

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 852**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/82** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2010 E 17151754 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3216784**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de moduladores de receptores H3 de histamina**

30 Prioridad:

**18.03.2009 US 161177 P**

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

**30.05.2019**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**BROGGINI, DIEGO;  
LELLEK, VIT;  
MANI, NEELAKANDHA, S.;  
LOCHNER, SUSANNE;  
MAUER, ADRIAN;  
PIPPEL, DANIEL, J. y  
YOUNG, LANA**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 714 852 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

Procedimiento para la preparación de moduladores de receptores H<sub>3</sub> de histamina

5 **Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 61/161/177, presentada el 18 de marzo de 2009.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos procedimientos para la preparación de moduladores de los receptores H<sub>3</sub> de histamina, en el tratamiento de, por ejemplo, trastornos cognitivos, trastornos del sueño y/o trastornos psiquiátricos.

15 **Antecedentes de la invención**

El receptor H<sub>3</sub> de histamina fue descrito por primera vez como un autorreceptor presináptico en el sistema nervioso central (SNC) (Arrang, J.M. et al., "Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H<sub>3</sub>) of histamine receptor", Nature, 1983, pág. 832-837, vol. 302) que controla la síntesis y liberación de histamina. El receptor H<sub>3</sub> de histamina se expresa principalmente en el sistema nervioso central de mamíferos (CNS), con alguna expresión mínima en tejidos periféricos tales como el músculo liso vascular.

Por lo tanto, se han propuesto varias indicaciones para los antagonistas y agonistas inversos de H<sub>3</sub> de histamina basándose en la farmacología animal y otros experimentos con antagonistas de H<sub>3</sub> de histamina conocidos (p. ej., tioperamida). (Véase: KRAUSE, M., et al., "The Histamine H<sub>3</sub> Receptor-A Target for New Drugs, Leurs, R., et al. (Editores), Elsevier, 1998, pág. 175-196 y pág. 197-222; MORISSET, S. et al., "High constitutive activity of native H<sub>3</sub> receptors regulates histamine neurons in brain", Nature, 2000, pág. 860-864, vol. 408). Estas incluyen condiciones tales como trastornos cognitivos, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos, y otros trastornos.

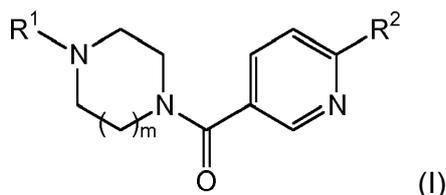
Por ejemplo, se ha demostrado que los antagonistas de H<sub>3</sub> de histamina tienen actividad farmacológica relevante para varios síntomas clave de la depresión, incluyendo trastornos del sueño (p. ej., alteraciones del sueño, fatiga y letargo) y dificultades cognitivas (por ejemplo, memoria y deterioro de concentración), como se ha descrito anteriormente. Para revisiones, véase: BONAVENTURE, P. et al., "Histamine H<sub>3</sub> receptor antagonists: From target identification to drug leads" Biochem. Pharm., 2007, pág. 1084-1096, vol. 73; and LETAVIC, M.A. et al., "5 Recent Medicinal Chemistry of the Histamine H<sub>3</sub> Receptor", Prog. Med. Chem., 2006, pág. 181-206, vol. 44. Sigue habiendo una necesidad de potentes moduladores de receptores H<sub>3</sub> de histamina con propiedades farmacéuticas deseables.

Keith, J.M. et al., en la Publicación de Patente de Estados Unidos Núm. 2007/0281923-A1, publicada el 6 de diciembre de 2007 describen compuestos de piridilamida, métodos para su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y procedimientos para usarlos para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones mediados por el receptor H<sub>3</sub> de histamina.

Letavic, M., et al., en la Publicación de Patente de Estados Unidos Núm. 2009/0131415 A1, publicada el 17 de mayo de 2009 describen compuestos de cicloalquilo y heterocicloalquiloipiridina, métodos para su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y procedimientos para usarlos para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones mediados por el receptor H<sub>3</sub> de histamina.

50 **Compendio de la invención**

La presente descripción se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I)



55 en donde

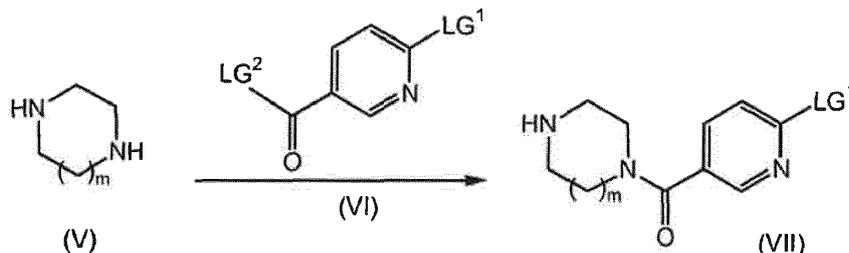
R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

m es un número entero de 1 a 2;

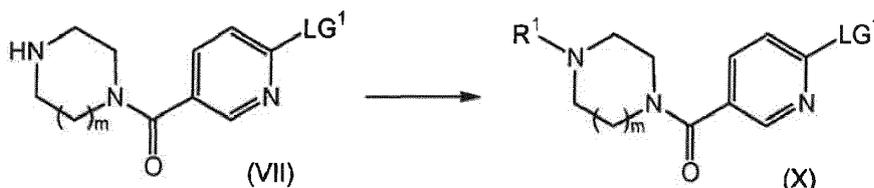
R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -Z-Ar;

60 R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o anillo de heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o el

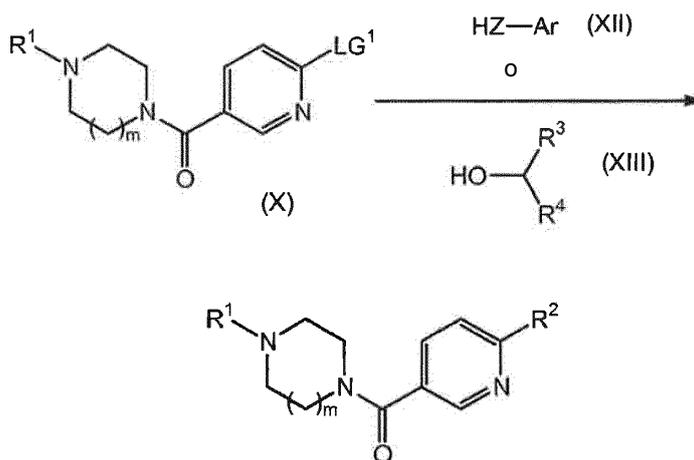
anillo de heterocicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o acetilo;  
 alternativamente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el carbono al que están anclados para formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o anillo de heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o el anillo de heterocicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o acetilo;  
 5 Z se selecciona del grupo que consiste en S y O;  
 Ar es un fenilo o heteroarilo; en donde el fenilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno, dos, o tres sustituyentes R<sup>5</sup>; en donde cada sustituyente R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -NO<sub>2</sub>; y en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo; que comprenden



15 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI), en donde LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable y LG<sup>2</sup> es un segundo grupo eliminable, en presencia de una base, en un disolvente orgánico; para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (VII);

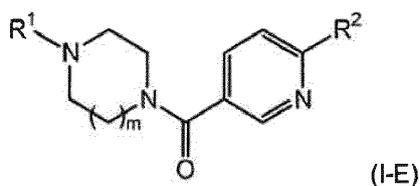


20 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un derivado aldehído o cetona del grupo sustituyente R<sup>1</sup> deseado; en presencia de un agente reductor; en un disolvente orgánico; para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (X);



25 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XII); en presencia de una primera base inorgánica; en un disolvente orgánico; o  
 30 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XIII); en presencia de una segunda base inorgánica; en un disolvente orgánico;  
 para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (I).

La presente descripción se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I-E)



en donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

m es 2

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -Z-Ar;

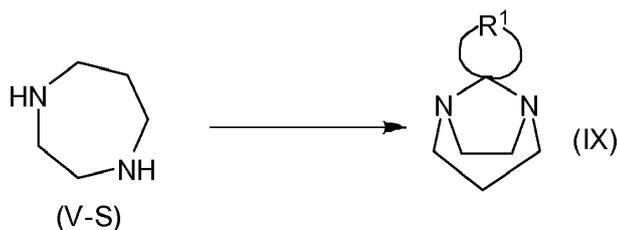
R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o un anillo de heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o el anillo de heterocicloalquilo no están sustituidos o están sustituido con -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o acetilo;

alternativamente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o un anillo de heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o el anillo de heterocicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o acetilo;

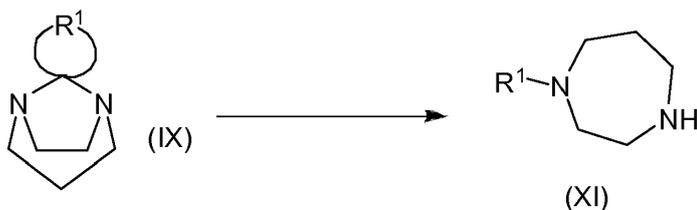
Z se selecciona del grupo que consiste en S y O;

Ar es un fenilo o heteroarilo; en donde el fenilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R<sup>5</sup>; en donde cada sustituyente R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -NO<sub>2</sub>; y en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

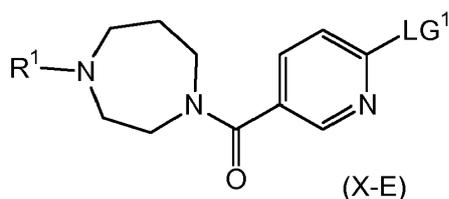
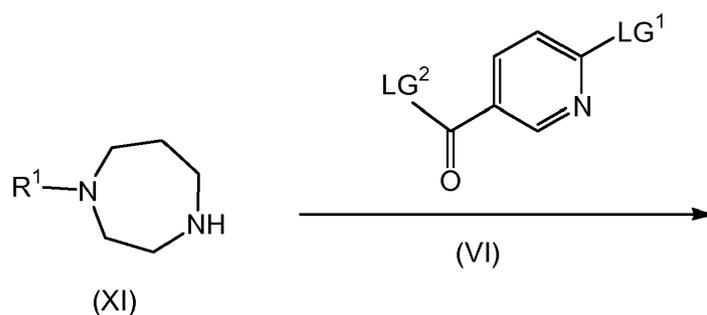
o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo de los mismos; que comprenden



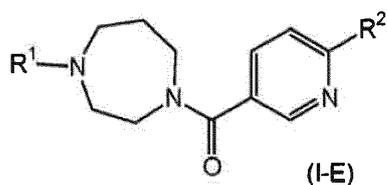
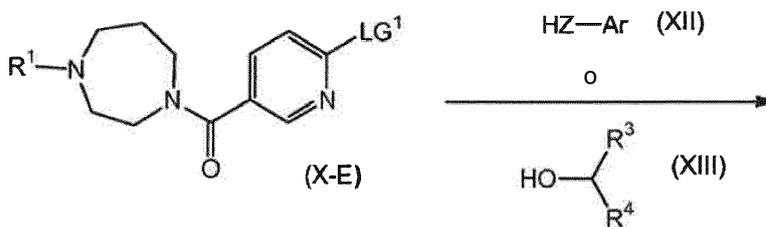
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S) con un derivado aldehídico o cetónico del grupo sustituyente R<sup>1</sup> deseado; puro o en un disolvente orgánico; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un agente reductor; puro, en agua o un disolvente orgánico acuoso; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI);

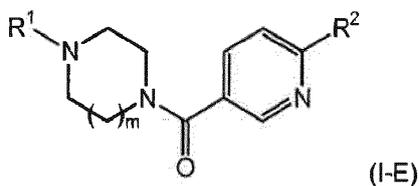


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VI), en donde LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable y LG<sup>2</sup> es un segundo grupo eliminable; en un disolvente orgánico;   
 5       alternativamente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VI), en donde LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable y LG<sup>2</sup> es un segundo grupo eliminable; en presencia de una base;   
 10       disolvente o mezcla de disolventes;   
 para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (X-E)



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X-E) con un compuesto de fórmula (XII); en presencia de una primera base inorgánica; en un disolvente orgánico; o   
 15       hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X-E) con un compuesto de fórmula (XIII); en presencia de una segunda base inorgánica; en un disolvente orgánico;   
 para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I-E).

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I-E)



en donde

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C4 y cicloalquilo C3-C10;  
m es 2

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -Z-Ar;

R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es un cicloalquilo C3-C10 o un anillo de heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo C3-C10 o el anillo de heterocicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con -alquilo C1-C4 o acetilo; alternativamente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C3-C10 o un anillo de heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo C3-C10 o el anillo de heterocicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con -alquilo C1-C4 o acetilo;

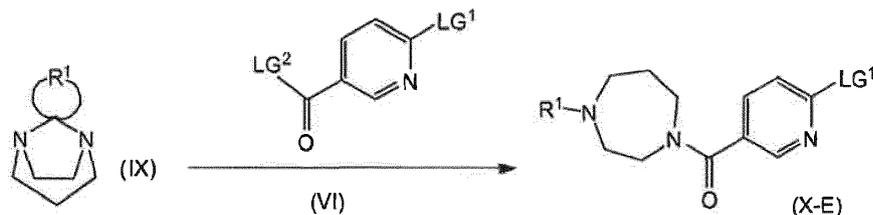
Z se selecciona del grupo que consiste en S y O;

Ar es un fenilo o heteroarilo; en donde el fenilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R<sup>5</sup>; en donde cada sustituyente R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, -alquilo C1-C4, -OH, -O-alquilo C1-C4, -S-alquilo C1-C4, -CN, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y NO<sub>2</sub>; y en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C1-C4

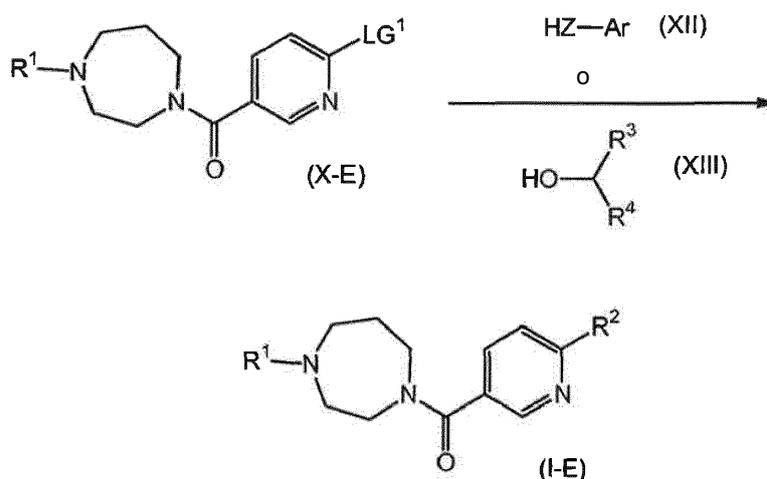
o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo de los mismos; que comprenden



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S) con un derivado aldehído o cetona del grupo sustituyente R<sup>1</sup> deseado; puro o en un disolvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (IX);

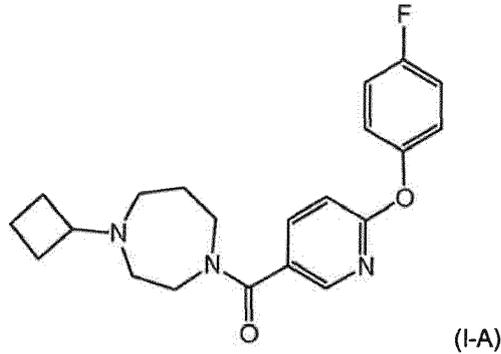


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (VI), en donde LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable y LG<sup>2</sup> es un segundo grupo eliminable; en presencia de un agente reductor; en un disolvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (X-E)



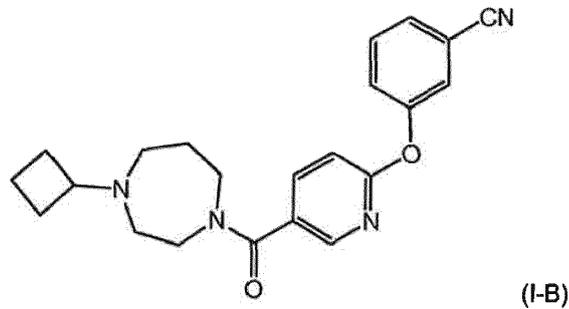
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X-E) con un compuesto de fórmula (XII); en presencia de una primera base inorgánica; en un disolvente orgánico; o  
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X-E) con un compuesto de fórmula (XIII); en presencia de una segunda base inorgánica; en un disolvente orgánico;  
para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I-E).

En una realización, la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación del compuesto (I-A)



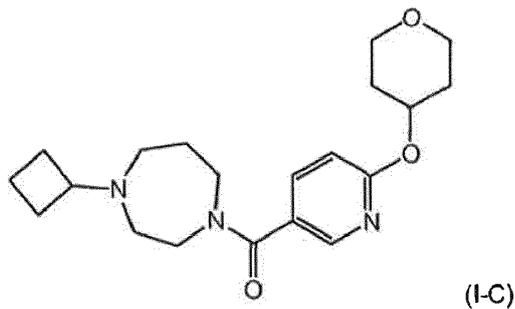
5 o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo; también conocido como (4-ciclobutil-[1,4] diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; como se describe con más detalle en la presente memoria.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (I-B)



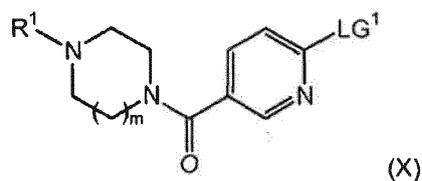
10 o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo; también conocido como 3-[5-(4-ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo; como se describe con más detalle en la presente memoria.

15 En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (I-C)



20 o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable, o un metabolito farmacéuticamente activo del mismo; también conocido como (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona; como se describe con más detalle en la presente memoria.

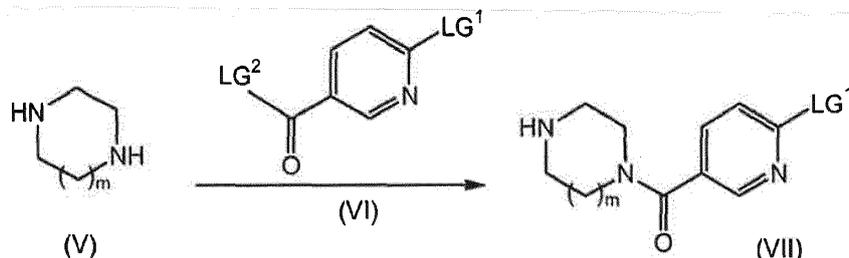
La presente descripción se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (X)



25 en donde

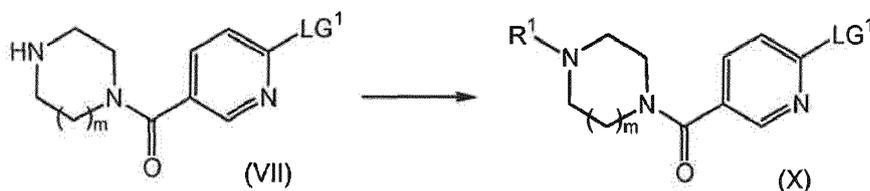
R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C4 y cicloalquilo C3-C10;  
 m es un número entero de 1 a 2;  
 LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; que comprenden

5



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI), en donde LG<sup>2</sup> es un segundo grupo eliminable, en presencia de una base, en un disolvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VII);

10

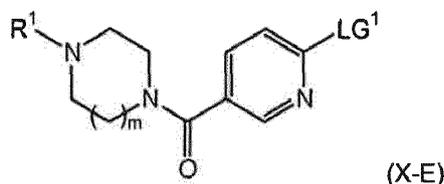


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un derivado de aldehído o cetona del grupo sustituyente R<sup>1</sup> deseado; en presencia de un agente reductor; en un disolvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (X).

15

La presente descripción se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (X-E)

20



en donde

25

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C4 y cicloalquilo C3-C10;  
 m es 2;  
 LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; que comprende

30



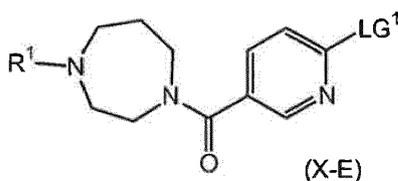
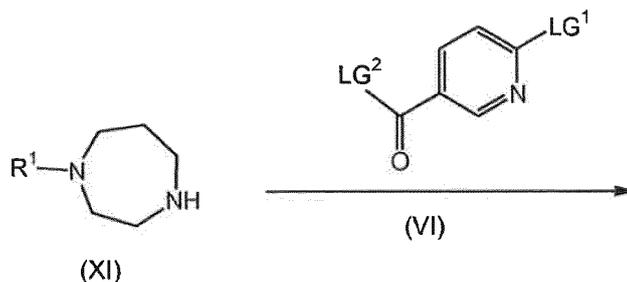
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S) con un derivado aldehído o cetona del grupo sustituyente R<sup>1</sup> deseado; puro o en un disolvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (IX);

35



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un agente reductor; puro, en agua o en un disolvente orgánico acuoso; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XI);

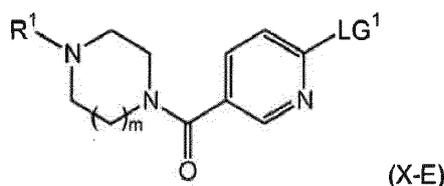
5



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VI), en donde  $LG^2$  es un segundo grupo eliminable; en un disolvente orgánico;  
alternativamente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VI), en donde  $LG^1$  es un primer grupo eliminable y  $LG^2$  es un segundo grupo eliminable; en presencia de una base; en una mezcla de agua y un disolvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (X-E).

10

15 La presente descripción se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (X-E)



en donde

20

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo C1-C4 y cicloalquilo C3-C10;  
 $m$  es 2;

$LG^1$  es un primer grupo eliminable;

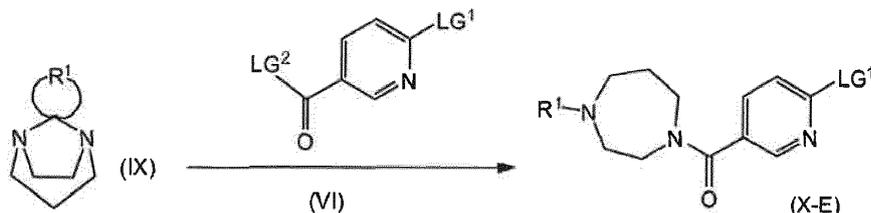
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; que comprende

25



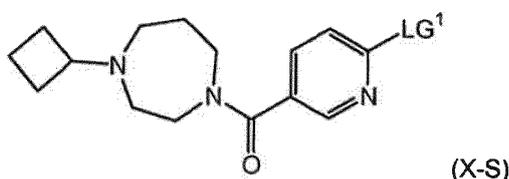
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S) con un derivado aldehído o cetona del grupo sustituyente  $R^1$  deseado; puro o en un disolvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula

(IX);



5 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (VI), en donde  $LG^2$  es un segundo grupo eliminable; en presencia de un agente reductor; en un disolvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (X-E).

10 En un ejemplo, la presente descripción se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (X-S)



15 en donde  $LG^1$  es un primer grupo eliminable; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; como se describe con más detalle en la presente memoria. La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la purificación del compuesto de fórmula (X-S), como se describe con más detalle en la presente memoria.

20 La presente descripción se refiere adicionalmente a dos nuevas sales de HCl cristalinas del compuesto (I-B), como se describe con más detalle a continuación, y se hace referencia a la FORMA I y la FORMA II. La presente invención se refiere adicionalmente a procedimientos para la preparación de las sales de HCl cristalinas del compuesto (I-B).

25 La presente descripción se refiere adicionalmente a una nueva sal de HCl cristalina del compuesto (I-C), como se describe con más detalle a continuación. La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de la sal de HCl cristalina del compuesto (I-C).

La presente descripción se refiere adicionalmente a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria.

30 Es ilustrativa de la descripción una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier compuesto, sal cristalina o producto como se describe en la presente memoria. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando cualquier compuesto, sal cristalina o producto como se describe en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable. La ilustración de la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquier compuesto, sal cristalina o producto como se describe en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 En otro aspecto general, la presente descripción se refiere a métodos para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado de una enfermedad, trastorno o afección médica mediados por la actividad del receptor  $H_3$  de histamina, que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de cualquier compuesto, sal cristalina o producto como se describe en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la enfermedad, trastorno o afección médica se seleccionan del grupo que consiste en trastornos cognitivos, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos y otros trastornos.

45 En otro aspecto, la presente descripción se refiere al uso de cualquier compuesto, sal cristalina o producto como se describe en la presente memoria para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección médica mediados por actividad del receptor  $H_3$  de histamina, incluidos (a) trastornos cognitivos, (b) trastornos del sueño, (c) trastornos psiquiátricos y otros trastornos.

#### 50 Breve descripción de las figuras

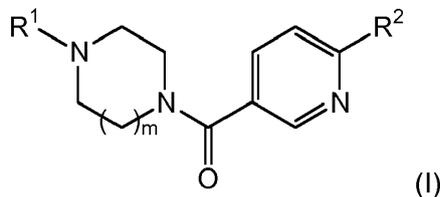
La Figura 1 ilustra un espectro XRD de polvo para la sal de HCl cristalina del compuesto (I-B), FORMA I.

La Figura 2 ilustra un espectro XRD de polvo para la sal de HCl cristalina del compuesto (I-B), FORMA II.

La Figura 3 ilustra un espectro XRD de polvo para la sal de HCl cristalina del compuesto (I-C).

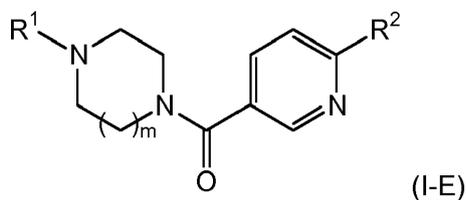
**Descripción detallada de la invención**

La presente descripción se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I)



en donde  $R^1$ ,  $m$  y  $R^2$  se han definido en la presente memoria; y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos y/o afecciones modulados por el receptor H3 de histamina, incluyendo pero sin limitarse a trastornos cognitivos, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos y otros trastornos.

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I-E)



en donde  $m$  es 2 y en donde  $R^1$ ,  $R^2$  se han definido en la presente memoria; y sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos. Los compuestos de fórmula (I-E) son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos y/o afecciones modulados por el receptor H3 de histamina, incluyendo pero sin limitarse a trastornos cognitivos, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos y otros trastornos.

La presente descripción se refiere adicionalmente a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (X), incluyendo por ejemplo, el compuesto de fórmula (X-S), útil como intermedio en la síntesis de compuestos de fórmula (I). En un ejemplo, el compuesto de fórmula (X-S) es útil como intermedio en la síntesis de compuestos (I-A), (I-B), (I-C) y sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente descripción se refiere adicionalmente a un procedimiento para la purificación y el aislamiento de un compuesto de fórmula (X-S), como se describe con más detalle más adelante.

La presente descripción se refiere adicionalmente a sales de HCl cristalinas novedosas del compuesto (I-B), más concretamente la FORMA I y FORMA II como se describe con más detalle más adelante. La presente descripción se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de las sales de HCl cristalinas novedosas del compuesto (I-B). La presente descripción se refiere adicionalmente a una sal de HCl cristalina novedosa del compuesto (I-C). La presente descripción se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de la sal de HCl cristalina novedosa del compuesto (I-C).

En realizaciones preferidas de la presente invención,  $R^1$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, o terc-butilo. En otras realizaciones preferidas,  $R^1$  es metilo o isopropilo. En otras realizaciones preferidas adicionales,  $R^1$  es isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o ciclopentilo. En otras realizaciones preferidas adicionales,  $R^1$  es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En otras realizaciones preferidas adicionales,  $R^1$  es ciclopropilo o ciclobutilo.

En ciertas realizaciones preferidas,  $R^2$  es  $-OCHR^3R^4$ . En otras realizaciones preferidas,  $R^2$  es  $-Z-Ar$ .

En ciertas realizaciones preferidas,  $R^3$  es  $-H$  y  $R^4$  es ciclopropilo, ciclociclobutilo, o 3-metil-oxetan-3-ilo. En otras realizaciones,  $R^3$  y  $R^4$  se toman junto con el carbono al que están anclados para formar ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, oxepanilo, tetrahydrotiofenilo, tetrahydrotiopiranilo, pirrolidinilo, tiepanilo, piperidinilo, o azepanilo, no sustituidos o sustituidos con metilo, etilo, isopropilo, o acetilo.

En otras realizaciones más,  $-OCHR^3R^4$  se selecciona del grupo que consiste en tetrahydro-furan-3-iloxi, 3-metil-oxetan-3-ilmetoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, tetrahydro-piran-4-iloxi, tetrahydro-piran-3-iloxi, ciclobutilo, oxepan-4-iloxi, oxepan-3-iloxi, ciclobutilmetoxi, ciclopropilmetoxi, tetrahydro-tiofen-3-iloxi, tetrahydro-tiopiran-4-iloxi, 1-metil-pirrolidin-3-iloxi, 1-acetil-pirrolidin-3-iloxi, tiepan-3-iloxi, tiepan-4-iloxi, 1-metil-piperidin-4-iloxi, 1-acetil-piperidin-4-iloxi, 1-isopropil-azepan-4-iloxi, 1-acetil-azepan-4-iloxi, 1-etil-azepan-3-iloxi, o 1-acetil-azepan-3-iloxi. En otras realizaciones más,  $-OCHR^3R^4$  es tetrahydrofuran-3-iloxi, 3-metil-oxetan-3-ilmetoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y

tetrahidro-piran-4-iloxi. En otras realizaciones preferidas adicionales, -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> es tetrahidro-piran-4-iloxi y m es 2,

En ciertas realizaciones preferidas, Z es O. En otras realizaciones preferidas, Z es S.

5 En ciertas realizaciones preferidas, Ar se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, y pirazinilo; en donde cada Ar puede no estar sustituido o estar sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes R<sup>5</sup>. En otras realizaciones preferidas, Ar es un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes R<sup>5</sup>. En otras realizaciones preferidas adicionales, Ar es un grupo 4-halofenilo. En realizaciones preferidas adicionalmente, Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-metilsulfanilfenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 3-cianofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-metil-4-metilsulfanilfenilo, y 3-piridilo.

15 En ciertos ejemplos, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona; 3-[5-(4-ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzoniitrilo; y (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona; y sales, profármacos y metabolitos activos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

20 En ciertos ejemplos, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en compuesto (I-A), compuesto (I-B), compuesto (I-C) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertos ejemplos, el compuesto de fórmula (I) es uno o más seleccionado del grupo que consiste en

Núm. ID	Nombre Químico
1	[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
2	(4-Isopropil-piperazin-1-il)-[6-(piridin-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
3	(4-Isopropil-piperazin-1-il)-[6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
4	[6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
5	(4-Isopropil-piperazin-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona;
6	[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
7	3-[5-(4-Isopropil-piperazino-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzoniitrilo;
8	[6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
9	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
10	[6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
11	3-[5-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzoniitrilo;
12	[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
13	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona;
14	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
15	[6-(3,4-Dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
16	[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
17	[6-(4-Cloro-3-metil-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
18	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
19	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
20	3-[5-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzoniitrilo;
21	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona;
22	(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
23	[6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
24	[6-(3-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
25	[6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;

ES 2 714 852 T3

Núm. ID	Nombre Químico
26	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
27	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
28	[6-(3,4-Difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
29	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
30	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
31	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
32	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
33	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
34	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(2,5-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
35	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
36	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,5-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
37	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
38	[6-(3-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
39	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
40	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
41	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
42	(4-Isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
65	(4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenoxi-piridin-3-il)-metanona;
66	(4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
67	(4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
73	[6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
74	(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
75	[6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
76	[6-(2-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona;
77	[6-(4-Cloro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-metanona;
78	(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-[6-(2-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
79	(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
80	[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
83	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenilsulfanyl)-piridin-3-il]-metanona;
85	[6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
86	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-metanona;
87	(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
88	(4-Isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
89	[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
90	(4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
92	[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
93	[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isobutil-piperazin-1-il)-metanona;
95	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-fenilsulfanil-piridin-3-il)-metanona;
96	[6-(4-Cloro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
97	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenilsulfanil)-piridin-3-il]-metanona;

Núm. ID	Nombre Químico
98	(4-Etil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
99	[6-(4-Fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona;
100	(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
101	(4-Isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-metil-4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;
102	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-o-toliloxi-piridin-3-il)-metanona;
103	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-m-toliloxi-piridin-3-il)-metanona;
104	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-p-toliloxi-piridin-3-il)-metanona; y
105	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-metilsulfanil-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertos ejemplos, el compuesto de fórmula (I) es uno o más seleccionado del grupo que consiste en

5

Núm. ID	Nombre Químico
1	(4-Isopropil-piperazin-1-il)-[6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
2	(4-Isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
3	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
4	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
5	(4-Isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona;
6	(4-Isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-piridin-3-il]-metanona;
7	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-metanona;
8	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-ciclohexiloxi-piridin-3-il)-metanona;
9	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
13	(4-Isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
14	(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
15	(4-Ciclopentil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
16	(4-Isopropil-piperazin-1-il)-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
17	(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
18	(4-Ciclobutil-piperazin-1-il)-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
19	(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-[6-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
22	(6-Ciclobutoxi-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona;
23	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(oxepan-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
24	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(oxepan-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
25	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-metanona;
26	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-(6-ciclopropilmetoxi-piridin-3-il)-metanona;
27	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahydro-tiofen-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
28	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahydro-tiopiran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
29	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
30	1-{3-[5-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-pirrolidin-1-il}-etanona;
31	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(thiepan-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
32	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(thiepan-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;

Núm. ID	Nombre Químico
33	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
34	1-[4-[5-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-piperidin-1-il]-etanona;
35	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(1-isopropil-azepan-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;
36	1-[4-[5-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-azepan-1-il]-etanona;
37	(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(1-etil-azepan-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona; y
38	1-[3-[5-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-azepan-1-il]-etanona; y
39	(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-[6-(tetrahidro-piran-3-iloxi)-piridin-3-il]-metanona;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

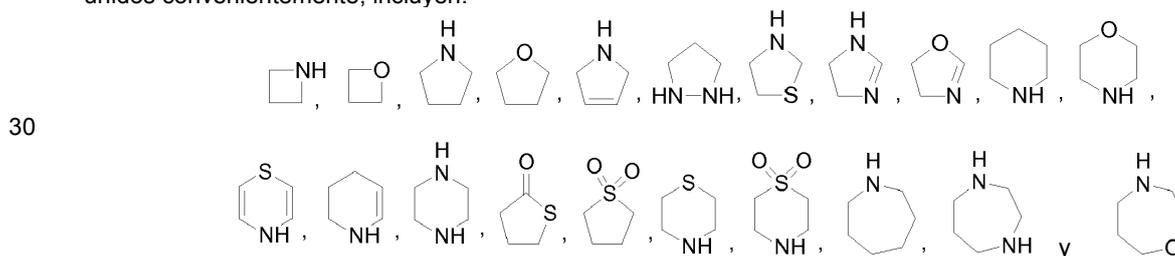
5 El término "**halógeno**" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "**halo**" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

10 El término "**alquilo**" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también puede estar representado estructuralmente por /), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que a la luz del conocimiento práctico normal de la técnica y las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria podrían ser considerados equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos precedentes.

15 El término "**cicloalquilo**" se refiere a un carbociclo monocíclico saturado que tiene de 3 a 10 átomos anulares por carbociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo.

20 El término "**heteroarilo**" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico (estructura anular que tiene átomos anulares seleccionados entre átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos anulares por heterociclo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

25 Un "**heterocicloalquilo**" se refiere a una estructura anular monocíclica que es saturada o parcialmente saturada y tiene de 4 a 7 átomos anulares por estructura anular seleccionados entre átomos de carbono y hasta dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. La estructura anular puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo sobre sus miembros anulares de azufre. Las entidades ilustrativas, en forma de radicales unidos convenientemente, incluyen:



35 Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de grupos cicloalquilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también se pueden seleccionar especies dentro del alcance de esos términos definidos.

40 El término "**sustituido**" significa que el grupo o radical especificados portan uno o más sustituyentes. El término "**no sustituido**" significa que el grupo especificado no porta sustituyentes. El término "**opcionalmente sustituido**" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Cuando el término "**sustituido**" se utiliza para describir un sistema estructural, se desea que la sustitución se produzca en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema. En casos en los que no se observa expresamente que un radical o grupo especificados están opcionalmente sustituidos o están sustituidos con cualquier sustituyente especificado, se entiende que se desea que tal radical o grupo no esté sustituido.

45 Se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente memoria represente compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. En particular, los

5 compuestos de cualquier fórmula proporcionada en la presente memoria pueden tener centros asimétricos y, por lo tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Por lo tanto, se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente memoria represente un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismos. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros, o como atropisómeros. Además, se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente memoria abarque hidratos, solvatos y formas polimorfas de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

10 También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en la presente memoria represente las formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en la presente memoria, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen

15 isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (preferiblemente con  $^{14}\text{C}$ ), estudios de cinéticas de reacción (con, por ejemplo  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), de técnicas de detección o de formación de imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de monofotónica (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución en tejidos de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con  $^{18}\text{F}$  o  $^{11}\text{C}$  puede ser particularmente preferido para estudios de PET o SPECT. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una mayor semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención y profármacos de los mismos pueden

20 prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más abajo sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

30 Cuando se hace referencia a cualquier fórmula proporcionada en la presente memoria, no se desea que la selección de un radical particular entre una lista de posibles especies para una variable especificada defina el radical para la variable que aparece en otro lugar. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en la fórmula en otro lugar.

35 Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un **centro quiral**, pueden existir en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente en forma de diastereómeros. Se debe entender que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, cuando el compuesto está presente en forma de un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 90%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 99%. Del mismo modo, cuando el compuesto está presente en forma de un diastereómero, el diastereómero está presente a un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 90%, aún más preferiblemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, en un exceso diastereomérico de mayor o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, en un exceso diastereomérico de mayor o igual a aproximadamente 99%.

50 Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como formas polimorfas y se pretende que como tales estén incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se desea que tales solvatos estén abarcados dentro del alcance de esta invención.

55 Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

DCE	= 1,1-dicloroetano
DMA	= N, N-dimetilacetamida
60 DMF	= N, N-dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
HOAc	= Ácido acético
IPA	= Alcohol isopropílico (isopropanol)
iPrOAc	= Acetato de isopropilo
65 KO-t-Bu	= t-Butóxido de potasio
LiOEt	= Etóxido de litio

2-Me-THF	= 2-metil-tetrahidrofurano
MTBE	= Metil <i>t</i> -butil éter
NaOAc	= Acetato de sodio
NaO- <i>t</i> -Bu	= Sodio <i>t</i> -butóxido
5 NMP	= N-metil-2-pirrolidinona
TFA	= Ácido trifluoroacético
THF	= tetrahidrofurano

Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "**forma aislada**" se entenderá que el compuesto está presente en una forma que es independiente de cualquier mezcla sólida con otro compuesto o compuestos, sistema disolvente o entorno biológico. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como una forma aislada. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IA) como una forma aislada. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IB) como una forma aislada. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IC) como una forma aislada.

Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "**forma sustancialmente pura**" se entenderá que el porcentaje en moles de impurezas en el compuesto aislado es menor de aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente, menos de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como una forma sustancialmente pura. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IA) como una forma sustancialmente pura. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IB) como una forma sustancialmente pura. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IC) como una forma sustancialmente pura.

Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "**sustancialmente libre de una o varias formas de sal correspondientes**", cuando se utiliza para describir el compuesto de fórmula (I) se entenderá que el porcentaje en moles de la forma o formas de sal correspondientes en la base aislada de fórmula (I) es menor de aproximadamente 5 por ciento en moles, preferiblemente menor de aproximadamente 2 por ciento en moles, más preferiblemente, menor de aproximadamente 0,5 por ciento en moles, lo más preferiblemente menor de aproximadamente 0,1 por ciento en moles. En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en una forma que está sustancialmente libre de formas de sal correspondientes. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IA) en una forma que está sustancialmente libre de formas de sal correspondientes. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IB) en una forma que está sustancialmente libre de formas de sal correspondientes. En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IC) en una forma que está sustancialmente libre de formas de sal correspondientes.

Se pretende que una "**sal farmacéuticamente aceptable**" signifique una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) que es no tóxica, biológicamente tolerable, o de otra manera biológicamente adecuada para la administración al sujeto. Véase, en general, Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, pág. 1-19, vol. 66; y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use, Stahl y Wermuth (Editores), Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002, Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, o respuesta alérgica. Un compuesto de Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente alcalino, o ambos tipos de grupos funcionales, y reaccionar en consecuencia con diferentes bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, gamma-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metano-sulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Si el compuesto de Fórmula (I) contiene un nitrógeno alcalino, se puede preparar la sal farmacéuticamente aceptable deseada por medio de cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido

glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosídrico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico, o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como las proporcionadas como ejemplos en la presente memoria, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideran como equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel normal de conocimiento práctico en esta tecnología.

Si el compuesto de Fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, se puede preparar la sal farmacéuticamente aceptable deseada por medio de cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases tales como las proporcionadas como ejemplos en la presente memoria, y cualquier otra base y sus mezclas que se consideran equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel normal de conocimiento práctico en esta tecnología. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias, y terciarias, y aminas cíclicas, tales como bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina, y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

La descripción también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), y métodos de tratamiento que emplean los profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "**profármaco**" significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* a través de un procedimiento químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o en condiciones fisiológicas (p. ej., un profármaco que se lleva a pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es no tóxico, biológicamente tolerable, y de otra manera biológicamente adecuado para su administración al sujeto. Se describen procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados, por ejemplo, en Design of Prodrugs, H. Bundgaard (editor), Elsevier, 1985.

Los ejemplos de profármacos incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (p. ej., dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico grupo de un compuesto de Fórmula (I). Los ejemplos de residuos de aminoácido incluyen los veinte aminoácidos de origen natural, designados comúnmente por símbolos de tres letras, así como 4-hidroxi prolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Se pueden producir tipos adicionales de profármacos, por ejemplo, mediante derivatización de grupos carboxilo libres de las estructuras de Fórmula (I) en forma de amidas o ésteres de alquilo. Los ejemplos de amidas incluyen las derivadas de amoníaco, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminas primarias y dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminas secundarias. Las aminas secundarias incluyen radicales anulares heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de amidas incluyen las que derivan de amoníaco, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)aminas primarias y dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)aminas. Los ejemplos de ésteres de la invención incluyen ésteres alquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquílicos C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, fenílicos, y fenilalquílicos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. Los profármacos también se pueden preparar mediante derivatización de grupos hidroxilo libres utilizando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos, y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos tales como los descritos por Fleisher, D., et al., en "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Adv. Drug Delivery Rev., 1996, pág. 115-130, vol. 19, Los derivados carbamato de grupos hidroxilo y amino también pueden producir profármacos. Los derivados carbonato, ésteres sulfonato y ésteres sulfato de grupos hidroxilo pueden proporcionar también profármacos. La derivatización de grupos hidroxilo como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres, en donde el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con uno o más de éter, amina, o funcionalidades ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente, también es útil para producir profármacos. Los profármacos de este tipo se pueden preparar como describen ROBINSON, R. P., et al., en "Discovery of the hemifumarate and (alpha-L-alaniloxi)methyl ether as prodrugs of an antirheumatic oxindole: prodrugs for the enolic OH group", J. Med. Chem., 1996, pág. 10-18, vol. 39, Todos los de estos radicales profármaco puede incorporar grupos que incluyen éter, amina, y ácido carboxílico.

La presente descripción también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de los compuestos de Fórmula (I), que también se pueden utilizar en los métodos de la invención. Un "**metabolito farmacéuticamente activo**" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el organismo de un compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto se pueden determinar utilizando mecanismos habituales conocidos o disponibles en la técnica. Véanse, p. ej., BERTOLINI et al., "A new rational hypothesis for the pharmacophore of the active metabolite of leflunomide, a potent immunosuppressive drug", J. Med. Chem., 1997, pág. 2011-2016, vol. 40; SHAN, et al., "Prodrug strategies based on intramolecular ciclización reactions", J. Pharm. Sci., 1997, pág. 765-767, Vol. 86, Tema 7; BAGSHAW, K.D., "Antibody-directed Enzyme Prodrug Therapy: A Review", Drug Dev. Res., 1995, pág. 220-230, Vol. 34; BODOR, N., "Novel Approaches to the Design of Safer Drugs: Soft Drugs and Site-Specific Chemical Delivery Systems", Adv. Drug Res., 1984, pág. 224-

331, Vol. 13; Bundgaard, H, Design of Prodrugs, Elsevier Press, 1985; y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen, et al. (Editors), Harwood Academic Publishers, 1991,

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y metabolitos farmacéuticamente activos de la presente descripción son útiles como moduladores del receptor H<sub>3</sub> de histamina en los métodos de la invención. Como tales moduladores, los compuestos pueden actuar como antagonistas, agonistas, o agonistas inversos. "**Moduladores**" incluyen tanto inhibidores como activadores, donde "inhibidores" se refieren a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan a la baja la expresión o la actividad del receptor H<sub>3</sub> de histamina, y "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan, o regulan al alza la expresión o la actividad del receptor H<sub>3</sub> de histamina.

Se pretende que el término "**tratar**" o "**tratamiento**" según se utiliza en la presente memoria se refiera a la administración de un agente activo o composición de la invención a un sujeto con el fin de efectuar un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad del receptor H<sub>3</sub> de histamina. El tratamiento incluye invertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, reducir la gravedad de, o prevenir una enfermedad, trastorno, o afección, o uno o más síntomas de tales enfermedad, trastorno o afección mediados a través de la modulación de la actividad del receptor H<sub>3</sub> de histamina. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, tal como un ser humano.

Por consiguiente la descripción se refiere a métodos de uso de los compuestos descritos en la presente memoria para tratar sujetos diagnosticados de o que parecen una enfermedad, trastorno o afección mediados por la actividad del receptor H<sub>3</sub> de histamina, tales como: trastornos cognitivos, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos y otros trastornos. Se pretende que los síntomas o enfermedades estén incluidos dentro del alcance de "**afecciones, trastornos o enfermedades**".

Los "**trastornos cognitivos**" incluyen, por ejemplo, demencia, la enfermedad de Alzheimer (PANULA, P. et al., "Significant Changes in the Human Brain Histaminergic System in Alzheimer's Disease", Soc. Neurosci. Abstr., 1995, pág. 1977, vol. 21), disfunción cognitiva, deterioro cognitivo leve (pre-demencia), trastornos por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos de déficit de atención y trastornos de aprendizaje y memoria (BARNES, J.C. et al., "The Selective Histamine H<sub>3</sub> Receptor Antagonist Thioperamide Improves Cognition and Enhances Hippocampal Acetylcholine Release in vivo", Soc. Neurosci. Abstr., 1993, pág. 1813, vol. 19). Los trastornos de aprendizaje y memoria incluyen, por ejemplo, deterioro de aprendizaje, pérdida de memoria, deterioro cognitivo relacionado con la edad, y pérdida de la memoria. Se ha demostrado que los antagonistas de H<sub>3</sub> mejoran la memoria en una variedad de pruebas de memoria, incluyendo el laberinto elevado en cruz en ratones (MIYAZAKI, S. et al., "Effects of tioperamide, a histamine H<sub>3</sub>-receptor antagonist, on a scopolamine-induced learning deficit using an elevated plus-maze test in mice", Life Sci., 1995, pág. 2137-2144, vol. 57, tema 23), una tarea de reconocimiento de lugar de dos pruebas (ORSETTI, M. et al., "Histamine H<sub>3</sub>-receptor antagonism improves memory retention and reverses the cognitive deficit induced by scopolamine in a two-trial place recognition task", Behav. Brain Res., 2001, pág. 235-242, vol 124, tema 2), la prueba de evitación pasiva en ratones (MIYAZAKI, S. et al., "Effects of tioperamide on the cholinergic system and the step-through passive avoidance test in mice", Met. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1995, pág. 653-658, vol. 17, tema 10) y el laberinto radial en ratas (CHEN, Z., "Effect of histamine H<sub>3</sub>-receptor antagonist clobenpropit on spatial memory of radial maze performance in rats", Acta Pharmacol. Sinica., 2000, pág. 905-910, vol. 21, tema 10). También, en la rata hipertensiva por naturaleza, un modelo animal para los deterioros del aprendizaje en los trastornos de déficit de atención, se demostró que los antagonistas de H<sub>3</sub> mejoran la memoria (FOX, G. B. et al., "Effects of histamine H<sub>3</sub> receptor ligands GT-2331 y ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup", Behav. Brain Res., 2002, pág. 151-161, vol. 131, tema 1-2).

Los "**trastornos del sueño**" incluyen, por ejemplo, insomnio, trastornos del sueño, la narcolepsia (con o sin cataplexia asociada), cataplexia, trastornos de la homeostasis de sueño/vigilia, somnolencia idiopática, somnolencia diurna excesiva (SDE), trastornos del ritmo circadiano, fatiga, letargo, desfase horario (retardo de fase), y el trastorno de conducta en fase REM. La fatiga y/o el deterioro del sueño pueden estar causados por, o asociados con distintas fuentes, tales como, por ejemplo, apnea del sueño, cambios hormonales perimenopáusicos, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple (EM), depresión, quimioterapia, o cambios de horarios de trabajo.

Los "**trastornos psiquiátricos**" incluyen, por ejemplo, esquizofrenia (SCHLICKER, E. et al., "The moderate affinity of clozapine at H<sub>3</sub> receptors is not shared by its two major metabolites and by structurally related and unrelated atypical neuroleptics", Naunyn-Schmiedeberg's Arch. of Pharmacol., 1996, pág. 290-294, vol. 353, tema 3), incluyendo déficits cognitivos y síntomas negativos asociados con la esquizofrenia, trastornos bipolares, trastornos maníacos, depresión (LAMBERTI, C. et al., "Antidepressant-like effects of endogenous histamine and of histamine H<sub>1</sub> receptor agonists in the mouse forced swim test", Sr. J. Pharmacol., 1998, pág. 1331-1336, vol. 123, tema 7; PEREZ-GARCIA, C. et al., "Effects of histamine H<sub>3</sub> Receptor in Experimental Models of Anxiety and Depression", Psychopharmacology, 1999, pág. 215-220, vol. 142, tema 2) (Véanse también: STARK, H. et al., "Developments of histamine H<sub>3</sub>-receptor antagonist", Drugs Future, 1996, pág. 507-520, Vol. 21, tema 5; y LEURS, R. et al., "The medicinal chemistry and therapeutic potentials of ligands of the histamine H<sub>3</sub> receptor", Prog. Drug Res., 1995, pág. 107-165, vol. 45 y las referencias citadas en ese documento), incluyendo depresión bipolar, trastorno obsesivo-

compulsivo, y trastorno de estrés post-traumático.

"Otros trastornos" incluyen, por ejemplo, cinetosis, vértigo (por ejemplo, vértigo o vértigo postural benigno), tinitus, epilepsia (YOKOYAMA, H. et al., "Effect of tioperamide, a histamine H3 receptor antagonist, on electrically induced convulsions in mice", Eur. J. Pharmacol., 1993, pág. 129-133, vol. 234), migraña, inflamación neurogénica, dolor neuropático, síndrome de Down, crisis epilépticas, trastornos alimentarios (MACHIDORI, H. et al., "Zucker obese rats: defect in brain histamine control of feeding", Brain Res., 1992, pág. 180-186, vol. 590), obesidad, trastornos por abuso de sustancias, trastornos del movimiento (p. ej., síndrome de piernas inquietas), y trastornos relacionados con los ojos (p. ej., degeneración macular y retinitis pigmentaria).

En particular, como moduladores del receptor H<sub>3</sub> de histamina, los compuestos preparados de acuerdo con los procedimientos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de la depresión, trastornos del sueño, narcolepsia, fatiga, letargo, deterioro cognitivo, deterioro de la memoria, pérdida de memoria, deterioro de aprendizaje, trastornos de déficit de atención y trastornos alimentarios.

En los métodos de tratamiento de acuerdo con la descripción, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención se administra a un sujeto que sufre de o se ha diagnosticado que tiene una enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para producir generalmente aproximadamente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesiten tal tratamiento para la enfermedad, trastorno, o afección designados. Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la presente invención se pueden determinar por métodos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento de la dosis o pruebas clínicas, y tomando en consideración factores rutinarios, p. ej., el modo o vía de administración o suministro del fármaco, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno, o afección, la terapia anterior o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico a cargo. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, o cualquier intervalo dentro del mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo, en unidades de dosificación sencillas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50,0 mg/día.

Una vez que se ha producido mejora de la enfermedad, trastorno, o afección del paciente, la dosis se puede ajustar para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado hasta un nivel adecuado, el tratamiento puede cesar. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas.

Tal como se establece más ampliamente en esta descripción escrita, términos tales como "reaccionar" y "reaccionar" se utilizan en la presente memoria en referencia a una entidad química que es una cualquiera de: (a) la forma en realidad recitada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en el que se está considerando el compuesto cuando se nombran.

Un experto en la técnica reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, las etapas de reacción se llevan a cabo en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que, en la memoria descriptiva y reivindicaciones presentadas en la presente memoria, en donde un reactivo o clase/tipo de reactivo (p. ej., base, disolvente, etc.) se enumeran en más de una etapa de un procedimiento, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada etapa de reacción y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo cuando dos etapas de un procedimiento enumeran una base orgánica o inorgánica tal como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser la misma o diferente que la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa.

Además, un experto en la técnica reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes o sistemas disolventes adecuados. Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que cuando se ejecutan dos etapas de reacción o de procedimiento consecutivas sin aislamiento del producto intermedio (es decir, el producto de la primera de las dos etapas de reacción o de procedimiento consecutivas), la primera y segunda etapas de reacción o de procedimiento se pueden ejecutar en el mismo disolvente o sistema de disolvente; o alternativamente se pueden ejecutar en diferentes disolventes o sistemas disolventes después del intercambio de disolvente, que se puede completar de acuerdo con métodos conocidos.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en la presente memoria no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, se pretende que cada cantidad dada en la presente memoria se refiera al valor real dado, y también se pretende que se refiera a la aproximación a dicho valor dado que se inferiría

razonablemente basándose en el conocimiento práctico normal en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

5 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en la presente memoria se enumeran como un intervalo de aproximadamente cantidad X a aproximadamente cantidad Y. Se entiende que cuando se enumera un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superior e inferior mencionados, sino que incluye todo el intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y, o cualquier intervalo dentro del mismo.

10 Los ejemplos de disolventes, bases, temperaturas de reacción, y otros parámetros y componentes adecuados de la reacción se proporcionan en las descripciones detalladas que siguen en la presente memoria. Un experto en la técnica reconocerá que no se pretende, y no se deben interpretar, la lista de dichos ejemplos como limitantes en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

15 Según se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo eliminable**" designará un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, bromo, cloro, fluor, yodo, mesilato, tosilato, y similares. En un ejemplo preferido, el grupo eliminable es bromo, cloro o yodo, más preferiblemente, cloro.

20 Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry J.F.W. McOmie (Editor), Plenum Press, 1973; y TW Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, Los grupos protectores se pueden retirar en una etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos de la técnica.

25 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separarse por medio de técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido de separación cromatográfica y eliminación del agente auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando una columna de HPLC quiral.

35 Además, se puede utilizar HPLC quiral contra un patrón para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (% de ee). El exceso enantiomérico puede calcularse como sigue

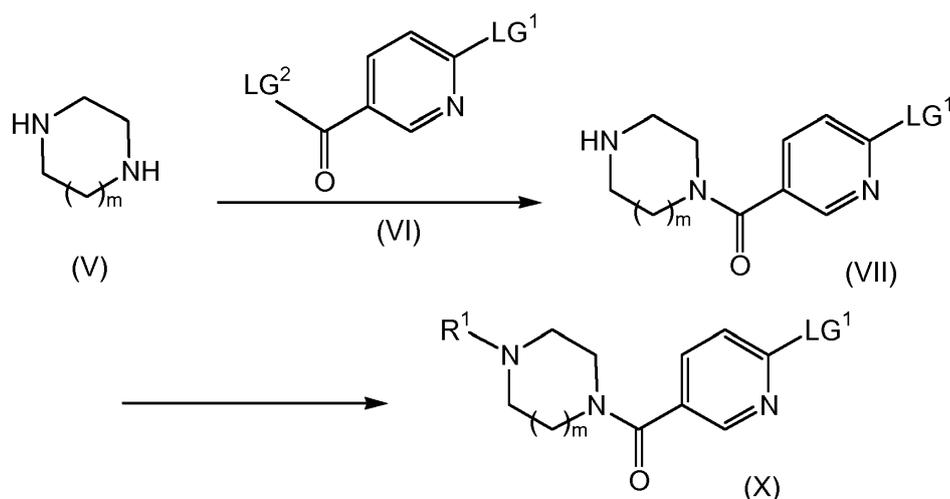
$$40 \quad [R\text{moles} - S\text{moles}] / (R\text{moles} + S\text{moles}) \times 100 \%$$

45 donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares R y S en la mezcla de tal manera que Rmoles + Smoles = 1, El exceso enantiomérico alternativamente puede calcularse a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada de la siguiente manera:

$$ee = ([\alpha - \text{obs}] / [\alpha - \text{máx}]) \times 100,$$

50 La presente descripción se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (X), útiles como intermedios en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), como se describe en más detalle en los Esquemas 1 a 4, que siguen en la presente memoria. La presente invención se refiere adicionalmente a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos adecuadamente sustituidos de fórmula (X), como se describe en más detalle en los Esquemas 5 a 7, que siguen en la presente memoria.

55 La presente descripción se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (X) como se indica en más detalle en el Esquema 1, a continuación.



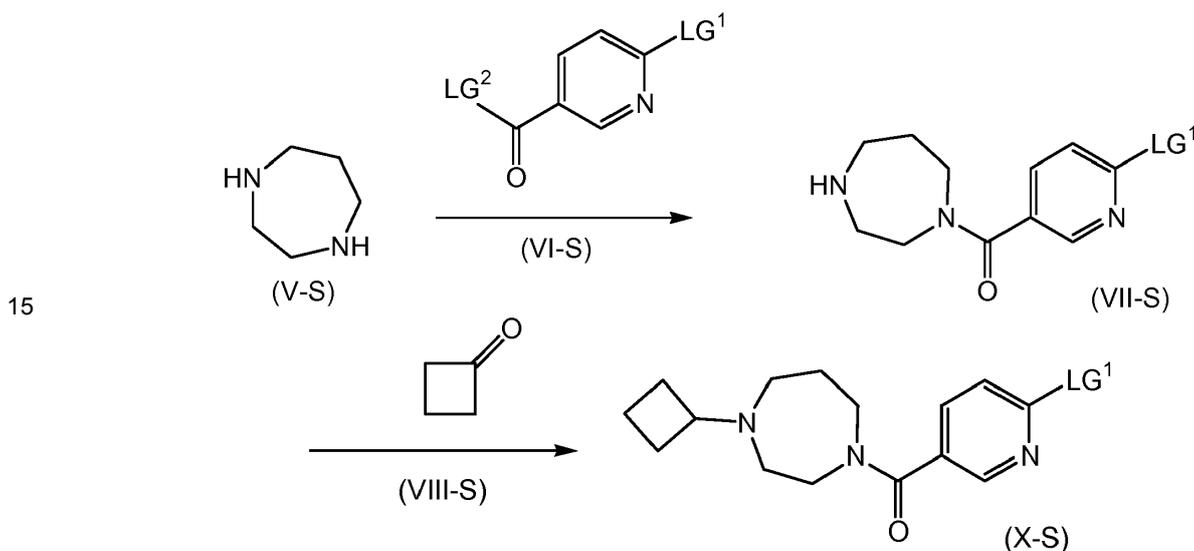
- Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos, se hacen reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en donde  $LG^1$  es un primer grupo eliminable seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, y en donde  $LG^2$  es un segundo grupo eliminable tal O-alquilo  $C_1-C_4$ , -O-fenilo, -O-bencilo, cloro, dimetilamino, dietilamino, y similares, preferiblemente -O-metilo u -O-etilo; un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (V) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VI), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 2,5 equivalentes molares; en presencia de una base seleccionada adecuadamente tal como un alquil litio, tal como n-hexil litio, n-butil litio y similares, o en presencia de una base seleccionada adecuadamente tal como un alcóxido de litio o alcóxido de sodio tal como etóxido de litio, metóxido de litio, metóxido de sodio, y similares, o en presencia de una base seleccionada adecuadamente tal como cloruro de isopropil magnesio, y similares; preferiblemente, la base es un alquil litio, más preferiblemente, la base es n-hexil litio; y cuando la base es un alquil litio, la base está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VI), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 0,5 equivalentes molares; y en donde el y cuando la base es un alcóxido de litio o sodio alcóxido, la base está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VI), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,0 equivalentes molares; en un disolvente orgánico tal como THF, tolueno, 2-metil-THF, MTBE, y similares, preferiblemente THF; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $0^\circ C$  a aproximadamente temperatura ambiente, más preferiblemente a aproximadamente  $0^\circ C$ ; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII).
- Preferiblemente, cuando la base es un alquil litio tal como litio n-hexilo, y similares, el compuesto de fórmula (VI) se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (V) y disolvente orgánico; seguido de la adición de la base a la mezcla resultante. Preferiblemente,  $LG^1$ ,  $LG^2$ , la base, el disolvente orgánico y otras condiciones de reacción cualesquiera se seleccionan para minimizar la cantidad de subproductos.
- En un ejemplo, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) en presencia de un alquil litio, preferiblemente en presencia de n-hexil litio. En otro ejemplo, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VI) en presencia de un alcóxido de litio, preferiblemente en presencia de metóxido de litio.
- El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con un derivado aldehídico o cetónico seleccionado adecuadamente del grupo de sustituyentes  $R^1$  deseado (más concretamente, a un derivado aldehídico seleccionado adecuadamente de alquilo  $C_1-C_4$  o un derivado cetónico seleccionado adecuadamente de cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos; en donde el derivado aldehídico o cetónico del grupo de sustituyentes  $R^1$  deseado está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VII)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,3 equivalentes molares; en presencia de un agente reductor adecuadamente sustituido tal como triacetoxiborohidruro de sodio,

cianoborohidruro de sodio, y similares, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio; en donde el agente reductor está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VII)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,3 equivalentes molares;

5 en un disolvente orgánico tal como DCE, THF, 2-metil-THF, y similares, preferiblemente DCE; preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X).

10 Preferiblemente, el derivado aldehídico o cetónico del grupo de sustituyentes R<sup>1</sup> deseado se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (VII) y el disolvente orgánico, seguido de la adición del agente reductor.

En un ejemplo, la presente descripción se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (X-S) como se describe con más detalle en el Esquema 2, a continuación.



Esquema 2

20 Por consiguiente, un compuesto de fórmula (V-S), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI-S), en donde LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, y en donde LG<sup>2</sup> es un segundo grupo eliminable tal O-alkilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-fenilo, -O-bencilo, cloro, dimetilamino, dietilamino, y similares, preferiblemente -O-metilo u -O-etilo; en donde el compuesto de fórmula (V-S) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VI-S), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 2,5 equivalentes molares;

25 en presencia de una base seleccionada adecuadamente tal como un alquil litio, como n-hexil litio, n-butil litio y similares, o en presencia de una base seleccionada adecuadamente, tal como un alcóxido de litio o alcóxido de sodio tal como etóxido de litio, metóxido de litio, metóxido de sodio, y similares, o en presencia de una base seleccionada adecuadamente tal como cloruro de isopropilmagnesio, y similares; preferiblemente, la base es un alquil litio, más preferiblemente, la base es n-hexil litio; y cuando la base es un alquil litio, la base está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles de la compuesto de fórmula (VI-S), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 0,5 equivalentes molares; y en donde y cuando la base es un alcóxido de litio o alcóxido de sodio, la base está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VI-S) , más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,0 equivalentes molares;

40 en un disolvente orgánico tal como THF, tolueno, 2-metil-THF, MTBE, y similares, preferiblemente THF; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente, más preferiblemente a aproximadamente 0°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (VII-S).

45 Preferiblemente, en donde la base es un alquil litio tal como n-hexil litio y similares, el compuesto de fórmula (VI-S) se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (V-S) y el disolvente orgánico; seguido de la adición de la base a

la mezcla resultante. Preferiblemente, LG<sup>1</sup>, LG<sup>2</sup>, la base, el disolvente orgánico y otras condiciones de reacción cualesquiera se seleccionan para minimizar la cantidad de subproductos.

5 En un ejemplo, el compuesto de fórmula (V-S) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VI-S) en presencia de un alquil-litio, preferiblemente en presencia de n-hexil litio. En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (V-S) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VI-S) en presencia de un alcóxido de litio, preferiblemente en presencia de metóxido de litio.

10 El compuesto de fórmula (VII-S) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII-S) (un derivado cetónico seleccionado adecuadamente del grupo de sustituyentes R<sup>1</sup> deseado), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (VIII-S) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VII-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,3 equivalentes molares; en presencia de un agente reductor adecuadamente sustituido tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, y similares, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio; en donde el agente reductor está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VII-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,3 equivalentes molares; en un disolvente orgánico tal como DCE, THF, 2-metil-THF, y similares, preferiblemente DCE; preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X-S).

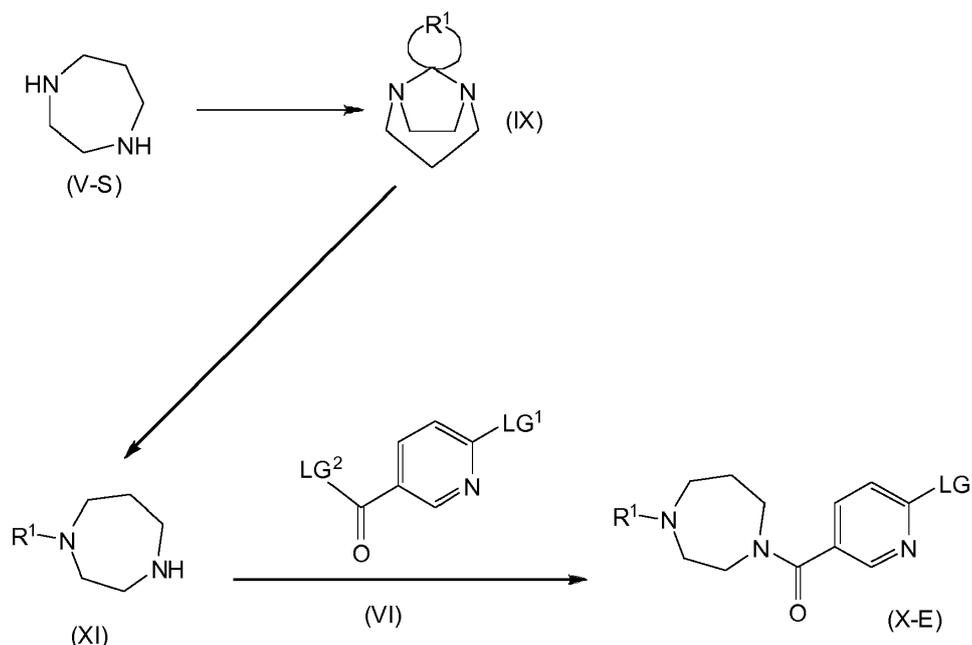
25 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VIII-S) se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (VII-S) y disolvente orgánico, seguido de la adición del agente reductor.

30 En un ejemplo, la presente descripción se refiere a un procedimiento para la purificación del compuesto de fórmula (X-S), cuyo procedimiento comprende las siguientes etapas:

35 **ETAPA A:** hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XS) con ácido L-tartárico; en donde el ácido L-tartárico está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,05 equivalentes molares; en un disolvente orgánico tal como etanol, acetonitrilo, IPA, y similares, preferiblemente etanol; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente, más preferiblemente a aproximadamente 80°C; para producir la sal de ácido tartárico correspondiente del compuesto de fórmula (IX-S), preferiblemente en forma de un sólido; Preferiblemente, el sólido se aísla mediante filtración;

40 **ETAPA B:** hacer reaccionar la sal de ácido tartárico del compuesto de fórmula (XS) (preparado como en la ETAPA a) con una base seleccionada adecuadamente tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, y similares, preferiblemente hidróxido de sodio; en donde la base está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5,0, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 3,9 equivalentes molares; en un disolvente orgánico tal como acetato de isopropilo, diclorometano, 2-metil-THF, y similares; preferiblemente acetato de isopropilo; preferiblemente a temperatura ambiente; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X-S).

50 La presente descripción se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (X) como se describe en más detalle en el Esquema 3, a continuación.



Esquema 3

5 Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V-S), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos, con un derivado aldehídico o cetónico seleccionado adecuadamente del grupo de sustituyentes R<sup>1</sup> deseado (más concretamente, con un aldehído o cetona seleccionado adecuadamente derivado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un derivado cetónico seleccionado adecuadamente de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), en donde el derivado aldehídico o cetónico seleccionado adecuadamente del grupo de sustituyentes R<sup>1</sup> deseado está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (V-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,05 equivalentes molares; puro o en un disolvente orgánico tal como tolueno, THF, 2-metil-THF, hexano, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a una temperatura elevada de más de aproximadamente 40°C, más preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX).

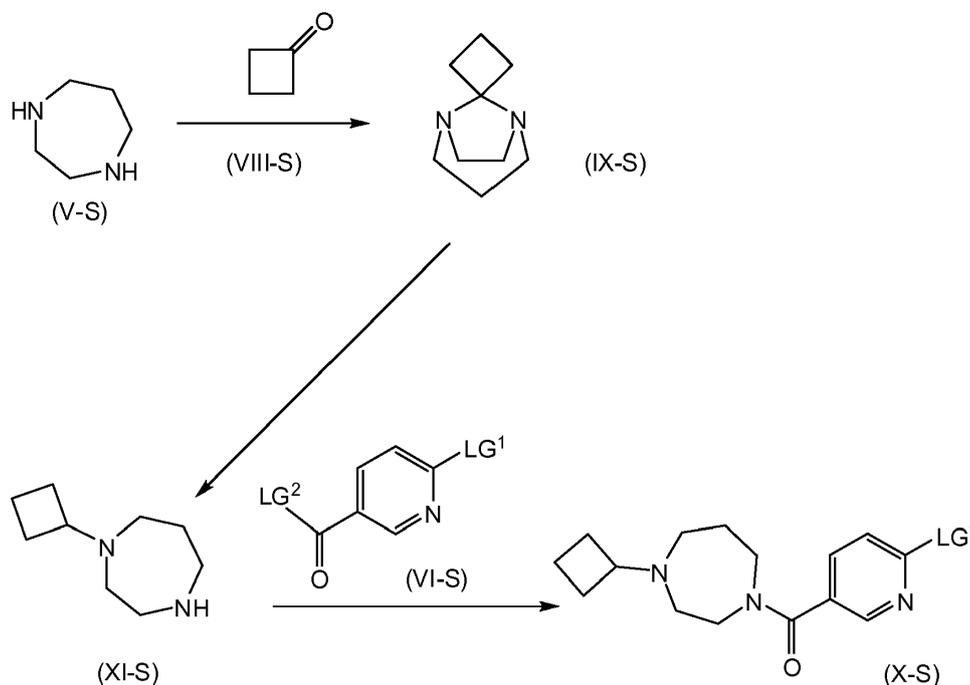
20 El compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con un agente reductor seleccionado adecuadamente, tal como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, borohidruro de litio, triacetoxiborohidruro de sodio, y similares, preferiblemente borohidruro de sodio; en donde el agente reductor está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares (con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (IX)), más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes molares; en donde el agente reductor se añade preferiblemente como una solución en agua, estabilizada con una base seleccionada adecuadamente tal como hidróxido de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,1 equivalentes; opcionalmente en presencia de un ácido tal como HCl, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, y similares, preferiblemente HCl; preferiblemente, el ácido no se reduce sustancialmente bajo las condiciones de la reacción, más preferiblemente, el ácido no se reduce en las condiciones de la reacción; en donde el ácido está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 4,0 equivalentes molares; puro, en agua o un disolvente orgánico acuoso tal como metanol, etanol, isopropanol, THF, acetonitrilo, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C, más preferiblemente a aproximadamente -5°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI).

Preferiblemente, en cuando el agente reductor es borohidruro de litio, el compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con el agente reductor en ausencia del ácido.

40 El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en donde LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, y en donde LG<sup>2</sup> es un segundo grupo eliminable tal O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-fenilo, -O-bencilo, cloro, flúor, bromo, y similares, preferiblemente cloro; donde preferiblemente, LG<sup>2</sup> es más reactivo que LG<sup>1</sup> en las

- condiciones de reacción; y en donde el compuesto de fórmula (VI) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,05 equivalentes molares;
- 5 en un disolvente orgánico tal como MTBE, tolueno, THF, 2-metil-THF, y similares, preferiblemente tolueno o 2-metil-THF; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 35°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X-E).
- 10 Alternativamente, el compuesto de fórmula (XI), se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en donde  $LG^1$  es un primer grupo eliminable seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, y en donde  $LG^2$  es un segundo grupo eliminable tal O-alquilo  $C_1-C_4$ , -O-fenilo, -O-bencilo, cloro, flúor, bromo, y similares, preferiblemente cloro; donde preferiblemente,  $LG^2$  es más reactivo que  $LG^1$
- 15 en las condiciones de reacción; y en donde el compuesto de fórmula (VI) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,05 equivalentes molares;
- 20 en presencia de una base seleccionada adecuadamente, preferiblemente una base inorgánica seleccionada adecuadamente tal como NaOH, KOH, LiOH, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, y similares, más preferiblemente NaOH, más preferiblemente NaOH al 30%; en donde la base está presente preferiblemente en una cantidad mayor de 1 equivalente molar (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VI)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de alrededor de 1,5 a aproximadamente 2 equivalentes molares;
- 25 en una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como MTBE, 2-metil-THF, tolueno, y similares; preferiblemente a una temperatura de menos de aproximadamente 30°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10°C a aproximadamente 15°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X).
- 30 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI) se añade en un disolvente seleccionado adecuadamente a una solución acuosa del compuesto de fórmula (XI) y la base. Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI) en MTBE se añade a una solución acuosa del compuesto de fórmula (XI) y NaOH al 30%.
- 35 Un experto en la técnica reconocerá que cuando en el compuesto de fórmula (VI)  $LG^2$  es cloro, el compuesto de fórmula (X-E) se prepara en forma de su sal de HCl correspondiente. Además, se pueden seleccionar grupos eliminables  $LG^2$  adecuados alternativos, como entendería y reconocería fácilmente un experto en la técnica, para producir el compuesto de fórmula (X-E) como las formas de sal correspondientes.
- 40 Alternativamente, el compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en donde  $LG^1$  es un primer grupo eliminable seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, y en donde  $LG^2$  es un segundo grupo eliminable tal como O-alquilo  $C_1-C_4$ , -O-fenilo, -O-bencilo, cloro, flúor, bromo, y similares, preferiblemente cloro; y en donde  $LG^2$  es preferiblemente más reactivo que  $LG^1$  en las condiciones de reacción, un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de
- 45 métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (VI) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,05 equivalentes molares;
- 50 en presencia de un agente reductor seleccionado adecuadamente, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, y similares, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio; en donde el agente reductor está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de alrededor de 1,25 equivalentes molares;
- 55 opcionalmente en presencia de un ácido orgánico, tal como TFA, ácido acético, y similares, preferiblemente ácido acético, en donde el ácido está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes molares;
- 60 en un disolvente orgánico tal como tolueno, THF, acetonitrilo, y similares, preferiblemente acetonitrilo; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 35°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X-E).
- 65 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI) se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (IX) y el agente reductor, en el disolvente orgánico.

En un ejemplo, la presente descripción se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (X-S) como se describe en más detalle en el Esquema 4, a continuación.



5

Esquema 4

Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (V-S), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos, con un compuesto de fórmula (VIII-S) (un derivado cetónico seleccionado adecuadamente del grupo de sustituyentes R<sup>1</sup> deseado), en donde el compuesto de fórmula (VIII-S) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (V-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,05 equivalentes molares; puro o en un disolvente orgánico tal como tolueno, THF, 2-metil-THF, hexano, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a una temperatura elevada de más de aproximadamente 40°C, más preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (IX-S).

El compuesto de fórmula (IX-S) se hace reaccionar con un agente reductor seleccionado adecuadamente, tal como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, borohidruro de litio, triacetoxiborohidruro de sodio, y similares, preferiblemente borohidruro de sodio; en donde el agente reductor está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares (con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula (IX-S)), más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes molares; en donde el agente reductor se añade preferiblemente como una solución en agua, estabilizada con una base seleccionada adecuadamente, tal como hidróxido de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,1 equivalentes; opcionalmente en presencia de un ácido tal como HCl, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, y similares, preferiblemente HCl; preferiblemente, el ácido no se reduce sustancialmente en las condiciones de la reacción, más preferiblemente, el ácido no se reduce en las condiciones de la reacción; en donde el ácido está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 4,0 equivalentes molares; puro, en agua o un disolvente orgánico acuoso tal como metanol, etanol, IPA, THF, acetonitrilo, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -10°C a aproximadamente 0°C, más preferiblemente a aproximadamente -5°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XI-S).

40

Preferiblemente, cuando el agente reductor es borohidruro de litio, el compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con el agente reductor en ausencia del ácido.

El compuesto de fórmula (XI-S) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI-S),

en donde LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, y en donde LG<sup>2</sup> es un segundo grupo eliminable tal como O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-fenilo, -O-bencilo, cloro, flúor, bromo, y similares, preferiblemente cloro; donde preferiblemente, LG<sup>2</sup> es más reactivo que LG<sup>1</sup> en las condiciones de reacción; y en donde el compuesto de fórmula (VI-S) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,05 equivalentes molares; en un disolvente orgánico tal como MTBE, tolueno, THF, 2-metil-THF, y similares, preferiblemente tolueno o 2-metil-THF; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 35°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XS).

Un experto en la técnica reconocerá que cuando en el compuesto de fórmula (VI-S) LG<sup>2</sup> es cloro, el compuesto de fórmula (XS) se prepara en forma de su sal de HCl correspondiente. Adicionalmente, se pueden seleccionar grupos eliminables LG<sup>2</sup> adecuados alternativos, como entendería y reconocería fácilmente un experto en la técnica, para producir el compuesto de fórmula (X-E) como las formas de sal correspondientes.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (XI-S), se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI-S), en donde LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, y en donde LG<sup>2</sup> es un segundo grupo eliminable tal como O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-fenilo, -O-bencilo, cloro, flúor, bromo, y similares, preferiblemente cloro; donde preferiblemente, LG<sup>2</sup> es más reactivo que LG<sup>1</sup> en las condiciones de reacción; y en donde el compuesto de fórmula (VI-S) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,05 equivalentes molares;

en presencia de una base seleccionada adecuadamente, preferiblemente una base inorgánica seleccionada adecuadamente tal como NaOH, KOH, LiOH, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, y similares, más preferiblemente NaOH, más preferiblemente NaOH al 30%; en donde la base está presente preferiblemente en una cantidad mayor de 1 equivalente molar (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (VI-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 2,5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de alrededor de 1,5 a aproximadamente 2 equivalentes molares;

en una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como MTBE, 2-metil-THF, tolueno, y similares; preferiblemente a una temperatura de menos de aproximadamente 30°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10°C a aproximadamente 15°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (XS).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI-S) en un disolvente seleccionado adecuadamente se añade a una solución acuosa del compuesto de fórmula (XI-S) y la base. Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI-S) en MTBE se añade a una solución acuosa del compuesto de fórmula (XI-S) y NaOH al 30%.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (IX-S) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI-S), en donde LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable seleccionado adecuadamente tal como cloro, bromo, flúor, y similares, preferiblemente cloro, y en donde LG<sup>2</sup> es un segundo grupo eliminable tal como O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-fenilo, -O-bencilo, cloro, flúor, bromo, y similares, preferiblemente cloro; y en donde LG<sup>2</sup> es preferiblemente más reactivo que LG<sup>1</sup> en las condiciones de reacción, un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (VI-S) está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente aproximadamente 1,05 equivalentes molares;

en presencia de un agente reductor seleccionado adecuadamente, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, y similares, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio; en donde el agente reductor está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,25 equivalentes molares;

opcionalmente en presencia de un ácido orgánico, tal como TFA, ácido acético, y similares, preferiblemente ácido acético; en donde el ácido está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (IX-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,0 equivalentes molares;

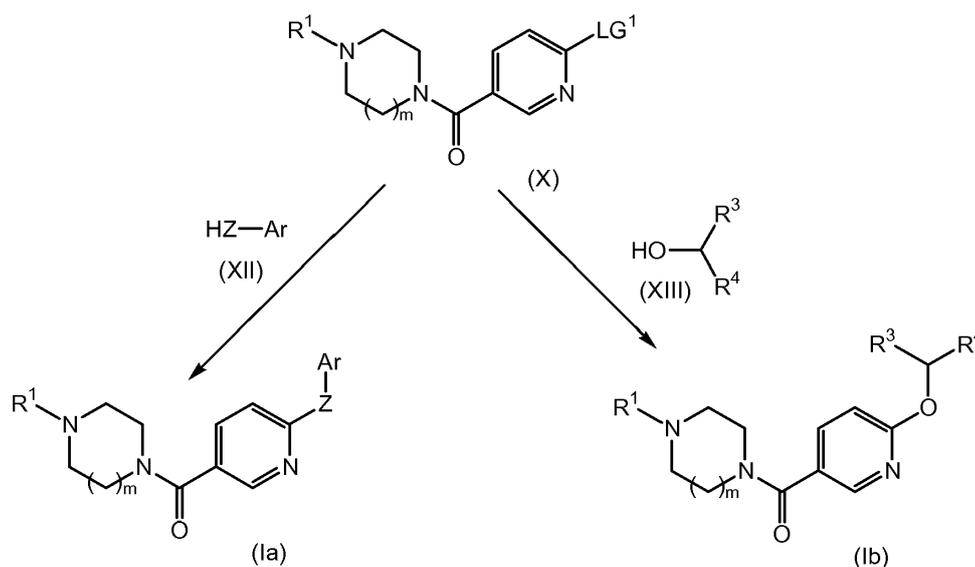
en un disolvente orgánico tal como tolueno, THF, acetonitrilo, y similares, preferiblemente acetonitrilo; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 50°C, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a

aproximadamente 35°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (X-S).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (VI-S) se añade a una mezcla del compuesto de fórmula (IX-S) y el agente reductor, en el disolvente orgánico.

5 Preferiblemente, en donde el compuesto de fórmula (X-S) se prepara en forma de una base libre, el compuesto de fórmula (X-S) se puede hacer reaccionar, por ejemplo, con HCl anhidro (o gas HCl), en donde el HCl anhidro se disuelve en un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como 2-propanol, éter dietílico, y similares, preferiblemente 2-propanol, para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (XS), en forma de su sal de HCl correspondiente, preferiblemente en forma de un sólido.

La presente descripción se refiere adicionalmente a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se describe con más detalle en el Esquema 5, a continuación.



15 Esquema 5

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X) o su sal farmacéuticamente aceptable correspondiente, preparados como se describe por ejemplo en la presente memoria, se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (XII) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares;

25 en presencia de una primera base inorgánica seleccionada adecuadamente, tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, y similares, preferiblemente carbonato de cesio; en donde la base inorgánica está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X), más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2,0 equivalentes molares;

30 en un disolvente orgánico tal como DMA, DMF, NMP, acetonitrilo, y similares, preferiblemente DMA; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 75°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 90°C a aproximadamente 125°C; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ia).

35 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar adicionalmente con un ácido seleccionado adecuadamente, tal como HCl; en un disolvente orgánico tal como IPA; para producir la sal de adición de ácido correspondiente del compuesto de fórmula (Ia).

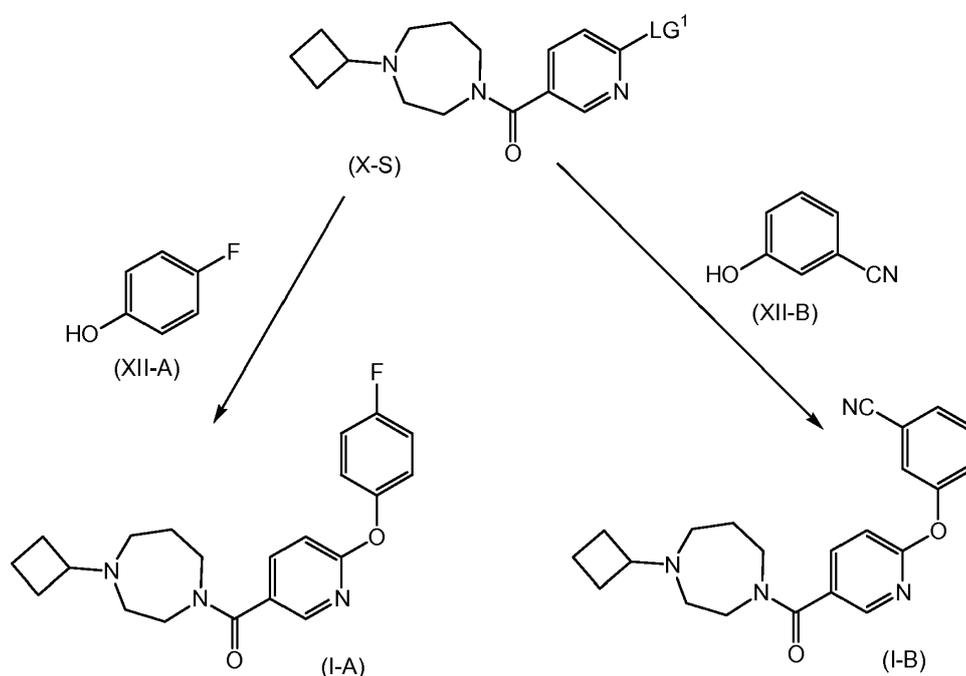
40 Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), preparado como se describe por ejemplo en la presente memoria, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (XIII) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X)), más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,2 equivalentes molares;

45 en presencia de una segunda base inorgánica seleccionada adecuadamente, tal como KOH, KO-*t*-Bu, NaOH, NaO-*t*-

Bu, y similares, preferiblemente KOH; en donde la base inorgánica está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 1,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 3,3 equivalentes molares; opcionalmente en presencia de un aditivo seleccionado adecuadamente tal como un éter corona seleccionado adecuadamente, tal como 18-corona-6, o un aditivo seleccionado adecuadamente tal como diglima, y similares; en donde el aditivo está presente preferiblemente en una cantidad catalítica; en un disolvente orgánico tal como tolueno, THF, 2-metil-THF, y similares, preferiblemente tolueno; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 60°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo; para producir el correspondiente compuesto de fórmula (Ib).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (Ib) se hace reaccionar adicionalmente con un ácido seleccionado adecuadamente, tal como HCl; en un disolvente orgánico tal como IPA; para producir la sal de adición de ácido correspondiente del compuesto de fórmula (Ib).

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación del compuesto (I-A) y el compuesto (I-B), como se describe en más detalle en el Esquema 6, a continuación.



Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X-S) o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo correspondiente, preferiblemente la sal de HCl correspondiente del compuesto de fórmula (X-S), preparado como se describe por ejemplo en la presente memoria, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XII-A), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (XII-A) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares; en presencia de una primera base inorgánica seleccionada adecuadamente, tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, y similares, preferiblemente carbonato de cesio; en donde la base inorgánica está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X-S)), más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2,0 equivalentes molares; en un disolvente orgánico tal como DMA, DMF, NMP, acetonitrilo, y similares, preferiblemente DMA o DMF; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 75°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 90°C a aproximadamente 125°C; para producir el correspondiente compuesto (I-A).

Preferiblemente el compuesto (I-A) se hace reaccionar adicionalmente con un ácido seleccionado adecuadamente, tal como HCl; en un disolvente orgánico tal como IPA; para producir la sal correspondiente del compuesto (I-A).

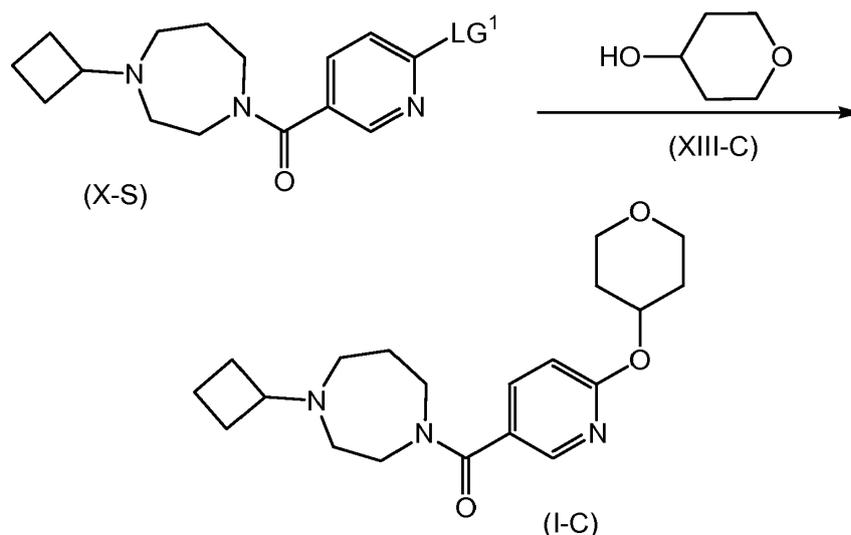
Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X-S), preparado como se describe por ejemplo en la presente memoria, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XII-B), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (XII-B) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares;

en presencia de una primera base inorgánica seleccionada adecuadamente, tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, y similares, preferiblemente carbonato de cesio; en donde la base inorgánica está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X-S)), más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2,5 equivalentes molares;

en un disolvente orgánico tal como DMA, DMF, NMP, acetonitrilo, y similares, o mezcla de los mismos, preferiblemente DMA o una mezcla de DMA y acetonitrilo; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 75°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 90°C a aproximadamente 125°C; para producir el correspondiente compuesto (I-B).

Preferiblemente el compuesto (I-B) se hace reaccionar adicionalmente con un ácido seleccionado adecuadamente, tal como HCl; en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos, tales como IPA o una mezcla de IPA y de la metiletilcetona; para producir la correspondiente sal del compuesto (I-B).

En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación del compuesto (I-C), como se describe en más detalle en el Esquema 7, a continuación.



Esquema 7

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X-S), preparado como se describe en la presente memoria, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIII-C), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (XIII-C) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, más preferiblemente, en una cantidad de equivalentes de aproximadamente 1,2 molar;

en presencia de una segunda base inorgánica seleccionada adecuadamente, tal como KOH, KO-*t*-Bu, NaOH, NaO-*t*-Bu, y similares, preferiblemente KOH; en donde la base inorgánica está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 1,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X-S)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes molares, más preferiblemente, en una cantidad de aproximadamente 3,3 equivalentes molares;

opcionalmente en presencia de un aditivo seleccionado adecuadamente tal como un éter corona seleccionado adecuadamente, tal como 18-corona-6, o un aditivo seleccionado adecuadamente tal como diglima, y similares; en donde el aditivo está presente preferiblemente en una cantidad catalítica;

en un disolvente orgánico tal como tolueno, THF, 2-metil-THF, y similares, o una mezcla de disolvente orgánico y agua, preferiblemente tolueno; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 60°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo; para producir el correspondiente compuesto (I-C).

Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X-S), presente en forma de su sal correspondiente farmacéuticamente aceptable, preferiblemente en forma de su sal de HCl correspondiente, preparada como se describe por ejemplo en la presente memoria, se hace reaccionar con una primera base inorgánica seleccionada adecuadamente, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, y, preferiblemente carbonato de sodio; en donde la base está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X-S)), más preferiblemente, en una cantidad de aproximadamente 1,5 equivalentes molares; para liberar la libre base del compuesto de fórmula (X-S)); en donde la sal resultante se elimina preferiblemente de la mezcla bifásica resultante en la capa acuosa; la base libre liberada del compuesto de fórmula (X-S) se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (XIII-C), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de métodos conocidos; en donde el compuesto de fórmula (XIII-C) está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (X-S)), más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1,2 equivalentes molares; en presencia de una segunda base inorgánica seleccionada adecuadamente, tal como KOH, KO-*t*-Bu, NaOH, NaO-*t*-Bu, y similares, preferiblemente KOH; en donde la base inorgánica está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo de 1,0 a aproximadamente 5,0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (XS)), más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0 equivalentes molares, más preferiblemente, en una cantidad de aproximadamente 3,3 equivalentes; opcionalmente en presencia de un aditivo seleccionado adecuadamente tal como un éter corona seleccionado adecuadamente, tal como 18-corona-6 (también conocido como 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano), o un aditivo seleccionado adecuadamente tal como diglima (también conocido como bis(2-metoxietil)eter), y similares; en donde el aditivo está presente preferiblemente en una cantidad catalítica; en un disolvente orgánico tal como tolueno, THF, 2-metil-THF, y similares, o una mezcla de disolvente orgánico y agua, preferiblemente tolueno; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 60°C a aproximadamente la temperatura de reflujo, más preferiblemente a aproximadamente la temperatura de reflujo; para producir el correspondiente compuesto (I-C).

Preferiblemente el compuesto (I-C) se hace reaccionar adicionalmente con un ácido seleccionado adecuadamente tal como HCl anhidro; en un disolvente orgánico tal como IPA, y similares; para producir la sal correspondiente del compuesto (I-C).

La presente descripción se refiere adicionalmente a dos sales de HCl cristalinas novedosas del compuesto (I-B), más concretamente FORMA I y la FORMA II. Un espectro de difracción de rayos X (XRD) de polvo representativo de la sal de HCl cristalina de la FORMA I del compuesto (I-B) se muestra en la Figura 1, Un espectro de difracción de rayos X (XRD) de polvo representativo de la sal de HCl cristalina de la FORMA II del compuesto (I-B) se muestra en la Figura 2. La presente invención se refiere adicionalmente a una sal de HCl cristalina novedosa del compuesto (I-C). Un espectro de XRD de polvo representativo de la sal de HCl cristalina del compuesto (I-C) se muestra en la Figura 3,

El espectro de XRD de polvo de una muestra representativa de la sal de HCl cristalina de la FORMA I del compuesto (I-B) y una muestra representativa de la sal de HCl cristalina del compuesto (I-C) se midió utilizando un sistema difractométrico XPERT-PRO. La muestra se volvió a cargar en un soporte de rayos X convencional, a 25°C. La muestra se exploró de 4 a 41°2θ con un paso angular de 0,0170°2θ y un tiempo de paso de 17,44 segundos. La tensión del aparato y los parámetros actuales fueron de 45 kV y 40 mA.

El espectro de XRD de polvo de una muestra representativa de la sal de HCl cristalina de la FORMA II del compuesto (I-B) se midió utilizando un sistema difractométrico de polvo controlado por ordenador (APD2000 de G. N. R. s. r. l.). La muestra se volvió a cargar en un soporte de rayos X del intercambiador automático de muestras, a 25°C. La muestra se exploró de 3 a 40°2θ con un paso angular de 0,01°2θ y un tiempo de paso de 5 segundos. La tensión del aparato y los parámetros actuales fueron de 40 kV y 30 mA.

La sal de HCl cristalina de la FORMA I del compuesto (I-B), se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos que se enumeran en la Tabla 1, a continuación.

**Tabla 1: Picos de XRD de Polvo, Sal de HCl del Compuesto (I-B), FORMA I**

Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad Relativa (%)
9,95	8,89	55
10,98	8,06	10
12,64	7,00	58
16,06	5,52	100

Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad Relativa (%)
16,78	5,29	87
17,83	4,98	100
18,68	4,75	41
19,13	4,64	50
19,89	4,47	46
20,97	4,24	97
22,01	4,04	14
23,00	3,87	32
23,60	3,77	17
24,38	3,65	17
25,34	3,51	48
25,99	3,43	53
26,72	3,34	28
27,71	3,22	35
28,36	3,15	15
31,90	2,81	18
32,42	2,76	16

Preferiblemente, la sal de HCl cristalina del compuesto (I-B), FORMA I se caracteriza por su patrón de XRD de polvo, que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor de o igual a aproximadamente 20%, que se enumeran en la Tabla 2 a continuación.

5

**Tabla 2: Picos de XRD de Polvo, Sal de HCl del Compuesto (I-B), FORMA I**

Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad Relativa (%)
9,95	8,89	55
12,64	7,00	58
16,06	5,52	100
16,78	5,29	87
17,83	4,98	100
18,68	4,75	41
19,13	4,64	50
19,89	4,47	46
20,97	4,24	97
23,00	3,87	32
25,34	3,51	48
25,99	3,43	53
26,72	3,34	28
27,71	3,22	35

Más preferiblemente, la sal de HCl cristalina del compuesto (I-B), FORMA I se caracteriza por su patrón de XRD de polvo, que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor de o igual a aproximadamente 25%, más preferiblemente mayor de o igual a aproximadamente 50%.

10

La sal de HCl cristalina de la FORMA II del compuesto (I-B), se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos que se enumeran en la Tabla 3, a continuación.

**Tabla 3: Picos de XRD de Polvo, Sal de HCl del Compuesto (I-B), FORMA II**

Posición [ $^{\circ}2\theta$ ]	Espaciado d [Å]	Intensidad Relativa (%)
5,32	16,60	13
7,29	12,12	55
10,79	8,19	20
11,90	7,43	48
14,75	6,00	13
15,79	5,61	72
15,92	5,56	88
16,29	5,44	45
16,72	5,30	22
17,04	5,20	46
17,22	5,15	33
18,17	4,88	76
18,79	4,72	12
19,15	4,63	15
19,53	4,54	26
19,98	4,44	15
20,75	4,28	57
21,32	4,16	86
21,82	4,07	24
22,42	3,96	100
23,42	3,80	16
24,05	3,70	39
24,49	3,63	40
24,78	3,59	27
25,01	3,56	34
25,9	3,44	67
26,58	3,35	53
27,42	3,25	27
27,83	3,20	21
28,78	3,10	26
29,00	3,08	18
30,08	2,97	20
30,87	2,89	12
31,94	2,80	14
33,03	2,71	16
33,58	2,67	13
34,19	2,62	16

5 Preferiblemente, la sal de HCl cristalina del compuesto (I-B), FORMA II se caracteriza por su patrón de XRD de polvo, que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor de o igual a aproximadamente 25%, que se enumeran en la Tabla 4 a continuación.

**Tabla 4: Picos de XRD de Polvo, Sal de HCl del Compuesto (I-B), FORMA II**

Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad Relativa (%)
7,29	12,12	55
11,90	7,43	48
15,79	5,61	72
15,92	5,56	88
16,29	5,44	45
17,04	5,20	46
17,22	5,15	33
18,17	4,88	76
19,53	4,54	26
20,75	4,28	57
21,32	4,16	86
22,42	3,96	100
24,05	3,70	39
24,49	3,63	40
24,78	3,59	27
25,01	3,56	34
25,90	3,44	67
26,58	3,35	53
27,42	3,25	27
28,78	3,10	26

5 Más preferiblemente, la sal de HCl cristalina del compuesto (I-B), FORMA II se caracteriza por su patrón de XRD de polvo, que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor de o igual a aproximadamente 50%.

La sal de HCl cristalina del compuesto (I-C), se puede caracterizar por su patrón de difracción de rayos X, que comprende los picos que se enumeran en la Tabla 5, a continuación.

10

**Tabla 5: Picos XRD de Polvo, Sal de HCl del Compuesto (Ic)**

Posición [°2θ]	Espaciado d [Å]	Intensidad Relativa (%)
8,13	10,87	59
14,76	6,00	24
15,66	5,66	27
16,28	5,44	55
17,71	5,01	100
18,06	4,91	56
19,20	4,62	39
19,62	4,52	36
20,57	4,32	12
21,27	4,18	12
21,88	4,06	30
23,35	3,81	70
24,40	3,65	42

Posición [°2 $\theta$ ]	Espaciado d [Å]	Intensidad Relativa (%)
24,67	3,61	58
26,36	3,38	28
29,46	3,03	25
31,60	2,83	23
32,54	2,75	17

Preferiblemente, la sal de HCl cristalina del compuesto (I-C) se caracteriza por su patrón de XRD de polvo, que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor de o igual a aproximadamente 20%, que se enumeran en la Tabla 6 a continuación.

5

**Tabla 6: Picos de XRD de Polvo, Sal de HCl del Compuesto (Ic)**

Posición [°2 $\theta$ ]	espaciado d [Å]	Intensidad Relativa (%)
8,13	10,87	59
14,76	6,00	24
15,66	5,66	27
16,28	5,44	55
17,71	5,01	100
18,06	4,91	56
19,20	4,62	39
19,62	4,52	36
21,88	4,06	30
23,35	3,81	70
24,40	3,65	42
24,67	3,61	58
26,36	3,38	28
29,46	3,03	25
31,60	2,83	23

Más preferiblemente, la sal de HCl cristalina del compuesto (I-C) se caracteriza por su patrón de XRD de polvo, que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a aproximadamente 25%, más preferiblemente mayor que o igual a aproximadamente 50%.

10

La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos preparados de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria como ingrediente activo se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o los compuestos con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (p. ej., oral, parenteral). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también se pueden recubrir con sustancias tales como azúcares o se pueden recubrir de forma entérica para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el portador generalmente consistirá en agua estéril y se pueden agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. También se puede preparar suspensiones o soluciones inyectables utilizando portadores acuosos junto con los aditivos apropiados.

15

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo se mezclan íntimamente con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, cuyo portador puede adoptar una amplia variedad de formas

20

30

dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, p. ej., oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas oblongas, cápsulas de gel y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o con recubrimiento entérico mediante técnicas convencionales. Para las parenterales, el portador usualmente comprenderá agua estéril, entre otros ingredientes, por ejemplo, se puede incluir para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación, p. ej., comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para suministrar una dosis eficaz como se describe anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación unitaria, p. ej., comprimido, cápsula, polvo, inyectable, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,001-1,000 mg o cualquier intervalo dentro del mismo, y se pueden administrar a una dosis de aproximadamente 0,01-100 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,01-50 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente de aproximadamente 0,01-10 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente de aproximadamente 0,05-1 mg/kg/día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Sin embargo, las dosificaciones pueden variar dependiendo del requerimiento de los pacientes, la gravedad de la afección que se esté tratando y el compuesto que se esté empleando. Se puede emplear el uso de una administración diaria o una dosificación post-periódica.

Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles medidos o pulverizaciones líquidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectables o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, p. ej. ingredientes convencionales para comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p. ej. agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición, de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide a continuación en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contiene de 0,001 a aproximadamente 1000 mg, o cualquier intervalo dentro del mismo, por ejemplo a 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, o cualquier cantidad dentro del mismo, del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición se pueden recubrir o combinar de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede utilizar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El método de tratamiento descrito en la presente invención también se puede llevar a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se define en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,001 mg y 1000 mg del compuesto, o cualquier intervalo dentro del mismo; preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 10 mg del compuesto, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 1 mg del compuesto, o cualquier intervalo dentro del mismo, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a

aproximadamente 0,05 mg, o cualquier intervalo del mismo, y se puede constituir en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, entre otros, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, cápsulas oblongas, cápsulas (cada una con formulaciones de liberación inmediata, liberación programada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

5  
10  
15  
Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrada en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

20  
25  
Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente farmacéutico activo se puede combinar con un portador inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, aglutinantes adecuados; también se pueden incorporar lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

30  
35  
El líquido se forma en agentes suspensores o dispersantes adecuadamente aromatizados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

40  
45  
Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo se mezcla íntimamente con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, cuyo portador puede adoptar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (p. ej., oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

50  
55  
Los métodos para formular composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones, tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, segunda edición, revisada y ampliada, volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1-2, editado por Aves et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

60  
65  
Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones moduladas por el receptor H3 de histamina.

La dosificación diaria de los productos puede variar a lo largo de un amplio rango de 0,001 a 1.000 mg por humano adulto por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de Ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se vaya a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier intervalo dentro del mismo. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día.

Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosis óptimas que se deben administrar, y variarán con el compuesto concreto utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente en particular que se esté tratando, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Un experto en la materia reconocerá que, las pruebas tanto *in vivo* como *in vitro* que utilizan modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno dado.

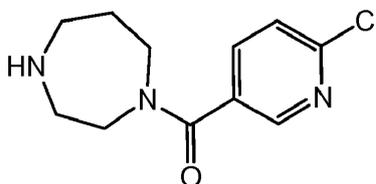
5 Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que las pruebas clínicas en seres humanos que incluyen las primeras pruebas en seres humanos de intervalo de dosis y de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un trastorno dado, se pueden completar de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínica y médica

10 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no se pretende y no se debe considerar que limiten de ninguna manera a la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación. Los ejemplos con \* son ejemplos de referencia.

15 En los ejemplos que siguen, se menciona que algunos productos de síntesis han sido aislados como un residuo. Un experto normal en la técnica entenderá que el término "**residuo**" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, una jarabe, y similares.

Ejemplo 1\*

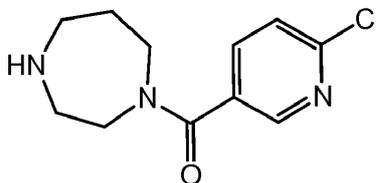
20 (6-Cloro-piridin-3-il)-[1,4]diazepan-1-il-metanona



25 Una solución de homopiperazina (385,62 g, 3,85 moles) en THF (3,9 L) se enfrió a una temperatura interna de 0°C y se añadió 6-cloronicotinato de etilo (285,82 g, 1,54 moles) en THF (0,57 L) a lo largo de 5 min. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió *n*-hexil litio (2,3 M en hexano, 335 mL, 0,77 moles) a la mezcla resultante, a lo largo de 40 min. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0°C, a continuación se templó a 20°C a lo largo de 1 h. Después de 15h adicionales a 20°C, la mezcla resultante se trató con tampón NaOAc/HOAc 1M (5 L) (preparado diluyendo 47,35 g de acetato de sodio y 253,2 mL de ácido acético con agua hasta un volumen total de 5 L). Las capas resultantes se separaron y el pH de la capa acuosa se incrementó a continuación de 8,0 a 11,35 con una solución al 50% de NaOH<sub>(ac)</sub> (153 mL). La capa alcalina se extrajo con diclorometano (2 x 4 L) y los extractos orgánicos resultantes se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para producir un aceite espeso. RMN <sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ, 8,46-8,45 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H) MS (electronebulización): masa exacta calculada para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O, 239,08; m/z encontrada 240,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 2\*

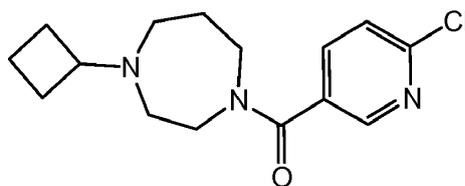
40 (6-Cloro-piridin-3-il)-[1,4]diazepan-1-il-metanona



45 Una solución de homopiperazina (12,5 g, 125 mmoles) y 6-cloronicotinato de etilo (9,28 g, 50 mmoles) en THF (150 mL) se enfrió a 0°C y a continuación se añadió LiOEt (1 M en THF, 50 mL, 50 mmoles) a lo largo de 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h, a continuación se templó a 20°C y se mantuvo a esta temperatura durante 17 h. La mezcla resultante se trató a continuación con 162 mL de una solución acuosa que contenía 1,53 g de NaOAc y 8,2 mL de ácido acético. Las capas resultantes se separaron y la capa orgánica se diluyó con hexano (50 mL) y se extrajo de nuevo con la misma solución acuosa que se utilizó anteriormente. El pH de la solución acuosa se incrementó a continuación a 10 a través de la adición de NaOH<sub>(ac)</sub> al 50% (15 mL). Después de la extracción con diclorometano (3 x 250 mL) los extractos orgánicos combinados se secaron sobre de sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un aceite.

Ejemplo 3\*

55 (6-Cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



5 A una solución de (6-cloro-piridin-3-il)-[1,4]diazepan-1-il-metanona (255,1 g, 1,06 moles) en dicloroetano (3,0 L) se le añadió ciclobutanona (108,1 mL, 1,45 moles). Después de un período de maduración de 1 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (308,2 g, 1,45 moles) en cuatro porciones iguales a lo largo de 1,5 h. La mezcla resultante se dejó agitando durante 20 h, a continuación se sofocó con 2,5 L de una solución acuosa que contenía NaOH (141,3 g, 3,53 moles). Después de agitar durante 30 minutos, las capas se separaron y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite.

10 Ejemplo 4\*

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

15 El aceite preparado como en Ejemplo 4 anterior a través de la formación de la sal tartrato correspondiente de la siguiente manera.

20 Al aceite de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepam-1-il)-metanona (realmente deseado 311,5 g, 1,06 moles) en etanol (3,0 L) se le añadió ácido L-tartárico (167,05 g, 1,11 moles). La suspensión heterogénea resultante se templó a 80°C a lo largo de 45 minutos y se mantuvo durante 1h. La mezcla resultante se enfrió a continuación a 20°C a lo largo de 3 h y se agitó a 20°C durante 1 h. Los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con etanol (1L). La sustancia resultante se secó a vacío a 43°C para producir un sólido de color blanquecino, la sal de ácido tartárico correspondiente o (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepam-1-il)-metanona.

25 Una porción de la sal tartrato se hizo reaccionar a continuación para producir la base libre de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepam-1-il)-metanona de la siguiente manera.

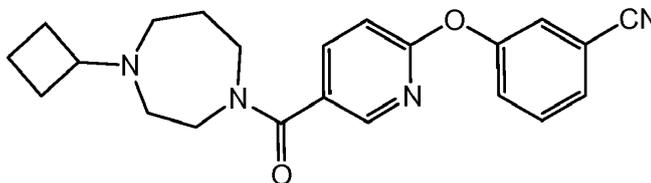
30 Una mezcla de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona•ácido L-tartárico (172 g, 386,9 mmoles), *i*PrOAc (1,5 L), y NaOH<sub>(ac)</sub> 1 N (1,5 L) se mezcló exhaustivamente y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con *i*PrOAc adicional (1,5 L) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre de sulfato de magnesio. Después de la filtración y la concentración, se obtuvo (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepam-1-il)-metanona en forma de un aceite de color amarillo.

35 RMN H<sup>1</sup>: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ, 8,46-8,45 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,75-1,70 (M, 1H)

MS (electronebulización): masa exacta calculada para C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O, 239,08; m/z encontrada 240,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 5\*

40 3-[5-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo



45 A una solución de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona (101,0 g, 343,8 mmoles) en dimetilacetamida (1,1 L) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (224 g, 687,6 mmoles) y *m*-cianofenol (81,9 g, 687,6 mmoles). La mezcla resultante se templó a 125°C y se agitó durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró y se añadió ácido acético (1,5 L) al producto filtrado. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir un residuo de color pardo que se recogió en MTBE (1,5 L) y NaOH<sub>(ac)</sub> 1N (1,5 L). Las capas resultantes se mezclaron exhaustivamente y a continuación se separaron. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo.

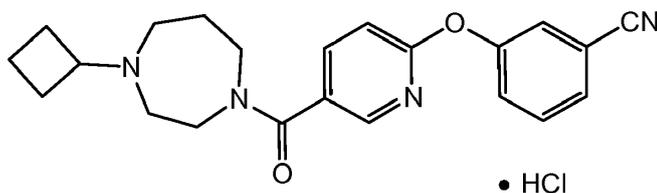
50 RMN H<sup>1</sup>: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ, 8,22 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,55-7,37 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,98-2,8 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,55-2,35 (m, 3H), 2,15-1,53 (m, 8H)

MS (electronebulización): masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 376,19; m/z encontrada 377,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 6\*

55

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

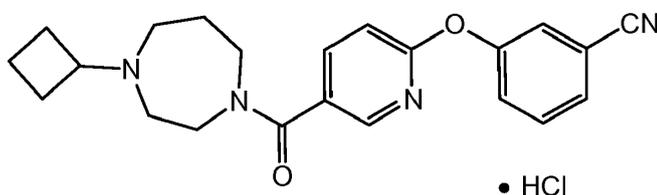


5 Una suspensión de 3-[5-(4-ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo (10,4 g, 27,6 mmoles) en isopropanol (80 mL) se templó a 50°C. A la solución resultante se le añadió HCl anhidro (5,54 mL, 5 M HCl en IPA, 27,7 mmoles). La mezcla resultante se enfrió a 20°C a lo largo de 1 h, y a continuación se mantuvo a 20°C durante 20 h. La suspensión resultante se filtró, se lavó con isopropanol, y se secó a 50°C en un horno de vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino.

10

Ejemplo 7\*

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



15

Una solución de 3-[5-(4-ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo (114 g, 302,8 mmoles) en IPA (900 mL) se templó a 40°C. A la solución resultante se le añadió HCl anhidro (solución 5-6 M en IPA, 60,6 mL, 302,8 mmoles). Después de la adición de cristales de siembra (que se pueden preparar por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 6 anterior), la mezcla resultante se enfrió a 35°C y se mantuvo durante dos horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con IPA (220 mL), y el residuo aislado se secó a 50°C para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino.

20

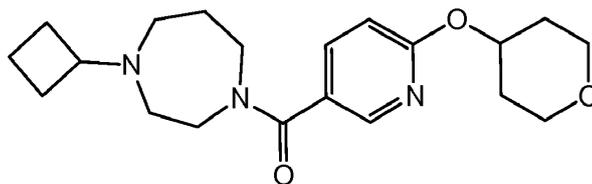
RMN <sup>1</sup>H: (400MHz, DMSO) δ, 11,45 (s ancho, 1H), 8,29 (s ancho, 1H), 8,01 (d ancho, J = 7,8 Hz, 1H), 7,82-7,5 (m, 4H), 7,2 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,8-3,3 (m, 6H), 3,1-2,8 (m, 2H), 2,49-2,25 (m, 3H), 2,25-1,9 (m, 3H), 1,8-1,55 (m, 2H)

25

Ejemplo 8\*

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona

30



A una solución de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona (32,7 g, 111,3 mmoles) en tolueno (470 mL) se le añadió tetrahidropiran-4-ol (13,6 g, 133,6 mmoles), 18-corona-6 (1,47 g, 5,565 mmoles), y a continuación KOH (sólido pulverizado, 20,6 g, 367,3 mmoles). La mezcla heterogénea resultante se templó a 110°C y se agitó durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (470 mL) y las capas resultantes se mezclaron exhaustivamente y a continuación se separaron. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

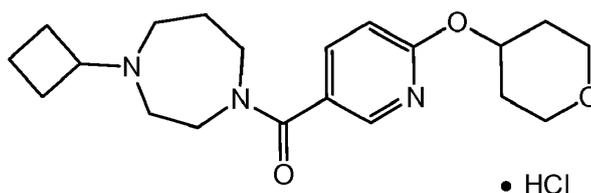
35

RMN <sup>1</sup>H: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ, 8,21 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 5,31-5,21 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,61 (ddd, J = 11,9, 9,1, 2,9 Hz, 2H), 3,57-3,49 (m, 2H), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 3H), 2,11-1,91 (m, 5H), 1,90-1,73 (m, 5H), 1,71-1,56 (m, 2H)  
MS (electronebulización): masa exacta calculada para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 359,22; m/z encontrada 360,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

45 Ejemplo 9\*

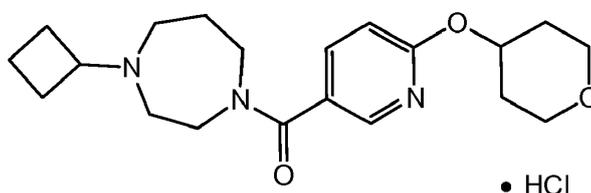
(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona•HCl



5 A una solución de (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona (200 mg, 0,56 mmoles) en isopropanol (1,5 mL) se le añadió HCl anhidro (112  $\mu$ L, HCl 5 M en IPA, 0,56 mmoles). La suspensión resultante se templó a 80°C y a continuación se enfrió a 45°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar adicionalmente a temperatura ambiente, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco.

10 Ejemplo 10\*

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona•HCl



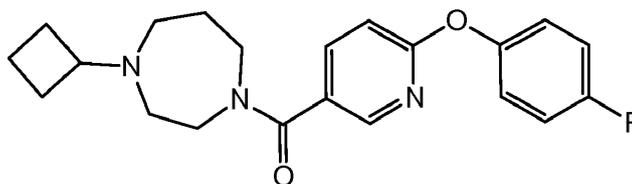
15 A una solución de (4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona (6,17 g, 17,2 mmoles) en IPA (100 mL) se le añadió HCl anhidro (5-6 M solución en IPA, 3,44 mL, 17,2 mmoles). La mezcla resultante se templó a continuación a 80°C y después se enfrió a 60°C para promover la precipitación. Se añadieron en este momento cristales de siembra (que se pueden preparar por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 9 anterior). La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con IPA (50 mL), y se secó a 50°C para producir el compuesto del título en forma de su sal de HCl correspondiente, en forma de un sólido cristalino de color blanco.

20 RMN  $H^1$ : (400MHz, DMSO)  $\delta$ , 11,46 (s ancho, 1H), 8,29 (s ancho, 1H), 7,82 (d ancho,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,18-3,22 (m, 11 H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,48-2,25 (m, 3H), 2,25-1,97 (m, 5H), 1,78-1,59 (m, 4H)

25 Análisis Elemental para  $C_{20}H_{30}ClN_3O_3$ : Calculado: C, 60,67; H, 7,64; N, 10,61; Cl, 8,95; Medido: C, 60,71; H, 7,90; N, 10,50; Cl, 8,88

Ejemplo 11\*

30 (4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona

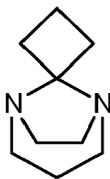


35 Una mezcla de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona (308 mg, 1,05 mmoles), carbonato de cesio (683 mg, 2,1 mmoles), 4-fluorofenol (235 mg, 2,1 mmoles), y *N,N*-dimetilacetamida (5 mL) se calentó a 110°C durante 15 h. A continuación, la mezcla resultante se enfrió, se filtró, y se diluyó con ácido acético (10 mL). La solución resultante se concentró a presión reducida y a continuación se repartió entre MTBE (10 mL) y  $NaOH_{(ac)}$  1N (10 mL). La capa orgánica se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

40 RMN  $H^1$ : (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ , 8,23 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J = 8,5, 2,4$ , 1H), 7,15-7,05 (m, 4H), 6,94 (dd,  $J = 8,4, 0,6$  Hz, 1H), 3,82-3,7 (m, 2H), 3,6-3,45 (m, 2H), 2,95-2,8 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,55-2,4 (m, 3H), 2,1-1,55 (m, 8H)

Ejemplo 12

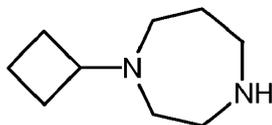
45 Homopiperazina - ciclobutilaminal



En una atmósfera de nitrógeno, se disolvió homopiperazina (también conocida como [1,4]-diazepano, 30,05 g, 0,3 mol, 1 eq) en tolueno (150 g). A la solución resultante se le añadió ciclobutanona (21,03 g, 0,3 mol, 1 eq). La mezcla resultante se calentó a  $-80$ - $87^{\circ}\text{C}$ , 1000 mbar durante 2 horas y a continuación a  $-90$ - $125^{\circ}\text{C}$ , 800 mbar durante 2 horas. El agua formada como resultado de la reacción se retiró por medio de un aparato Dean-Stark ( $-5,4$  g). A continuación, el disolvente residual se separó mediante destilación para producir un residuo, el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. El aceite se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional.

## Ejemplo 13\*

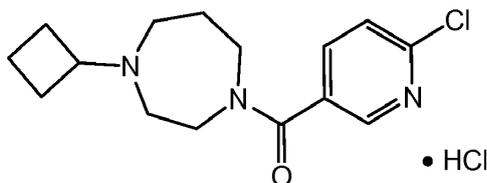
1-Ciclobutil-[1,4]diazepano



En una atmósfera de nitrógeno, se enfrió ácido clorhídrico acuoso al 32% (227,9 g, 2 moles, 4 eq) a una temperatura en el intervalo de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota homopiperazina-ciclobutilaminal preparado como en el Ejemplo 12 anterior (89,6 g, 0,5 moles), gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna de la mezcla de reacción de  $-5^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$  (aproximadamente 1-2 horas). A la mezcla resultante se le añadió a continuación una solución de borohidruro de sodio (18,9 g, 0,5 mol, 1 eq) en agua (37,5 g) estabilizado con hidróxido de sodio (6,7 g,  $\text{NaOH}_{(ac)}$  al 30%), 0,05 moles, 0,1 eq) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción de  $-2^{\circ}\text{C}$  a  $2^{\circ}\text{C}$  (aproximadamente 2-3 horas). Después de la adición, la mezcla resultante se templó a  $20$ - $25^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se neutralizó a continuación con hidróxido de sodio al 30% (273,4 g, 2,05 mol, 2,01 eq) y a continuación se extrajo con MTBE (3 X 111 g). Las capas orgánicas se combinaron, la suspensión resultante se filtró y el matraz y la torta del filtro se lavaron con MTBE (14,8 g). Cualquier disolvente residual restante se retiró para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento, que se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional.

## Ejemplo 14\*

Sal de HCl de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona

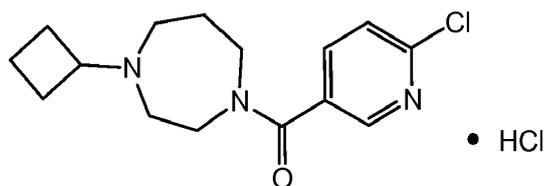


Se disolvió cloruro de ácido 6-cloronicotínico (25,0 g, 137,8 mmoles, 1 eq) en 2-metil-THF (328,0 g). A continuación se añadió una solución de 1-ciclobutil-[1,4]diazepano (preparado como en el Ejemplo 13 anterior, 24,1 g, 147,8 mmoles, 1,05 eq) en 2-metil-THF (164,0 g) a la mezcla de reacción, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a menos de  $35^{\circ}\text{C}$  (aproximadamente 45 min-1,5 horas). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se enfrió a aproximadamente  $0$ - $5^{\circ}\text{C}$  y se mantuvo a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. El compuesto del título se aisló mediante filtración, se lavó con 2-metil-THF (2 X 45,0 g), a continuación se secó a vacío a  $60^{\circ}\text{C}$ , para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

## Ejemplo 15

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

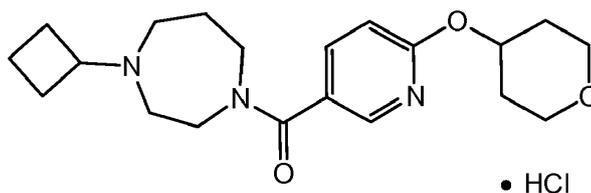
45



5 A una suspensión de triacetoxiborohidruro de sodio al 95% (4,34 g, 19,45 mmoles) en THF (30,0 g) se le añadió a solución de homopiperazina-ciclobutilaminal (2,70 g, 17,74 mmoles) en THF (5,4 g) a aproximadamente 20-25°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A la mezcla resultante se le añadió a continuación cloruro de ácido 6-cloronicotínico al 97% (3,0 g, 16,53 mmoles) en THF (12,0 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación el triacetoxiborohidruro de sodio en exceso se sofocó con agua (5,0 g). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió NaOH(ac) al 10% (16,5 g) y la mezcla se agitó durante 25 minutos. Las capas resultantes se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera (10,5 g). La capa orgánica se separó de nuevo y se filtró. A la capa orgánica se le añadió a continuación tolueno (16,2 g), parte del disolvente se separó mediante destilación a 220 mbar, 45°C. A 38°C, se añadió gota a gota HCl 6N en isopropanol, dando como resultado la formación de dos capas. Se añadió isopropanol adicional (2,6 g). El disolvente se eliminó completamente a continuación para producir un residuo en forma de espuma de color amarillento. El residuo se disolvió en etanol (12,0 g) y se añadió MTBE (50 g), lo que dio como resultado la formación de un precipitado. La mezcla resultante se calentó a 50°C, se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El compuesto del título se aisló mediante filtración, se lavó con MTBE (2 X 20 g, 1 X 10 g) y se secó a vacío a 45°C para producir un sólido de color blanco.

## Ejemplo 16

(4-Ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-piridin-3-il]-metanona•HCl



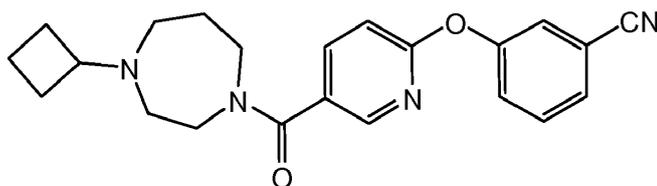
25 Se mezclaron (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona (20,0 g, 51 mmoles), carbonato de sodio (8,0 g, 75,5 mmoles), agua (72,0 g) y tolueno (100,0 g) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla bifásica resultante se separó y se retiró la capa acuosa. La capa orgánica restante se concentró a vacío para producir un aceite de color amarillo (14,97 g). Se añadieron tetrahidropiran-4-ol (6,24 g, 61,1 mmoles), hidróxido de potasio (4,75 g, 84,7 mmoles) y tolueno (200 g), la mezcla resultante se calentó a reflujo y el agua formada en la reacción se retiró con un aparato Dean-Stark. La mezcla resultante se enfrió a 20-30°C y se añadió agua (80,0 g). La mezcla resultante se agitó durante 10 min, se dejó que se separaran las capas y se retiró la capa acuosa. La capa orgánica se concentró ligeramente para eliminar cualquier traza de agua, a continuación se trató con una mezcla de HCl 6N en isopropanol (10,98 g, 61,2 mmoles) y tolueno (70 g) a 60-70°C. La suspensión resultante se mantuvo a 60°C durante 1 hora, a continuación se enfrió a 0-5°C a lo largo de aproximadamente 3 horas, a continuación se mantuvo a 0°C durante 30 min. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con tolueno (2 X 10 g) y se secó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Recristalización: El sólido de color blanco preparado anteriormente (13,5 g, 34,1 mmoles) se disolvió en isopropanol (265,0 g) a reflujo. La mezcla resultante se enfrió a 55-65°C a lo largo de aproximadamente 40 min, tiempo durante el cual se inició lentamente la cristalización. La mezcla resultante se mantuvo a 55-65°C durante 2 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. La mezcla resultante se volvió a recalentar a 45°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 2,5 horas. La suspensión resultante se enfrió a continuación a 0-5°C a lo largo de aproximadamente 1,5 horas y a continuación se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. El compuesto del título se aisló mediante filtración, se lavó con isopropanol (2 x 15 g), se secó a vacío a 75-100°C para producir un sólido de color blanco.

## Ejemplo 17

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

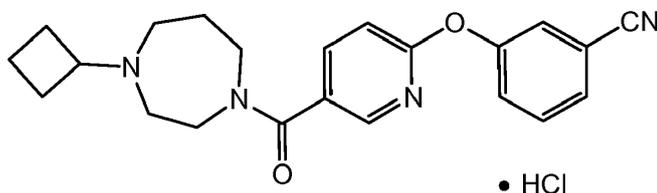
50



Un reactor se cargó con hidrocloreuro de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepam-1-il-metanona (20,0 g, 60,6 mmoles), 3-hidroxibenzonitrilo (10,8 g, 90,7 mmoles), carbonato de cesio (52,5 g, 151,6 mmoles), acetonitrilo (62,6 g) y dimetilacetamida (50,0 g). La suspensión de color amarillo resultante se calentó a reflujo (95°C) a lo largo de aproximadamente 15 min y se mantuvo a reflujo durante 65 min. A continuación el acetonitrilo se separó mediante destilación, hasta que la temperatura subió a aproximadamente 105-110°C. A continuación, la mezcla resultante se agitó a 105-110°C durante 5 horas, a continuación se enfrió a 20°C y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. A continuación, la mezcla resultante se volvió a calentar a reflujo durante otras 4 horas, 15 min, a continuación se enfrió a 65°C, las sales de cesio se eliminaron mediante filtración y la torta del filtro se lavo con acetonitrilo (20,5 g) a través del reactor. Al producto filtrado se le añadió agua (60,1 g), a continuación el acetonitrilo se eliminó mediante destilación a vacío (50-55°C, 250-70 mbar). El residuo resultante se extrajo dos veces con MTBE (65,0 g, respectivamente) a 45°C. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH(ac) 2 N (20 g) y agua (2 x 20 g) a 45°C. A continuación se separó mediante destilación aproximadamente 50% del disolvente de la capa orgánica y se añadieron algunos cristales de siembra de la forma cristalina producto deseada. La mezcla resultante se enfrió a continuación a temperatura ambiente a lo largo de aproximadamente 2,5 horas, y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. La mezcla resultante se calentó a 35°C, y se añadió ciclohexano (100,0 g) a lo largo de aproximadamente 1,5 horas. La suspensión espesa, de color ligeramente rosa resultante se mantuvo a 35°C durante 1 hora, a continuación se enfrió a 15°C a lo largo de aproximadamente 2 h, se mantuvo a 15°C durante 2 horas, se enfrió a 0°C a lo largo de aproximadamente 1 hora y se mantuvo a 0°C durante 1 hora, 10 min. El compuesto del título se aisló mediante filtración, se lavó con ciclohexano y se secó a vacío a 50°C para producir un sólido de color blanquecino.

## Ejemplo 18\*

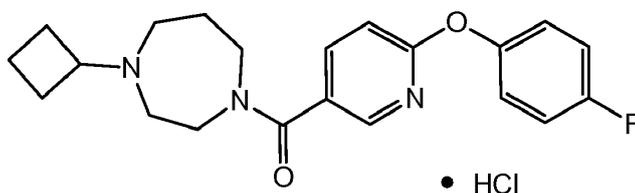
3-[5-(4-Ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo•HCl



El 3-[5-(4-ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo (preparado como se describe en el Ejemplo 17 anterior, 14,0 g, 37,2 mmoles) se disolvió en etilmetilcetona (112,0 g) e isopropanol (7,0 g) a temperatura ambiente. La solución resultante se filtró (filtración absoluta), el reactor y el filtro se lavaron con etilmetilcetona (28,0 g). La solución resultante se calentó a continuación a 55-60°C, se añadió gota a gota a lo largo de 15 min HCl ac. al 37% (2,10 g, 21,3 mmoles), y a continuación, después de 5 min., se añadieron algunos cristales de siembra (0,05 g) de la forma cristalina deseada. La mezcla resultante se mantuvo a 55-57°C durante 38 min, y a continuación se añadió gota a gota a lo largo de 30 min HCl ac. al 37% (2,10 g, 21,3 mmoles). La suspensión de color blanco resultante se mantuvo a 55-60°C durante 1 hora, 20 min, a continuación se enfrió a 25°C a lo largo de aproximadamente 3 horas y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a continuación a 0-5°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1,5 horas. El compuesto del título se aisló mediante filtración, se lavó con etilmetilcetona (2 x 28 g) y se secó a vacío a 80°C para producir un sólido cristalino de color blanco.

## Ejemplo 19

45 (4-Ciclobutil-[1,4]diazepam-1-il)-[6-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-metanona HCl

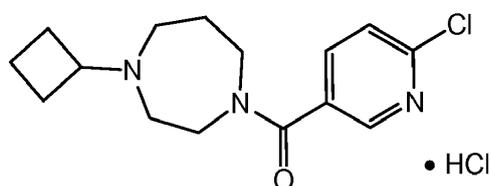


Una suspensión de hidrocloreuro de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepam-1-il-metanona (2,0 g, 5,83

mmoles), 4-fluorofenol (1,0 g, 8,92 mmoles) y carbonato de cesio (5,8 g, 17,8 mmoles) en dimetilacetamida (15,0 g) se agitó a 100-110°C. Al cabo de 4,5 horas, las sales de cesio se eliminaron mediante filtración y la torta del filtro se lavo con *t*-butilmetileter (3 x 4,0 g). Al producto filtrado se le añadió agua (15,0 g) y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a 40-45°C. Las capas resultantes se separaron, la capa acuosa se lavo dos veces con *t*-butilmetileter (12,0 g y 6,0 g, respectivamente). Las capas orgánicas se combinaron, a continuación se lavaron con NaOH<sub>ac</sub> 2 N (2,5 g) y agua (2 x 2,5 g). La capa orgánica se concentró a continuación (a ~4,5 g) y se añadió tolueno (10,0 g) al residuo resultante. A la mezcla resultante, a 45°C, se le añadió a continuación gota a gota HCl 6 N en isopropanol (1,3 g, 7,84 mmoles). Se observó que el compuesto del título precipitaba (formando al principio un aceite, comenzando la cristalización después de aproximadamente 10 min). La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 2 horas, a continuación se enfrió a 0°C a lo largo de aproximadamente 5 horas, y se mantuvo a 0°C durante 10 horas. El compuesto del título se aisló mediante filtración, se lavó con tolueno y se secó a vacío a 55°C para producir un sólido de color blanco.

## Ejemplo 20\*

Sal de HCl de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-ciclobutil-[1,4]diazepan-1-il)-metanona



Una mezcla de 1-ciclobutil-[1,4]diazepano (preparado p. ej. como en el Ejemplo 13 anterior, 20,0 g, 129,7 mmoles, 1,00 eq), agua (95,2 g) y NaOH ac. al 30% (34,6 g, 259,5 mmoles, 2,00 eq) se enfrió a 10-15°C. A la mezcla resultante se le añadió una solución de cloruro de ácido 6-cloronicotínico (24,0 g, 136,4 mmoles, 1,05 eq) en MTBE (250,0 g) a 10-15°C, a lo largo de aproximadamente 30-45 min, mientras se agitaba vigorosamente. La emulsión resultante se mantuvo a 10-20°C durante 45-60°C, antes de permitir que se separaran las capas. La capa acuosa se retiró y la capa orgánica se lavó con agua (25,0 g). Después de la eliminación de la capa acuosa, la capa orgánica se concentró mediante destilación (se separan mediante destilación 140 g de disolvente), se añadió etanol (120 g) y se separó mediante destilación disolvente adicional (170 g de disolvente). A continuación, la solución resultante se calentó a aproximadamente 50-60°C y se añadió gota a gota HCl (gas, 4,8 g, 130,2 mmoles) en etanol (9,1 g). La solución resultante se enfrió a 43-45°C y se sembraron cristales del compuesto del título. El producto cristalizó lentamente a 43-45°C cuando se agitó durante aproximadamente 4-6 h. Se añadió MTBE (60 g a lo largo de 1,5-2 h, 120 g a lo largo de 0,5-1 h), la mezcla resultante se enfrió a continuación a temperatura ambiente a lo largo de 1-2 h y se mantuvo durante 1-2 h, antes de que el compuesto del título fuera aislado mediante filtración, lavado con MTBE (2 x 40 g) y secado a vacío a 65-75°C durante 2 días, para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

## Ejemplo 21\*

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



El 3-[5-(4-ciclobutil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-piridin-2-iloxi]-benzonitrilo•HCl (preparado p. ej. como se describe en el Ejemplo 18 anterior, 5,0 g, 12,1 mmoles) se suspendió en etanol (15,0 g) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo hasta que el sólido se hubo disuelto completamente. A la solución resultante se le añadió a continuación 2-propanol (45,0 g) a 70°C. Después de agitar a 80-85°C durante 20 min, la solución ligeramente turbia se enfrió a 55°C a lo largo de 15 minutos y se añadieron cristales de siembra. La mezcla resultante se mantuvo a 55°C durante 15 min, a continuación se enfrió a 15°C a lo largo de 4h y se agitó durante la noche, dando lugar a la formación de una suspensión espesa de color blanco. Después de enfriar a 0°C y agitar durante 2 h, el compuesto del título se aisló mediante filtración, se lavó con 2-propanol (10 g) y se secó a vacío de 20 a 75°C para producir un sólido cristalino de color blanco. (como FORMA II)

## Ejemplo 22: Formulación Oral (Ejemplo Profético)

Como realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg de un compuesto preparado como en el

Ejemplo 20 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para cargar una cápsula de gel de tamaño O.

Ejemplo 23: Formulación Oral (Ejemplo Profético)

5 Como realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg de un compuesto preparado como en el Ejemplo 16 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para cargar una cápsula de gel de tamaño O.

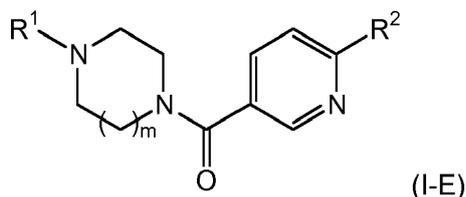
10 Ejemplo 24: Formulación Oral (Ejemplo Profético)

Como realización específica de una composición oral, 100 mg de un compuesto preparado como en el Ejemplo 19 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para cargar una cápsula de gel de tamaño O.

15 Si bien la memoria descriptiva anterior ilustra los principios de la presente invención, proporcionando los ejemplos el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-E)



5

en donde

10

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>;

m es 2

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y -Z-Ar;

15

R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o un anillo de heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o el anillo de heterocicloalquilo no están sustituidos o están sustituido con -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o acetilo;

alternativamente, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o un anillo de heterocicloalquilo; en donde el cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o el anillo de heterocicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o acetilo;

Z se selecciona del grupo que consiste en S y O;

20

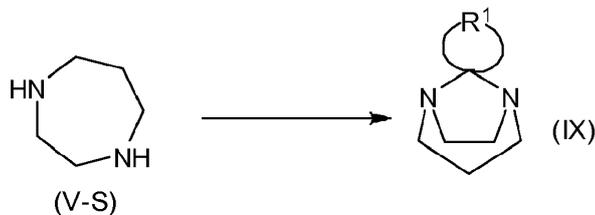
Ar es un fenilo o heteroarilo; en donde el fenilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes R<sup>5</sup>; en donde cada sustituyente R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -S-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CN,

-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, y -NO<sub>2</sub>; y en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25

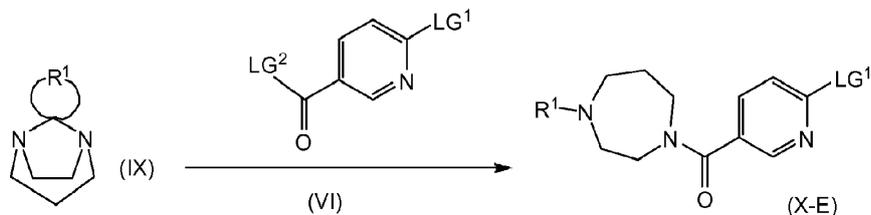
o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde "profármaco" se refiere a compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más residuos de aminoácido, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo, o ácido carboxílico libre de un compuesto de fórmula (IE); compuestos preparados derivatizando grupos hidroxilo libres utilizando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos; derivados carbamato de grupos hidroxilo y amino; derivados carbonato, ésteres sulfonato y ésteres sulfato de grupos hidroxilo; compuestos producidos por derivatización de grupos hidroxilo como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres, en donde el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades éter, amina o ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido, y compuestos producidos por derivatización de aminas libres como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas; que comprende

30



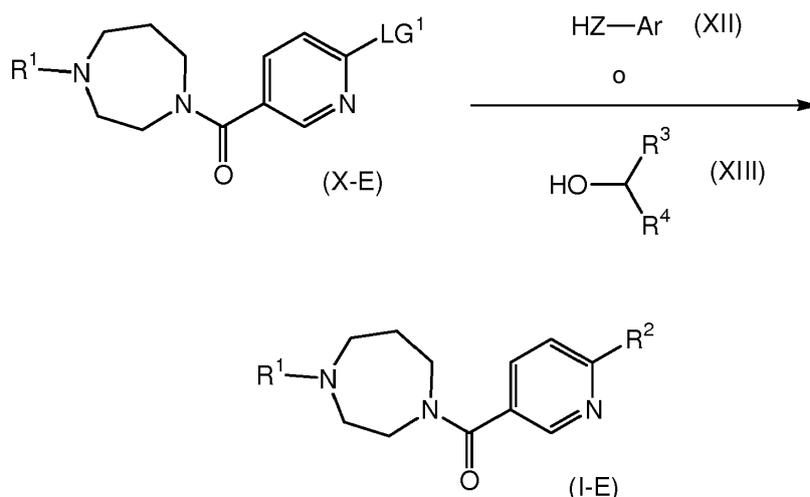
35

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V-S) con un derivado aldehído o cetona del grupo sustituyente R<sup>1</sup> deseado; puro o en un disolvente orgánico; para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (IX);



40

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX) con un compuesto de fórmula (VI), en donde LG<sup>1</sup> es un primer grupo eliminable y LG<sup>2</sup> es un grupo eliminable; en presencia de un agente reductor; en un disolvente orgánico; para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (X-E)



- hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X-E) con un compuesto de fórmula (XII); en presencia de una primera base inorgánica; en un disolvente orgánico; o
- 5 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X-E) con un compuesto de fórmula (XIII); en presencia de una segunda base inorgánica; en un disolvente orgánico; para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (I-E).
2. Un procedimiento como en la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es ciclobutilo, m es 2 y R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en 4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 4-tetrahidropiranilo, LG<sup>1</sup> es cloro y LG<sup>2</sup> es cloro.
- 10 3. Un procedimiento como en la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es ciclobutilo.
4. Un procedimiento como en la reivindicación 1, en donde R<sup>2</sup> es -OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con el carbono al que están unidos para formar tetrahidropiranilo, o en donde R<sup>2</sup> es -Z-Ar y Ar se selecciona del grupo que consiste
- 15 en 3-cianofenilo o 4-fluorofenilo.
5. Un procedimiento como en la reivindicación 1, en donde LG<sup>1</sup> es cloro y LG<sup>2</sup> es cloro
- 20 6. Un procedimiento como en la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula (I-E) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

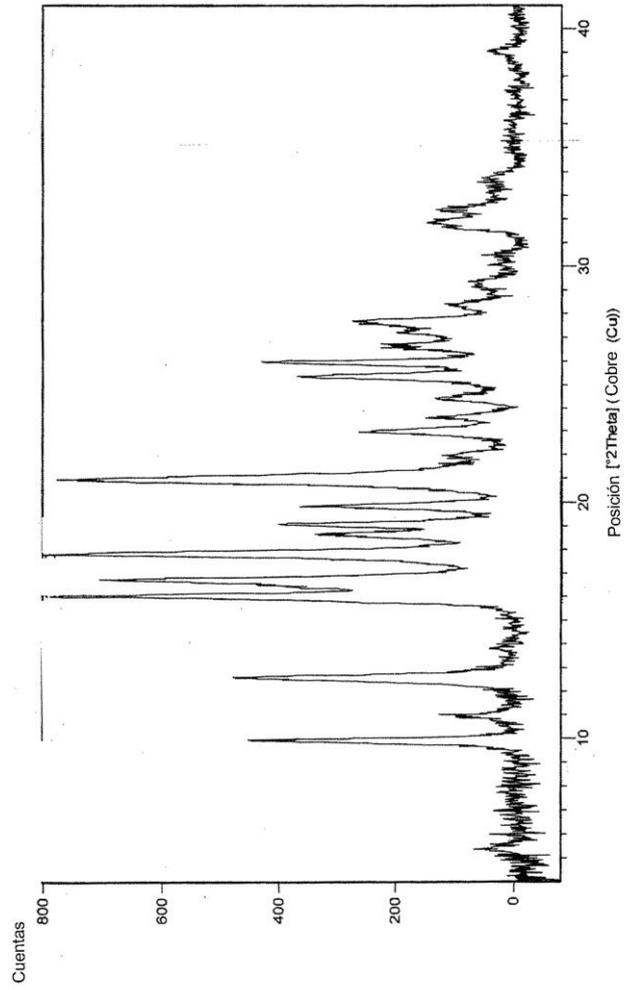


FIGURA 1

Espectro de XRD de Polvo Representativo para la sal de HCl Cristalina del Compuesto del Compuesto (I-B), FORMA I

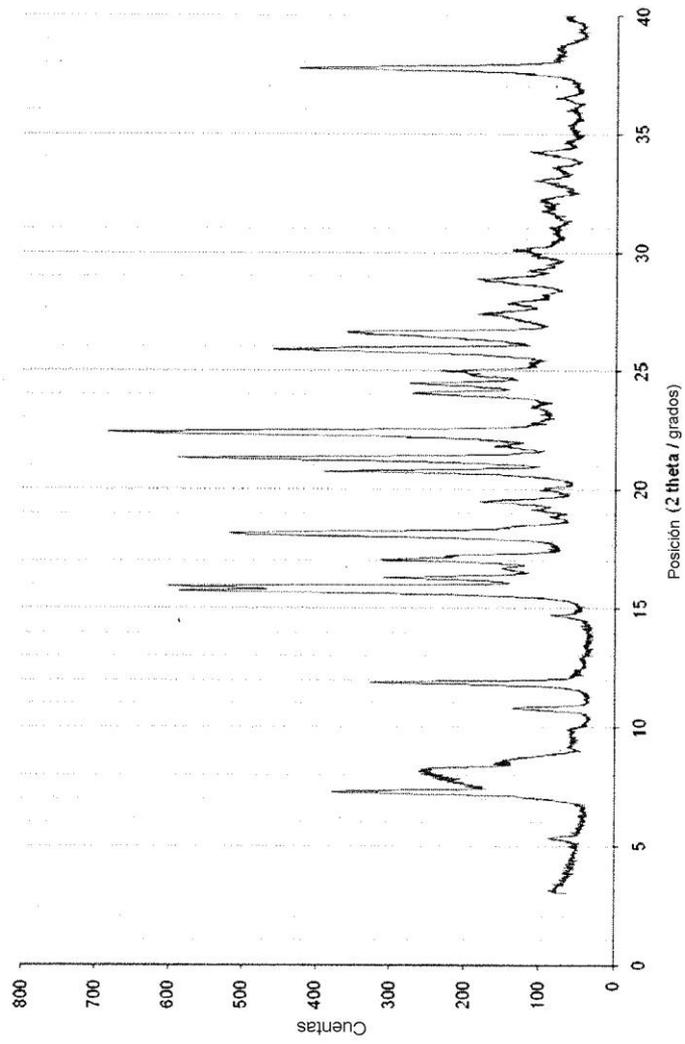
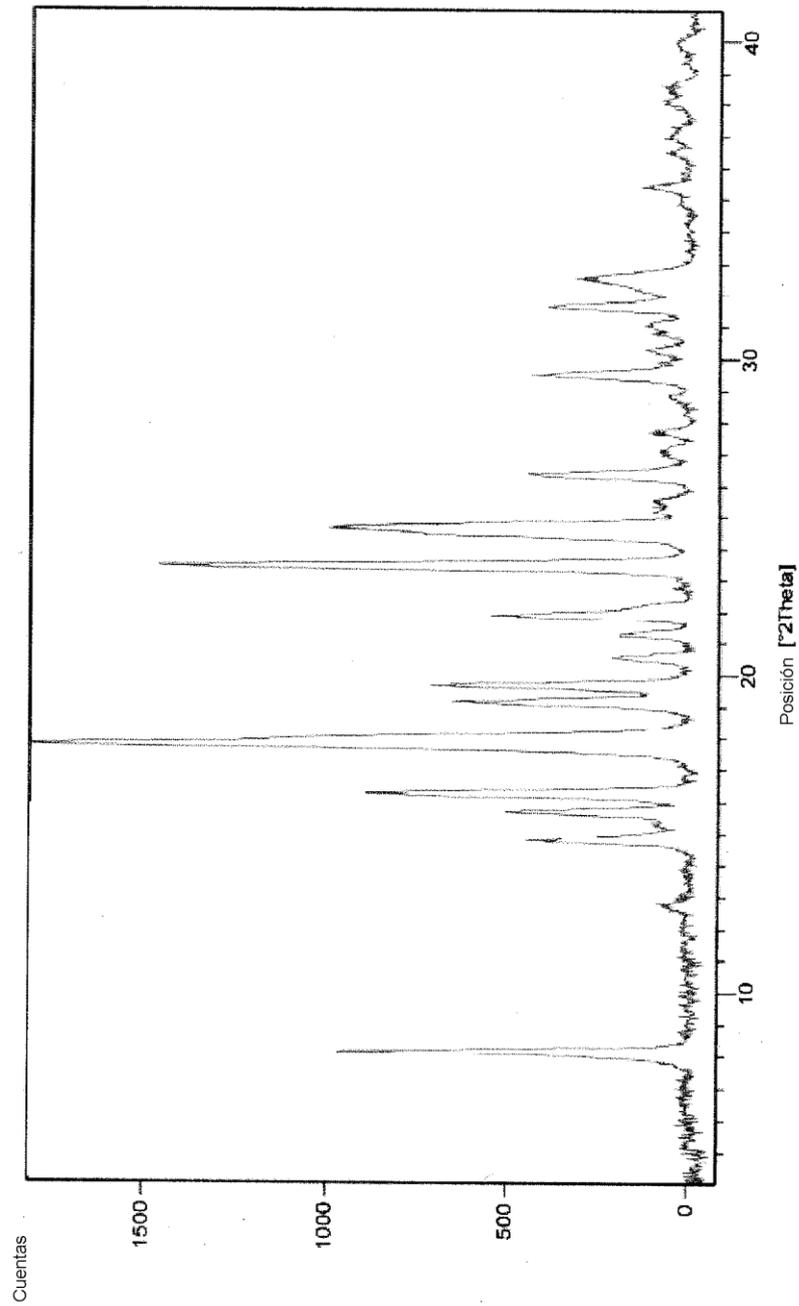


FIGURA 2

Espectro de XRD de Polvo Representativo para la sal de HCl Cristalina del Compuesto del Compuesto (I-B), FORMA II



.FIGURA 3

Espectro de XRD de Polvo Representativo para la sal de HCl Cristalina del Compuesto del Compuesto (I-C)