 2,63 (2H, m), 2,80 - 2,84 (2H, m), 2,93 - 2,99 (3H, m), 3,74 - 3,79 (2H, m), 3,94 - 4,00 (2H, m).

Masa (m/z): 376,4 (M+H)⁺.

Etapas (vi): Preparación de tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-il-oxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-ciclopropil-metanona

Se trató una disolución de [2-(4-ciclobutil-ciclohexiloxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-ciclopropil-metanona (0,078 gramos, 0,208 mmol, obtenido en la etapa anterior) en metanol (5 ml) con ácido L(+)-tartárico (0,031 gramos, 0,208 mmol) a 0°C. Se agitó la masa de la reacción durante aproximadamente 1 hora y se evaporó el disolvente a vacío hasta sequedad. Se lavaron los sólidos con dietil éter y se secaron a vacío para obtener el compuesto del título (0,1 gramos).

¹H-RMN (δ ppm): 0,84 - 0,99 (4H, m), 1,83 - 1,90 (2H, m), 2,00 - 2,02 (1H, m), 2,18 - 2,23 (5H, m), 2,32 - 2,41 (2H, m), 2,82 - 2,87 (2H, m), 2,95 - 2,99 (2H, m), 3,13 - 3,20 (5H, m), 3,62 - 3,66 (1H, m), 3,74 - 3,79 (2H, m), 3,95 - 3,99 (2H, m), 4,43 (2H, s), 5,13 (1H, s).

Masa (m/z): 376,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 3: Preparación de N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-il-oxi)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il]-propionamida

Etapas (i): Preparación de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamina

Se trató una disolución de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-carbámico (0,50 gramos, 1,5 mmol, obtenido en la preparación 2) en diclorometano (30 ml) con ácido trifluoroacético (1,1 ml, 15 mmol) a 0°C. Se agitó la masa de la reacción durante 4 horas. Tras completarse la reacción, se extinguió la masa con agua enfriada con hielo y se ajustó el pH a 10, usando disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40%. Se extrajo el producto con diclorometano (3 x 50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua seguido por salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporaron los compuestos volátiles orgánicos a vacío para obtener el compuesto del título (0,36 gramos).

Masa (m/z): 233,0 (M+H)⁺, 235,0 (M+3H)⁺.

Etapas (ii): Preparación de N-(2-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il)-propionamida

Se enfrió hasta 0°C una disolución de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-ilamina (0,36 gramos, 1,5 mmol, obtenido en la etapa anterior) y trietilamina (0,43 ml, mmol) en diclorometano (15 ml). Se añadió cloruro de propionilo (0,17 ml, 1,8 mmol) en diclorometano (2 ml) y se agitó la masa de la reacción durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, se vertió la masa sobre agua enfriada con hielo y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua seguido por salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio

anhidro y se evaporaron los compuestos volátiles orgánicos a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (metanol/cloroformo, 2/98) para obtener el compuesto del título (0,4 gramos).

$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm): 0,81 - 0,85 (1H, m), 1,14 - 1,18 (3H, m), 1,20 - 1,28 (2H, m), 1,90 - 1,96 (1H, m), 2,02 - 2,05 (1H, m), 2,18 - 2,23 (2H, m), 2,57 - 2,63 (1H, m), 2,86 - 2,91 (1H, m), 3,10 - 3,15 (1H, m);

5 Masa (m/z): 289,2 ($M+H$)⁺, 291,2 ($M+3H$)⁺.

Etapas (iii): Preparación de N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il]-propionamida

10 Se trató 1-ciclobutil-piperidin-4-ol (0,25 gramos, 1,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) con una suspensión enfriada y agitada de hidruro de sodio (0,1 gramos, 2,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) lentamente a lo largo del periodo de 30 minutos y se agitó adicionalmente la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de N-2-bromo-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol-6-il)-propionamida (0,4 gramos, 1,3 mmol, obtenido en la etapa anterior) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a lo largo de un periodo de 10 minutos y se agitó la masa resultante durante 48 horas. Tras completarse la reacción, se extinguió la masa sobre agua enfriada con hielo y se extrajo el producto con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua seguido por salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron los compuestos volátiles orgánicos a vacío.

15 Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/n-hexano, 1/1) para obtener el compuesto del título (0,068 gramos).

$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm): 0,81 - 0,88 (2H, m), 1,14 - 1,18 (3H, m), 1,65 - 1,70 (2H, m), 1,89 - 1,91 (5H, m), 2,03 - 2,05 (5H, m), 2,17 - 2,23 (3H, m), 2,49 - 2,75 (4H, m), 2,96 - 3,01 (2H, m), 4,35 - 4,39 (1H, m), 4,90 - 3,96 (1H, m), 5,50 - 5,53 (1H, m);

20 Masa (m/z): 364,3 ($M+H$)⁺.

Ejemplos 4 - 34:

Se prepararon los compuestos de los ejemplos 4 - 34 siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1 a 3, con algunas variaciones no críticas

4.	Tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-ciclopropilmetanona	$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm): 0,86 - 0,90 (5H, m), 1,27 - 1,29 (2H, m), 1,82 - 1,90 (2H, m), 2,01 - 2,11 (1H, m), 2,25 - 2,31 (7H, m), 2,64 (1H, m), 2,77 (1H, m), 3,20 (3H, sa), 3,65 - 3,69 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,04 - 4,06 (1H, m), 4,44 (2H, m), 4,60 (1H, s), 5,19 (1H, m); Masa (m/z): 362,2 ($M+H$) ⁺ .
5.	Tartrato de ciclobutil-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona	$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm): 1,27 - 1,38 (2H, m), 1,81 - 1,88 (3H, m), 2,00 - 2,10 (1H, m), 2,20 - 2,33 (11H, m), 2,68 (1H, m), 3,19 (3H, m), 3,33 - 3,36 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,67 - 3,73 (2H, m), 3,86 (1H, m), 4,44 (2H, s), 4,47 (1H, s), 4,58 (1H, s), 5,18 (1H, m); Masa (m/z): 376,3 ($M+H$) ⁺ .
6.	Tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(2-fluorofenil)-metanona	$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm): 1,83 - 1,91 (2H, m), 2,16 (2H, s), 2,22 - 2,25 (5H, m), 2,33 (3H, m), 2,78 (1H, m), 3,13 - 3,20 (4H, m), 3,65 - 3,70 (2H, m), 4,08 (1H, m), 4,43 - 4,45 (3H, m), 5,19 (1H, sa), 7,23 - 7,34 (2H, m), 7,40 - 7,43 (1H, m), 7,53 (1H, m); Masa (m/z): 416,3 ($M+H$) ⁺ .
7.	Tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-3-metil-butan-1-ona	$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm): 0,94 - 1,00 (7H, m), 1,85 - 1,91 (2H, m), 2,05 - 2,16 (7H, m), 2,21 - 2,38 (4H, m), 2,64 - 2,72 (2H, m), 3,18 (4H, m), 3,63 - 3,67 (1H, m), 3,83 - 3,90 (2H, m), 4,44 (2H, s), 4,61 (1H, s), 5,18 (1H, m); Masa (m/z): 378,2 ($M+H$) ⁺ .
8.	Ciclobutil-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona	$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm): 1,43 (7H, m), 1,87 - 1,89 (1H, m), 1,97 - 2,04 (1H, m), 2,19 - 2,24 (2H, m), 2,33 - 2,41 (4H, m), 2,62 (2H, sa), 2,76 (1H, m), 3,07 (2H, m), 3,25 - 3,26 (3H, m), 3,43 - 3,50 (1H, m), 3,62 - 3,65 (3H, m), 4,61 (1H, s), 5,23 (1H, m); Masa (m/z): 364,2 ($M+H$) ⁺ .
9.	Tartrato de ciclopropil-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona	$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm): 0,86 - 0,90 (4H, m), 1,27 - 1,39 (7H, m), 1,98 - 2,08 (2H, m), 2,30 (3H, m), 2,64 - 2,77 (2H, m), 3,13 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,52 - 3,57 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,45 (2H, s), 4,68 (1H, s), 5,19 (1H, m); Masa (m/z): 350,4 ($M+H$) ⁺ .
10.	Tartrato de ciclopropil-[2-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona	$^1\text{H-RMN}$ (δ ppm): 0,79 - 0,91 (8H, m), 1,99 - 2,18 (5H, m),

	piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona	2,39 (1H, sa), 2,64 - 2,77 (3H, m), 3,12 (2H, sa), 3,28 (2H, s), 3,88 (1H, sa), 4,05 (1H, m), 4,45 (2H, s), 4,60 (1H, s), 5,08 (1H, sa); Masa (m/z): 348,2 (M+H) ⁺ .
11.	Tartrato de ciclobutil-[2-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona	¹ H-RMN (δ ppm): 0,76 - 0,77 (3H, m), 0,87 - 0,92 (2H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 2,02 - 2,03 (3H, m), 2,21 - 2,33 (6H, m), 2,63 2,67 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,21 - 3,23 (2H, m), 3,43 - 3,52 (2H, m), 3,71 - 3,73 (1H, m), 3,85 - 3,88 (1H, m), 4,43 (2H, s), 4,58 (1H, s), 5,05 (1H, m); Masa (m/z): 362,2 (M+H) ⁺ .
12.	Tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-morfolin-4-il-etanona	¹ H-RMN (δ ppm): 1,27 - 1,31 (1H, m), 1,81 - 1,89 (2H, m), 2,21-2,32 (8H, m), 2,52 - 2,56 (4H, m), 2,65 (1H, m), 2,78 (1H, m), 3,13-3,20 (4H, m), 3,39 (1H, s), 3,60 - 3,64 (2H, m), 3,70 - 3,72 (3H, m), 3,87 - 3,90 (2H, m), 4,41 (2H, s), 4,60 (1H, s), 4,71 (1H, s), 5,17 (1H, sa); Masa (m/z): 421,4 (M+H) ⁺ .
13.	Tartrato de [4-(5-ciclobutil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-ciclopropilmetanona	¹ H-RMN (δ ppm): 0,80 - 0,88 (4H, m), 1,27 - 1,29 (2H, d), 1,38 (1H, s), 1,85 - 1,90 (3H, m), 1,99 (2H, m), 2,17 - 2,20 (3H, m), 2,31 (3H, m), 2,89 - 2,90 (2H, m), 3,24 - 3,28 (3H, m), 3,35 (1H, s), 3,62 - 3,64 (2H, m), 4,01 (2H, s), 5,16 - 5,19 (1H, m); Masa (m/z): 362,3 (M+H) ⁺ .
14.	Tartrato de [3-(5-ciclobutil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-ciclopropilmetanona	¹ H-RMN (δ ppm): 0,60 - 0,79 (1H, m), 0,81 - 0,91 (4H, m), 1,16-1,29 (1H, m), 1,56 (1H, m), 1,78 (1H, m), 1,89 - 2,06 (4H, m), 2,29 (2H, m), 2,41 - 2,43 (2H, m), 2,98 (2H, m), 3,13 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,70 (1H, m), 3,90 - 3,91 (2H, m), 4,09 (2H, m), 4,35 - 4,50 (1H, m), 4,54 (2H, s), 4,95 - 4,96 (1H, m); Masa (m/z): 362,3 (M+H) ⁺ .
15.	Tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-3-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-ciclopropilmetanona	¹ H-RMN (δ ppm): 0,81 - 0,91 (4H, m), 1,80 - 1,87 (3H, m), 1,98 - 2,10 (5H, m), 2,24 - 2,28 (3H, m), 2,61 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,80 (1H, m), 3,20 - 3,21 (2H, m), 3,53 (1H, m), 3,88 (1H, sa), 4,05; (1H, m), 4,43 (2H, s), 4,61 (1H, s), 4,84 - 4,85 (2H, m), 5,27 (1H, sa); Masa (m/z): 362,3 (M+H) ⁺ .
16.	Tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-piridin-4-ilmetanona	¹ H-RMN (δ ppm): 1,79 - 1,88 (2H, m), 2,30 - 2,32 (8H, m), 2,71 (1H, m), 2,79 (1H, s), 3,18 - 3,23 (4H, m), 3,62 - 3,67 (2H, m), 3,67 (1H, m), 4,44 (3H, s), 4,46 (1H, s), 5,20 (1H, sa), 7,48 - 7,49 (2H, m), 8,69 (2H, m); Masa (m/z): 399,6 (M+H) ⁺ .
17.	Tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(4-metoxifenil)-metanona	¹ H-RMN (δ ppm): 1,27 - 1,29 (1H, m), 1,81 - 1,90 (2H, m), 2,24-2,31 (8H, m), 2,74 (2H, m), 3,13 - 3,17 (3H, m), 3,62 - 3,66 (1H, m), 3,82 - 3,83 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,90 - 4,10 (1H, sa), 4,43 (2H, s), 4,67 (2H, m), 5,18 (1H, m), 7,01 - 7,03 (2H, d), 7,43 - 7,45 (2H, d); Masa (m/z): 428,3 (M+H) ⁺ .
18.	Tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-piperidin-1-il-etanona	¹ H-RMN (δ ppm): 1,66 (2H, sa), 1,83 - 1,87 (6H, m), 2,16 (2H, m), 2,22 - 2,26 (5H, m), 2,68 - 2,78 (3H, m), 3,09 - 3,16 (8H, m), 3,49 - 3,51 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,91 (1H, m), 4,08 - 4,14 (2H, d), 4,40 (2H, s), 4,55 (1H, s), 4,65 (1H, s), 5,49 (1H, s); Masa (m/z): 419,5 (M+H) ⁺ .
19.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-ciclopropil-etanona	¹ H-RMN (δ ppm): 0,17 - 0,21 (2H, m), 0,57 - 0,60 (2H, m), 1,09 (1H, m), 1,26 - 1,29 (2H, m), 1,63 - 1,72 (4H, m), 1,85 - 1,90 (4H, m), 2,03 - 2,05 (4H, m), 2,20 (2H, sa), 2,32 - 2,38 (2H, m), 2,57 (2H, sa), 2,71 - 2,73 (2H, m), 3,72 - 3,75 (1H, m), 4,92 (1H, m); Masa (m/z): 376,3 (M+H) ⁺ .
20.	Tartrato de 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-(2-fluorobencenosulfonil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina	¹ H-RMN (δ ppm): 1,83 - 1,91 (2H, m), 2,21 - 2,25 (6H, m), 2,30 - 2,34 (2H, m), 2,60 - 2,62 (2H, m), 3,31 - 3,18 (3H, m), 3 4 3,69 (3H, m), 4,40 (2H, s), 4,45 (3H, s), 5,1 (1H, m), 7,27 - 7,31 (1H, m), 7,35 - 7,39 (1H, m), 7,65 - 7,68 (1H, m), 7,90 - 7,94 (1H, m); Masa (m/z): 452,2 (M+H) ⁺ .

21.	2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-metanosulfonil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina	¹ H-RMN (δ ppm): 1,42 (1H, s), 1,66 - 1,73 (2H, m), 1,88 (4H, m), 2,04 - 2,05 (4H, m), 2,20 (2H, m), 2,59 (1H, m), 2,74 - 2,79 (3H, m), 2,86 (3H, s), 3,64 - 3,67 (2H, t), 4,38 (2H, s), 4,92 - 4,97 (1H, m); Masa (m/z): 372,3 (M+H) ⁺ .
22.	Tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metil-propan-1-ona	¹ H-RMN (δ ppm): 1,08 - 1,10 (6H, m), 1,13 - 1,18 (4H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,20 - 2,29 (7H, m), 2,64 - 2,66 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,13 (3H, m), 3,35 (1H, s), 3,58 - 3,62 (1H, t), 3,87 - 3,89 (1H, m), 4,41 (2H, s), 4,60 (1H, s), 4,66 (1H, s); Masa (m/z): 364,2 (M+H) ⁺ .
23.	2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-(2-trifluorometil-piridin-5-il)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina	¹ H-RMN (δ ppm): 1,56 - 1,77 (7H, m), 1,95 - 1,98 (4H, s), 4 (2H, m), 2,48 - 2,49 (1H, m), 2,68 - 2,69 (3H, m), 3,79 - 3,82 (2H, m), 4,49 (2H, s), 4,82 - 4,84 (1H, m), 7,49 - 7,52 (1H, dd), 7,63-7,65 (1H, d), 8,48 - 8,49 (1H, d); Masa (m/z): 439,2 (M+H) ⁺ .
24.	Tartrato de ciclopropil-[2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona	¹ H-RMN (δ ppm): 0,86 - 0,90 (4H, m), 1,05 - 1,07 (6H, d), 1,29 (1H, m), 1,90 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,30 (3H, m), 2,77 (2H, m), 2,99 - 3,01 (2H, d), 3,10 (1H, m), 3,48 (2H, m), 3,88 - 4,07 (2H, m), 4,46 (2H, s), 4,60 (1H, s), 4,84 - 4,86 (2H, m), 5,18 (1H, m); Masa (m/z): 363,5 (M+H) ⁺ .
25.	[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(2-trifluorometil-piridin-5-il)-metanona	¹ H-RMN (δ ppm): 1,62 - 1,67 (4H, m), 1,69 - 1,72 (3H, m), 1,93 (4H, m), 2,07 (3H, m), 2,28 (1H, m), 2,61 - 2,62 (1H, m), 2,74 - 2,84 (2H, m), 3,50 (1H, s), 3,68 (1H, m), 4,79 (1H, sa), 4,98 (1H, m), 7,79 - 7,81 (1H, d), 7,98 - 8,00 (1H, d), 8,82 (1H, sa); Masa (m/z): 467,3 (M+H) ⁺ .
26.	Tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-piridin-3-ilmetanona	¹ H-RMN (δ ppm): 1,79 - 1,88 (2H, m), 2,16 - 2,20 (2H, m), 2,26 - 2,31 (4H, m), 2,74 - 2,79 (2H, m), 3,13 - 3,19 (4H, m), 3,35 (2H, s), 3,62 - 3,68 (1H, m), 3,72 (1H, sa), 4,07 (1H, m), 4,43 (2H, s), 4,55 (1H, sa), 4,78 (1H, s), 5,19 (1H, sa), 7,56 (1H, m), 7,95 - 7,97 (1H, d), 8,67 (2H, s); Masa (m/z): 398,5 (M+H) ⁺ .
27.	Tartrato de 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina	¹ H-RMN (δ ppm): 1,83 - 1,88 (2H, m), 2,21 - 2,32 (7H, m), 2,65 - 2,75 (2H, m), 3,13 - 3,25 (5H, m), 3,60 - 3,62 (2H, m), 3,73 - 3,76 (2H, t), 4,38 (2H, s), 7,29 - 7,32 (1H, dd, J= 4,62, 8,42 Hz), 7,48 - 7,50 (1H, d, J= 8,07 Hz), 7,97 - 7,98 (1H, d, J= 4,21 Hz), 8,29 (1H, s); Masa (m/z): 371,3 (M+H) ⁺ .
28.	[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(tetrahidropiran-4-il)-metanona	¹ H-RMN (δ ppm): 1,13 - 1,19 (1H, t), 1,22 (1H, s), 1,54 - 1,74 (9H, m), 1,88 (1H, s), 1,93 - 1,95 (5H, m), 2,64 - 2,67 (3H, m), 3,32 - 3,42 (4H, m), 3,73 - 3,84 (4H, m), 4,48 (1H, s), 4,62 (1H, s), 4,71-4,90 (1H, m); Masa (m/z): 406,3 (M+H) ⁺ .
29.	Tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-morfolin-4-il-metanona	¹ H-RMN (δ ppm): 1,84 - 1,98 (3H, m), 2,16 - 2,32 (9H, m), 2,70-2,71 (2H, t), 3,13 - 3,25 (6H, m), 3,56 - 3,61 (3H, t), 3,67 - 3,69 (4H, t), 4,33 (2H, s), 4,42 (2H, s), 5,12 - 5,22 (1H, m); Masa (m/z): 407,3 (M+H) ⁺ .
30.	Clorhidrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-piperidin-1-il-metanona	¹ H-RMN (δ ppm): 1,59 - 1,65 (6H, m), 1,85 - 1,88 (2H, m), 2,22-2,27 (4H, t), 2,29 - 2,33 (2H, t), 2,69 - 2,72 (2H, t), 3,13 - 3,17 (3H, m), 3,28 - 3,35 (5H, m), 3,52 - 3,55 (3H, t), 3,65 - 3,75 (1H, m), 4,29 (2H, s), 4,43 (2H, s), 5,12 - 5,22 (1H, m); Masa (m/z): 405,4 (M+H) ⁺ .
31.	6-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-nicotinamida	¹ H-RMN (δ ppm): 1,82 - 1,99 (2H, m), 2,25 - 2,33 (8H, m), 2,74 - 2,76 (2H, m), 3,14 - 3,25 (4H, m), 3,62 - 3,66 (1H, m), 4,03 - 4,06 (2H, t), 4,43 (2H, s), 4,73 (2H, s), 4,99 - 5,16 (1H, m), 6,91 - 6,93 (1H, d, J= 9,03 Hz), 8,01 - 8,03 (1H, dd, J= 2,40, 9,00 Hz), 8,65 - 8,66 (1H, d, J= 2,28 Hz); Masa (m/z): 414,3 (M+H) ⁺ .
32.	Tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-	¹ H-RMN (δ ppm): 1,27 - 1,29 (2H, m), 1,38 (1H, s), 1,62 -

	6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-ciclopentilmetanona	1,64 (2H, m), 1,71 - 1,74 (4H, m), 1,78 - 1,90 (4H, m), 2,21 - 2,25 (4H, m), 2,30 - 2,34 (2H, m), 2,60 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,13 - 3,18 (4H, m), 3,66 (1H, m), 3,66 - 3,91 (2H, m), 4,44 (2H, s), 4,60 - 4,66 (2H, d), 5,18 (1H, m); Masa (m/z): 390,5 (M+H) ⁺ .
33.	Tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-ciclopropilmetanona	¹ H-RMN (δ ppm): 0,86 - 0,90 (5H, m), 1,27 - 1,29 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,01 - 2,11 (1H, m), 2,25 - 2,31 (7H, m), 2,64 (1H, m), 2,77 (1H, m), 3,20 (3H, sa), 3,65 - 3,69 (1H, m), 3,88 (1H, m), 4,04 - 4,06 (1H, m), 4,44 (2H, m), 4,60 (1H, s), 5,19 (1H, m); Masa (m/z): 362,2 (M+H) ⁺ .
34.	Tartrato de ciclopropil-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-metanona	¹ H RMN (δ ppm): 0,84 - 0,91 (4H, m), 1,27 - 1,29 (1H, m), 1,37-1,41 (7H, m), 2,00 - 2,02 (1H, m), 2,21 - 2,31 (4H, m), 2,81 - 2,88 (2H, m), 2,96 - 3,01 (2H, m), 3,51 - 3,61 (2H, m), 3,72 - 3,79 (2H, m), 3,93 - 3,99 (2H, m), 4,40 - 4,55 (3H, m), 5,13 (1H, s); Masa (m/z): 364 (M+H) ⁺ .

Ejemplos 35 - 66:

El experto en la técnica puede preparar los compuestos de los ejemplos 35 - 66 siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

35.	[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-ciclopropilmetanona
36.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-propan-1-ona
37.	Ciclobutil-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-metanona
38.	N-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-7-il]-propionamida;
39.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-oxazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona
40.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]oxazol-5-il]-propan-1-ona
41.	N-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentaoxazol-5-il]-propionamida
42.	N-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-5-il]-propionamida
43.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]tiazol-5-il]-propan-1-ona
44.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-pirrol[3,2-d]tiazol-4-il]-propan-1-ona
45.	N-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-6-il]-propionamida
46.	N-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentaoxazol-6-il]-propionamida
47.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-pirrol[3,2-d]oxazol-4-il]-propan-1-ona
48.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]oxazol-5-il]-propan-1-ona
49.	N-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentaoxazol-5-il]-propionamida
50.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]azepin-5-il]-propan-1-ona
51.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona
52.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-7-fluoro-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona
53.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-7-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona
54.	1-[2-(1-Ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona
55.	1-[2-(1-Ciclobutil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona
56.	1-[2-(1-Ciclobutil-3-fluoro-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona
57.	1-Ciclobutil-4-(5-propionil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)-piperidin-3-carbonitrilo
58.	1-[2-(1-Ciclobutil-azepan-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona
59.	1-[2-(1-Ciclobutil-azepan-4-iloxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-propan-1-ona
60. Referencia	1-[2-(1-Ciclobutil-pirrolidin-3-iloxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-propan-1-ona
61. Referencia	1-[2-(1-Ciclobutil-pirrolidin-3-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]tiazol-5-il]-propan-1-ona
62.	1-[2-(1-Ciclobutil-azepan-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]tiazol-5-il]-propan-1-ona
63.	1-[2-(1-(2-Hidroxi-etil)-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona
64.	1-[2-(1-Etoximetil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona
65.	1-[2-(1-(2,2,2-Trifluoro-etil)-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-e]piridin-5-il]-propan-1-ona
66.	1-[2-(1-Ciclobutil-azetidin-3-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona

Ensayos biológicos

5 Ejemplo 67: Ensayos de unión y funcionales para receptor de histamina H3 de ser humano o rata

Los compuestos pueden evaluarse según los siguientes procedimientos.

Materiales y métodos:

Fuente de receptor: Corteza frontal de cerebro de rata o ADNc humano recombinante expresado en células CHO

Radioligando: [³H] R- α -metilhistamina

Concentración de ligando final - [3,0 nM]

Determinante no específico: R- α -metilhistamina (100 μ M)

5 Compuesto de referencia: R- α -metilhistamina

Control positivo: R- α -metilhistamina

Condiciones de incubación:

10 Se incubaron concentraciones crecientes de compuestos de prueba o patrón con receptores de membrana y radioligando en MgCl₂ 5 mM y TRIS-HCl 50 mM (pH 7,4) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Se terminó la reacción mediante filtración a vacío rápida sobre filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radioactividad atrapada sobre los filtros y se comparó con los niveles control con el fin de determinar cualquier interacción del/de los compuesto(s) de prueba con el sitio de unión de receptor o bien humano clonado o bien de rata.

Ejemplo número	K _i (nM)
1.	3,83
2.	2,0
3.	26,67
4.	7,2
5.	3,3
6.	13,4
7.	10,5
8.	7,69
9.	9,94
10.	5,43
11.	11,98
12.	8,44
14.	23,6
16.	33,55
17.	21,2
18.	6,96
19.	12,28
20.	7,4
21.	22,6
22.	9,5
23.	0,3
25.	35,33
26.	32,54
27.	0,75
28.	38,96
29.	11,3
30.	4,19
31.	1,62
32.	4,6
33.	15,45
34.	15,6

Bibliografía de referencia: Ficha técnica de Millipore.

Ejemplo 68: Estudio farmacocinético en roedores

15 Se usaron ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) obtenidas del NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animal experimental. Se alojaron tres animales en cada jaula. Se mantuvieron los animales en ayunas durante la noche y mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Se les dosificó a tres ratas una nueva entidad química (NCE) por vía oral (3 ó 10 mg/kg) y por vía intravenosa (1 ó 5 mg/kg) en el día 0 y el día 2.

20 A cada punto de tiempo, se recogió sangre por la vena yugular. Se almacenó la sangre a 2 - 8°C hasta su análisis. Se determinaron las concentraciones del compuesto de NCE en sangre usando un método de CL-EM/EM. Puntos de tiempo del programa: antes de la dosis, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 horas tras la dosificación (n=3). Se cuantificaron los compuestos de NCE en sangre mediante un método de CL-EM/EM parcialmente validado usando

una técnica de precipitación con acetonitrilo. Se cuantificaron los compuestos de NCE en el intervalo de calibración de 1-2000 ng/ml en sangre. Se analizaron muestras de estudio usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad diseminadas por el lote.

- 5 Se calcularon los parámetros farmacocinéticos mediante un modelo no compartimental usando el software WinNonlin versión 5.0.1.

Ejemplo número	Variedad/sexo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Vía de administración	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (h)	AUCt (ng.h/ml)	$T_{1/2}$ (h)	Bio-disponibilidad (%)
1.	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa	436 ± 118	0,08 ± 0,00	356 ± 61	0,98 ± 0,13	49 ± 5
		3	Agua	Oral	329 ± 23	0,42 ± 0,14	524 ± 51	0,95 ± 0,07	
4.	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa	320 ± 62	0,08 ± 0,00	348 ± 7	1,25 ± 0,11	39 ± 8
		3	Agua	Oral	199 ± 48	0,67 ± 0,29	407 ± 89	1,67 ± 0,21	
5.	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa	287 ± 58	0,08 ± 0,00	155 ± 38	0,43 ± 0,10	25 ± 1
		3	Agua	Oral	101 ± 37	0,42 ± 0,14	117 ± 34	0,57 ± 0,10	
12.	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa	237 ± 38	0,08 ± 0,00	334 ± 39	2,86 ± 0,82	43 ± 17
		3	Agua	Oral	151 ± 18	0,83 ± 0,29	417 ± 120	2,85 ± 0,38	
22.	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa	205 ± 47	0,08 ± 0,00	110 ± 15	0,5 ± 0,05	65 ± 24
		3	Agua	Oral	189 ± 56	0,42 ± 0,14	206 ± 56	0,54 ± 0,11	
28.	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa	370 ± 25	0,08 ± 0,00	282 ± 23	0,67 ± 0,06	82 ± 38
		3	Agua	Oral	286 ± 40	0,83 ± 0,29	701 ± 328	0,95 ± 0,28	

Ejemplo 69: Estudio de penetración en cerebro de roedor.

Se usaron ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) obtenidas del NIN (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animales experimentales. Se alojaron tres animales en cada jaula. Se les facilitó a los animales agua y alimento a voluntad a lo largo de todo el experimento, y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad.

- 10 Se disolvió una nueva entidad química (NCE) en un vehículo adecuado y se administró por vía oral (3 ó 10 mg/kg). Alrededor del $T_{\max}$ (es decir, 0,5 horas, 1,0 horas y 2,0 horas), se sacrificaron los animales. Se recogió tejido de sangre y cerebro y se homogeneizó el cerebro para producir el 20% p/v. Se almacenó la sangre a 2 - 8°C y se congeló el homogeneizado de cerebro a -20°C hasta su análisis. Se cuantificaron las concentraciones de NCE en sangre y cerebro usando un método de CL-EM/EM.
- 15 Se cuantificó la NCE en sangre y homogeneizado de cerebro mediante un método de CL-EM/EM parcialmente validado usando una técnica de precipitación con acetonitrilo. Se cuantificaron los compuestos de NCE en el intervalo de calibración de 1-500 ng/ml en sangre y homogeneizado de cerebro. Se analizaron muestras de estudio usando muestras de calibración en el lote y muestras de control de calidad diseminadas por el lote. Se calcularon las magnitudes de la razón cerebro-sangre (C_b/C_p).

Ejemplo número	Variedad/sexo	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Vía de administración	Razón de penetración en el cerebro (C_b/C_p)
1.	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa	1,97 ± 0,24
		3	Agua	Oral	
4.	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa	2,17 ± 0,17
		3	Agua	Oral	
5.	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa	3,08 ± 0,45
		3	Agua	Oral	
22.	Wistar/macho	1	Agua	Intravenosa	2,10 ± 0,13
		3	Agua	Oral	

Ejemplo 70: Modelo de tarea de reconocimiento de objetos

Se estimaron las propiedades de potenciación de la cognición de los compuestos de esta invención usando este modelo.

5 Se usaron ratas Wistar macho (230 - 280 gramos) obtenidas del N.I.N. (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) como animales experimentales. Se alojaron cuatro animales en cada jaula. Se mantuvieron los animales con una privación del 20% del alimento antes de un día y se les facilitó agua a voluntad a lo largo de todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. También se habituaron las ratas a pistas individuales durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto.

10 Un grupo de 12 ratas recibieron vehículo (1 ml/Kg) por vía oral y otro conjunto de animales recibieron compuesto de fórmula (I) o bien por vía oral o bien por vía i.p., antes de una hora del ensayo familiar (T1) y de elección (T2).

Se llevó a cabo el experimento en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm constituido por material acrílico. En la fase de familiarización (T1), se colocaron las ratas individualmente en el campo abierto durante 3 minutos, en el que se situaron dos objetos idénticos (botellas de plástico, 12,5 cm de altura x 5,5 cm de diámetro) cubiertos por una cinta de enmascaramiento de color amarillo sola (a1 y a2) en dos esquinas adyacentes, separadas 10 cm de las paredes.

15 Tras 24 horas del ensayo (T1) para la prueba de memoria a largo plazo, se colocaron las mismas ratas en la misma pista en que se colocaron en el ensayo T1. Se permitió que las ratas en la fase de elección (T2) exploraran el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y un objeto novedoso (b) (botella de vidrio de color ámbar, 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentaban texturas, colores y tamaños similares. Durante el ensayo T1 y T2, se registraron las exploraciones de cada objeto (definidas como oler, lamer, morder o mover las vibras mientras se dirigía la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) por separado mediante un cronómetro. No se consideró el sentarse sobre un objeto como actividad exploratoria, sin embargo, se observó esto raramente.

T1 es el tiempo total pasado explorando los objetos familiares (a1 + a2).

T2 es el tiempo total pasado explorando el objeto familiar y el objeto novedoso (a3 + b).

25 Se realizó la prueba de reconocimiento de objetos tal como describe Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioural data, Behav. Brain Res., 31, 47-59.

Ejemplo número	Dosis, mg/kg, por v.o.	Media del tiempo de exploración $\pm$ EEM (s)		Conclusión
		Objeto familiar	Objeto novedoso	
1.	3 mg/kg	7,8 $\pm$ 1,80	23,95 $\pm$ 3,15	Activo
4.	10 mg/kg	7,8 $\pm$ 1,36	20,32 $\pm$ 2,22	Activo
5.	3 mg/kg	7,15 $\pm$ 0,91	11,44 $\pm$ 1,58	Activo
28.	0,3 mg/kg	6,12 $\pm$ 1,22	11,44 $\pm$ 1,69	Activo

Ejemplo 71: Laberinto de agua de Morris

Se estimaron las propiedades de potenciación de la cognición de los compuestos de esta invención usando este modelo.

30 El aparato de laberinto de agua consistía en una piscina circular (1,8 m de diámetro, 0,6 m de altura) construida en Perspex de color negro (TSE systems, Alemania) llena de agua (24 $\pm$ 2°C) y colocada por debajo de una videocámara con gran angular para seguir al animal. Se colocó la plataforma de Perspex de 10 cm², dispuesta 1 cm por debajo de la superficie del agua, en el centro de uno de los cuatro cuadrantes imaginarios, lo que permaneció constante para todas las ratas. El Perspex de color negro usado en la construcción del laberinto y la plataforma no ofrecía ninguna clave dentro del laberinto para guiar un comportamiento de escape. En cambio, la sala de

35 entrenamiento ofrecía varias claves visuales intensas exteriores al laberinto para ayudar a la formación del mapa espacial necesario para el aprendizaje de escape. Se empleó un sistema de seguimiento automatizado [Videomot 2 (5.51), TSE systems, Alemania]. Este programa analiza imágenes de video adquiridas por medio de una cámara digital y tarjetas de adquisición de imágenes que determinó la longitud de trayectoria, la velocidad de natación y el

40 número de entradas y la duración del tiempo de natación pasado en cada cuadrante del laberinto de agua.

Ejemplo número	Inversa de la amnesia inducida por escopolamina
1.	$\leq$ 10 mg/kg, por v.o.
4.	$\leq$ 10 mg/kg, por v.o.
5.	$\leq$ 3 mg/kg, por v.o.
12.	$\geq$ 20 mg/kg, por v.o.
28.	$\geq$ 10 mg/kg, por v.o.

Ejemplo 72: Inhibición de la ingesta de alimento

Se estimaron las propiedades contra la obesidad de los compuestos de esta invención usando este modelo.

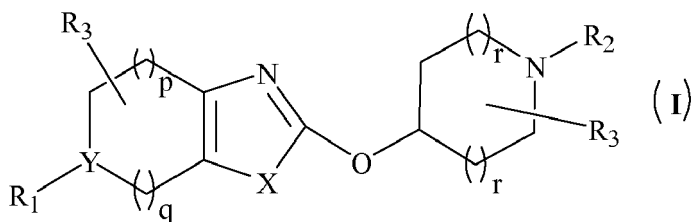
El experimento duró 6 días. Se adaptaron las ratas al patrón de 18 horas de ayuno y 6 horas de alimentación. Se alojaron los animales en un grupo de tres en las jaulas dotadas de rejillas de ayuno y ayunaron durante 18 horas. Tras 18 horas de ayuno, se separaron las ratas y se colocaron individualmente en la jaula. Se proporcionó la cantidad pesada de pienso a las ratas durante 6 horas y se midió la ingesta de pienso a 1 hora, 2 horas, 4 horas y 6 horas.

De nuevo, se reagruparon las ratas y ayunaron durante 18 horas. Se siguió el procedimiento anterior durante 5 días. Se calculó la ingesta de alimento acumulada promedio por las ratas en los últimos 3 días. Se aleatorizaron los animales basándose en su ingesta de alimento en los tres días previos. El día del experimento, se trataron las ratas por vía oral con compuestos de prueba o vehículo. Tras 60 minutos, se proporcionó el pienso a las ratas y se midió la ingesta de alimento a 1 hora, 2 horas, 4 horas y 6 horas. Se comparó la ingesta de alimento por las ratas tratadas con compuesto de prueba con el grupo tratado con vehículo usando la prueba de la t de Student para datos desapareados.

Ejemplo número	Inhibición de la ingesta de alimento
4.	20 mg/kg, por v.o.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



en la que

R_1 es $-C(O)-R_4$, $-S(O)_2-R_4$, $-N(R_5)-C(O)-R_4$, $-N(R_5)-S(O)_2-R_4$, cicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; en el que los sustituyentes pueden ser uno o más y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxilo, haloalquilo o haloalcoxilo;

R_4 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterocicilalquilo sustituido o no sustituido; en el que los sustituyentes pueden ser uno o más y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxilo, haloalquilo o haloalcoxilo;

R_5 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

en cada caso, R_3 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo o alcoxilo;

R_2 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo sustituido o no sustituido; en el que los sustituyentes pueden ser uno o más y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxilo, haloalquilo o haloalcoxilo;

X es S, N u O;

Y es C o N;

"p" es un número entero que oscila entre 0 y 2;

"q" es un número entero que oscila entre 0 y 2;

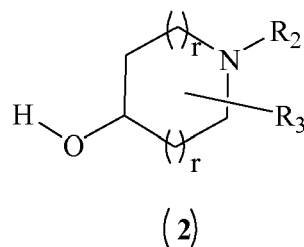
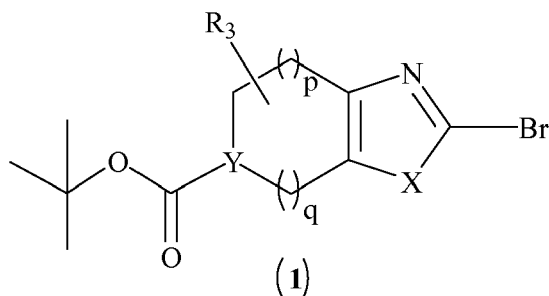
"r" es un número entero que oscila entre 0 y 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_2 es alquilo o cicloalquilo.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_3 es hidrógeno o alquilo.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_4 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_5 es hidrógeno.
6. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
 - tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 - tartrato de [2-(4-ciclobutil-ciclohexiloxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-ciclopropil-metanona;
 - N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-6-il]-propionamida;
 - tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-ciclopropil-metanona;
 - tartrato de ciclobutil-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;
 - tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(2-fluoro-fenil)-metanona;
 - tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-3-metil-butan-1-ona;
 - ciclobutil-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;

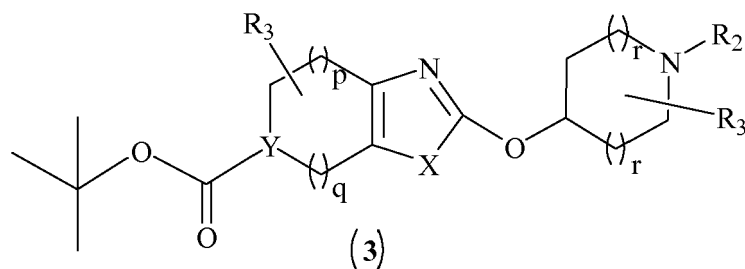
- tartrato de ciclopropil-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;
 tartrato de ciclopropil-[2-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;
 tartrato de ciclobutil-[2-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;
 tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-morfolin-4-il-etanona;
 5 tartrato de [4-(5-ciclobutil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-ciclopropil-metanona;
 tartrato de [3-(5-ciclobutil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-ciclopropil-metanona;
 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-3-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-ciclopropil-metanona;
 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-piridin-4-il-metanona;
 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(4-metoxi-fenil)-metanona;
 10 tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-piperidin-1-il-etanona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-ciclopropil-etanona;
 tartrato de 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-(2-fluoro-bencenosulfonil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina;
 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-metanosulfonil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina;
 tartrato de 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-metil-propan-1-ona;
 15 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-(2-trifluorometil-piridin-5-il)-6,7-dihidro-4H-tiazolo [5,4-c]piridina;
 tartrato de ciclopropil-[2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-metanona;
 [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(2-trifluorometil-piridin-5-il)-metanona;
 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-piridin-3-il-metanona;
 tartrato de 2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5-piridin-3-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridina;
 20 [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-morfolin-4-il-metanona;
 clorhidrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-piperidin-1-il-metanona;
 6-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-nicotinamida;
 25 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-ciclopentil-metanona;
 tartrato de [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-ciclopropil-metanona;
 tartrato de ciclopropil-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-metanona;
 [2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-ciclopropil-metanona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-propan-1-ona;
 30 ciclobutil-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-5H-tiazolo[5,4-b]piridin-4-il]-metanona;
 N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-7-il]-propionamida;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-oxazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]oxazol-5-il]-propan-1-ona;
 N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentaoxazol-5-il]-propionamida;
 35 N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-5-il]-propionamida;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]tiazol-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-pirrol[3,2-d]tiazol-4-il]-propan-1-ona;

- N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentatazazol-6-il]-propionamida;
 N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentaoxazol-6-il]-propionamida;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-pirrol[3,2-d]oxazol-4-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]oxazol-5-il]-propan-1-ona;
 5 N-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-5,6-dihidro-4H-ciclopentaoxazol-5-il]-propionamida;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4,6,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]azepin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-4-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-7-fluoro-6,7-dihidro-4H-tiazolo[[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-7-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 10 1-[2-(1-ciclobutil-piperidin-4-iloxi)-6-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-3-metil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-3-fluoro-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-ciclobutil-4-(5-propionil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridin-2-iloxi)-piperidin-3-carbonitrilo;
 1-[2-(1-ciclobutil-azepan-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 15 1-[2-(1-ciclobutil-azepan-4-iloxi)-4,5,7,8-tetrahidro-tiazolo[5,4-d]azepin-6-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-ciclobutil-azepan-4-iloxi)-4,6-dihidro-pirrol[4,3-d]tiazol-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-[1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-4-iloxi]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-(1-etoximetil-piperidin-4-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 1-[2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-iloxi]-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona;
 20 1-[2-(1-ciclobutil-azetidín-3-iloxi)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-propan-1-ona; y sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de estados clínicos tales como trastornos cognitivos, trastornos del sueño, obesidad y dolor.
- 25 9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende:

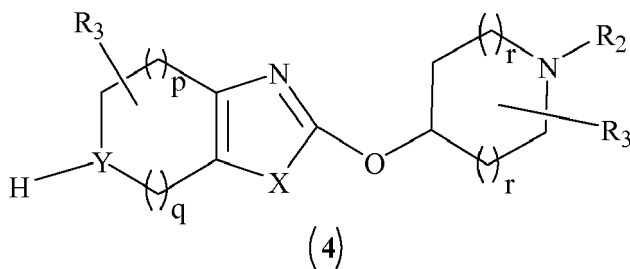
(a) acoplar el compuesto de fórmula (1) con el compuesto de fórmula (2)



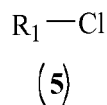
para formar un compuesto de fórmula (3),



(b) desproteger el compuesto de fórmula (3) para formar el compuesto de fórmula (4),



(c) acoplar el compuesto de fórmula (4) con el compuesto de fórmula (5)



5

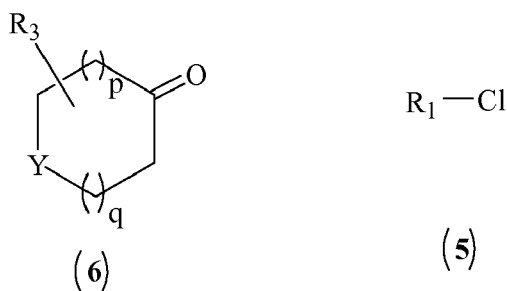
para formar un compuesto de fórmula (I), en el que todas las sustituciones son tal como se define en la reivindicación 1,

(d) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) en sus sales farmacéuticamente aceptables.

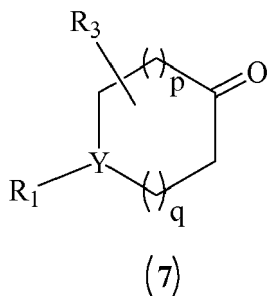
10

10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende:

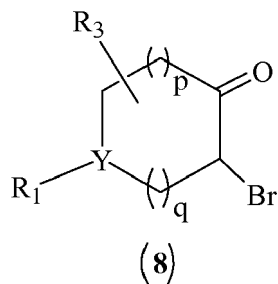
(a) acoplar el compuesto de fórmula (6) con el compuesto de fórmula (5)



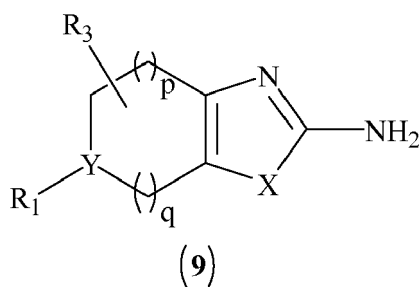
para formar el compuesto de fórmula (7),



(b) someter a bromación el compuesto de fórmula (7) para formar el compuesto de fórmula (8),

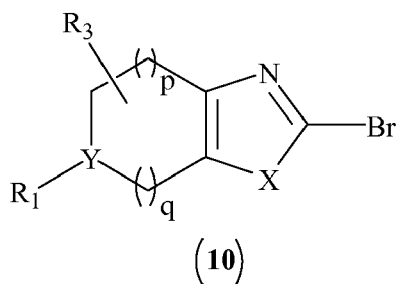


(c) ciclar el compuesto de fórmula (8) para formar compuesto de fórmula (9),

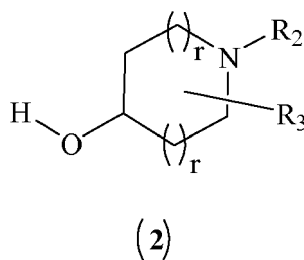


5

(d) diazotar el compuesto de fórmula (9) para formar compuesto de fórmula (10),



(e) acoplar el compuesto de fórmula (10) con el compuesto de fórmula (2)



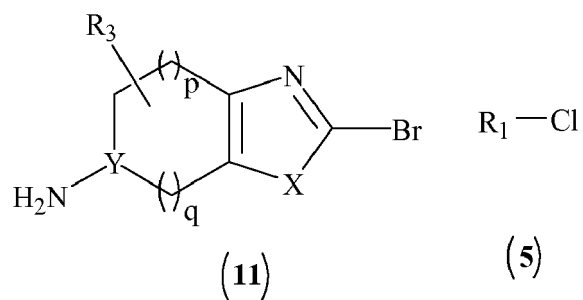
10

para formar el compuesto de fórmula (I), en el que todas las sustituciones son tal como se define en la reivindicación 1,

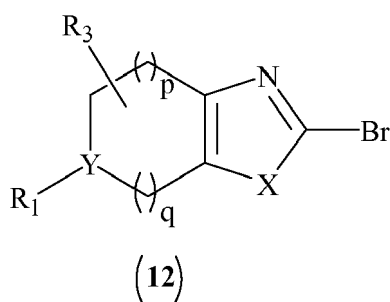
(f) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) en sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, que comprende:

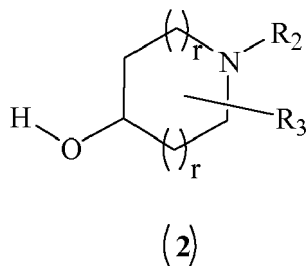
(a) acoplar el compuesto de fórmula (11) con el compuesto de fórmula (5),



para formar un compuesto de fórmula (12),



(b) acoplar el compuesto de fórmula (12) con el compuesto de fórmula (2)



5

para formar un compuesto de fórmula (I), en el que todas las sustituciones son tal como se define en la reivindicación 1,

(c) opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) en sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de estados clínicos tales como trastornos cognitivos, trastornos del sueño, obesidad y dolor.