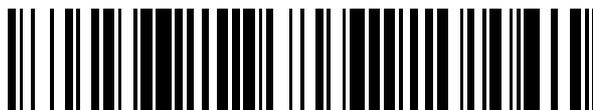


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 378**

51 Int. Cl.:
C07D 491/10 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09706445 .5**
96 Fecha de presentación: **28.01.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2257553**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.12.2010**

54 Título: **DERIVADOS SUSTITUIDOS DE PIPERIDINA ESPIROCÍCLICA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H3.**

30 Prioridad:
30.01.2008 US 62909

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.12.2011

73 Titular/es:
Cephalon, Inc.
41 Moores Road P.O. Box 4011
Frazer, PA 19355, US

72 Inventor/es:
DANDU, Reddeppareddy;
HUDKINS, Robert, L. y
SUNDAR, Babu, G.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 370 378 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados sustituidos de piperidina espirocíclica como ligandos del receptor de histamina H₃

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados sustituidos de piperidina espirocíclica, a su uso como antagonistas/agonistas inversos del receptor H₃, a los procesos para su preparación y a composiciones farmacéuticas de los mismos.

Antecedentes

Las publicaciones citadas a lo largo de la presente divulgación se incorporan en su totalidad en el presente documento por referencia.

10 La histamina es un modulador bien establecido de la actividad neuronal. En la literatura se han informado al menos cuatro subtipos de receptores de histamina: H₁, H₂, H₃ y H₄. Los receptores de histamina H₃ desempeñan un papel fundamental en la neurotransmisión en el sistema nervioso central. El receptor H₃ fue descubierto en 1983, originalmente en las neuronas que contienen histamina, en las que se demostró que funciona de modo presináptico, regulando la liberación y la síntesis de la amina biógena histamina (Arrang y col., 1983), considerada actualmente un neurotransmisor bien establecido. Los receptores H₃ se expresan de manera predominante en el cerebro, en áreas como la corteza cerebral, la amígdala, el hipocampo, el cuerpo estriado, el tálamo y el hipotálamo. Los receptores H₃ también se localizan de manera presináptica en las terminaciones nerviosas histaminérgicas y funcionan como autorreceptores inhibidores (Alguacil y Perez-Garcia, 2003; Passani y col., 2004; Leurs y col., 2005; Celanire y col., 2005; Witkin and Nelson, 2004). Cuando estos receptores son activados por la histamina, se inhibe la liberación de histamina. Los receptores H₃ también se pueden encontrar en áreas periféricas (piel, pulmón, sistema cardiovascular, intestino, tracto gastrointestinal, etc.). Los receptores H₃ también están implicados en la regulación presináptica de la liberación de acetilcolina, dopamina, GABA, glutamato y serotonina (véase Repka-Ramirez, 2003; Chazot and Hann, 2001; Leurs y col., 1998). El receptor H₃ demuestra un alto grado de actividad constitutiva o espontánea (por ejemplo, el receptor se encuentra activo en ausencia de estimulación agonista) in vitro e in vivo, por consiguiente, los ligandos para el receptor pueden mostrar efectos como agonistas, antagonistas neutrales o agonista inversos.

La ubicación y la función de las neuronas histaminérgicas en el SNC sugiere que los compuestos que interactúan con el receptor H₃ pueden tener utilidad en una serie de aplicaciones terapéuticas, incluyendo la narcolepsia o los trastornos de la programación del sueño y la vigilia, la conducta alimentaria, los trastornos de la alimentación, la obesidad, la cognición, el estado de alerta y la memoria, los trastornos del estado de ánimo, la alteración de la atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la enfermedad de Alzheimer/demencia, la esquizofrenia, el dolor, el estrés, la migraña, los mareos, la depresión, los trastornos psiquiátricos y la epilepsia (Leurs y col., 2005; Witkin and Nelson, 2004, Hancock and Fox 2004; Esbenshade y col., 2006). Un antagonista/agonista inverso de H₃ podría resultar importante para trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios como el asma, inflamación e infarto de miocardio.

Ohtake y col., (documento US 2006/0178375 A1) dieron a conocer compuestos que, según los informes, presentan actividad como antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina H₃ y que pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de la obesidad, la diabetes, las anomalías de secreción hormonal o los trastornos del sueño.

40 Celanire y col., (los documentos WO 2006/103057 A1 y WO 2006/103045) dieron a conocer compuestos que comprenden un resto oxazolina o tiazolina, los procedimientos para su preparación, sus composiciones farmacéuticas y sus usos como ligandos de H₃.

Bertrand y col., (documento WO 2006/117609 A2) dieron a conocer nuevos ligandos del receptor de histamina H₃, los procesos para su preparación y sus aplicaciones terapéuticas.

45 Schwartz y col., (documento WO 2006/103546 A2) dieron a conocer ciertos procedimientos de tratamiento para la enfermedad de Parkinson, la apnea obstructiva del sueño, la narcolepsia, la demencia con cuerpos de Lewy y/o la demencia vascular utilizando derivados de alquilamina no imidazol que son antagonistas de los receptores H₃ de la histamina.

50 Apodaca y col., (documento EP 1311482 B1) dieron a conocer ciertas ariloxipiperidinas no imidazol como ligandos del receptor H₃, su síntesis y su uso para el tratamiento de los trastornos y las afecciones mediados por el receptor de la histamina.

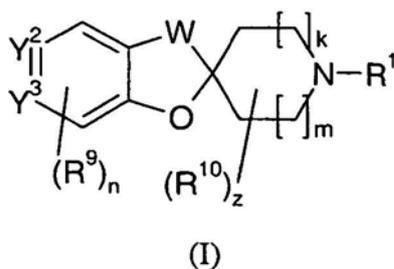
Xu y col., dieron a conocer ciertas fenil-4,5-dihidro-3(2H)-piridazinonas sustituidas en posición 6, su síntesis y la actividad inhibidora de la agregación plaquetaria en conejos inducida por ADP in vitro.

Barker y col., (documento US 2006/0217375) dieron a conocer compuestos de espiro[benzodioxano] como antagonistas activos del receptor 1 de la orexina y potencialmente útiles en la profilaxis y el tratamiento de los trastornos relacionados con el receptor 1 de la orexina y los trastornos relacionados con el receptor 2 de la orexina.

Por consiguiente, existe una necesidad de nuevas clases de compuestos que interactúen con el receptor H₃.

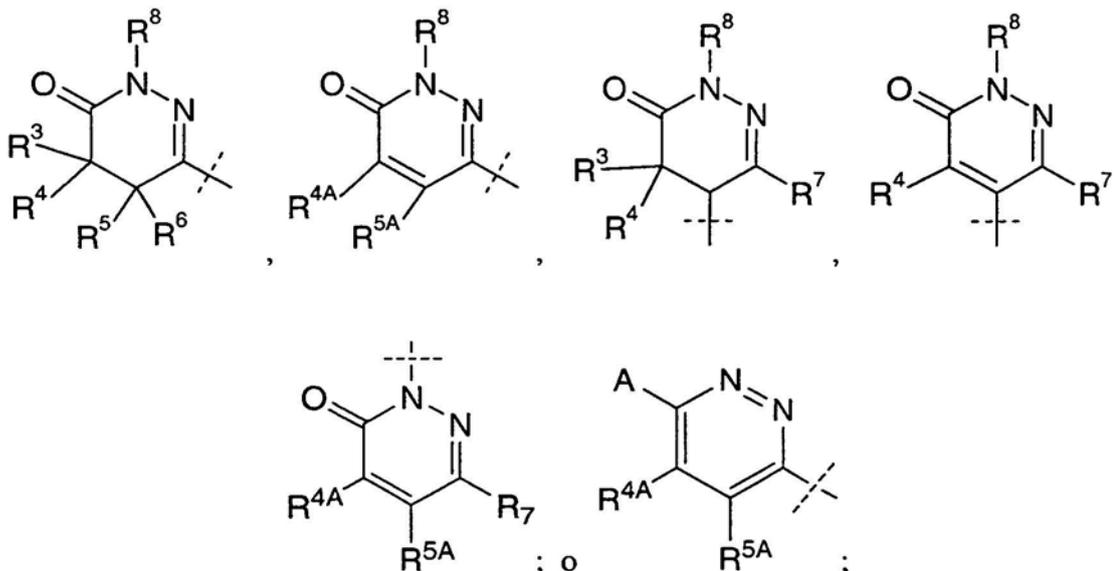
5 **Resumen**

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):



y a las formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas y formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 10 R¹ es cicloalquilo C₃-C₈;
 W es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂-O-;
 k es 0, 1 o 2; m es 0, 1 o 2; y la suma de m y k es 1, 2 o 3;
 Y²=Y³ es -C(X)=CH- o -CH=C(X)-;
- 15 X es R², -OR², -(alquilo C₁-C₃)-R², -O-(alquilo C₁-C₃)-R², -NHR², -NHC(=O)R² o -NHC(=O)NHR²; en los que dicho alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi C₁-C₄;
 R² es



- A es F, Cl o Br;
 R³ es H, F o alquilo C₁-C₄;
 20 R⁴ es H, F o alquilo C₁-C₄;
 R^{4A} es H, F, Cl, Br o alquilo C₁-C₄;

- R⁵ es H, F, o alquilo C₁-C₄;
- R^{5A} es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄ o fenilo;
- como alternativa, R⁴ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴;
- 5 como alternativa, R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴;
- un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴;
- 10 un sistema de anillos heteroarilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴; o
- un sistema de anillos heterocicloalquilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R¹⁴;
- R⁶ es H, F, o alquilo C₁-C₄;
- 15 R⁷ es H, F, Cl, Br o alquilo C₁-C₄;
- R⁸ es H, -C(=O)R²⁷, -CO₂R²⁷, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R²⁰;
- cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A};
- arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A};
- arilalquilo C₇-C₁₅ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A}; o
- 20 un sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{20A};
- R⁹, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
- R¹⁰ es F, Cl, Br, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃;
- 25 R¹⁴, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;
- 30 R²⁰, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;
- 35 R^{20A}, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;
- R²¹, cada vez que aparece, es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o arilalquilo C₇-C₁₅;
- 40 R²², cada vez que aparece, es independientemente el resto de un aminoácido después de que se elimina el grupo hidroxilo del grupo carboxilo;
- R²³ y R²⁴, cada vez que aparece, se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀; como alternativa, R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con =O;
- 45 R²⁶ es H o alquilo C₁-C₆;
- R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆;

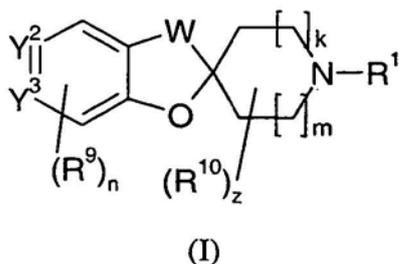
n es 0, 1, 2 o 3; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

La presente invención también se refiere a los procedimientos para fabricar los compuestos de Fórmula (I), así como también a los procedimientos de sus usos farmacéuticos.

5 **Descripción detallada de las formas de realización ilustrativas**

En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



o una forma estereoisomérica, mezclas de formas estereoisoméricas o sus formas de sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

10 R¹ es cicloalquilo C₃-C₈;

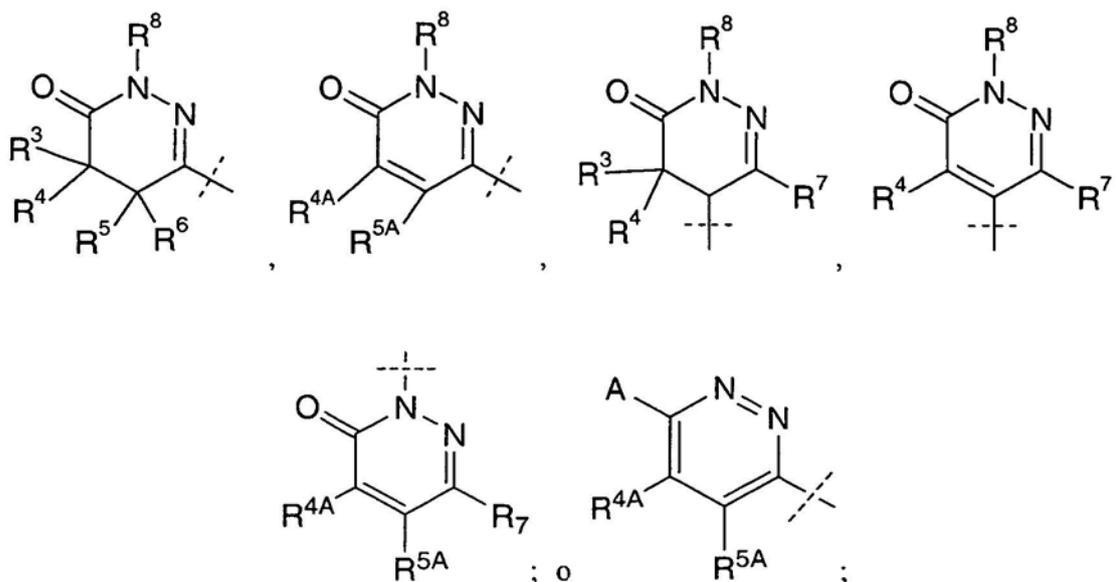
W es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂-O-;

k es 0, 1 o 2; m es 0, 1 o 2; y la suma de m y k es 1, 2 o 3;

Y²=Y³ es -C(X)=CH- o -CH=C(X)-;

15 X es R², -OR², -(alquilo C₁-C₃)-R², -O-(alquilo C₁-C₃)-R², -NHR², -NHC(=O)R² o -NHC(=O)NHR²; en los que dicho alquilo C₁-C₃ está opcionalmente sustituido con -OH o alcoxi C₁-C₄;

R² es



A es F, Cl o Br;

R³ es H, F o alquilo C₁-C₄;

20 R⁴ es H, F o alquilo C₁-C₄;

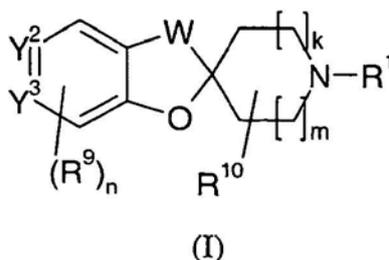
- R^{4A} es H, F, Cl, Br o alquilo C₁-C₄;
- R⁵ es H, F o alquilo C₁-C₄;
- R^{5A} es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄ o fenilo;
- 5 como alternativa, R⁴ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴;
- como alternativa, R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴;
- un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴;
- 10 un sistema de anillos heteroarilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴; o
- un sistema de anillos heterocicloalquilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴;
- 15 R⁶ es H, F o alquilo C₁-C₄;
- R⁷ es H, F, Cl, Br o alquilo C₁-C₄;
- R⁸ es H, -C(=O)R²⁷, -CO₂R²⁷, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R²⁰;
- cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A};
- arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A};
- 20 arilalquilo C₇-C₁₅ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A}; o
- un sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{20A};
- R⁹, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
- 25 R¹⁰ es F, Cl, Br, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃;
- R¹⁴, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)2R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;
- 30 R²⁰, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)2R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;
- 35 R^{20A}, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)2R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;
- R²¹, cada vez que aparece, es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o arilalquilo C₇-C₁₅;
- 40 R²², cada vez que aparece, es independientemente el resto de un aminoácido después de que se elimina el grupo hidroxilo del grupo carboxilo;
- R²³ y R²⁴, cada vez que aparece, se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀; como alternativa, R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con =O;
- 45 R²⁶ es H o alquilo C₁-C₆;

R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆;

n es 0, 1, 2 o 3; y

z es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos nuevos de Fórmula (I):



5 y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R¹ es cicloalquilo C₃-C₈;

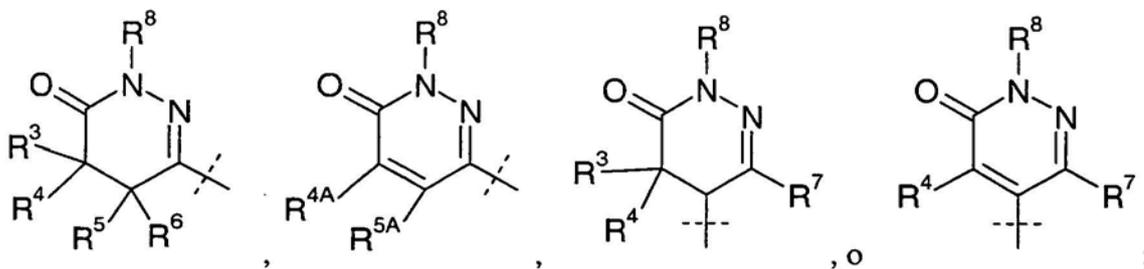
W es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂-O -;

10 k es 0, 1 o 2; m es 0, 1 o 2; y la suma de m y k es 1, 2 o 3;

Y²-Y³ es -C(X)=CH- o -CH=C(X)-;

X es R², -OR², -(alquilo C₁-C₃)-R², -O-(alquilo C₁-C₃)-R², -NHR², -NHC(=O)R² o -NHC(=O)NHR²;

R² es



15 R³ es H, F o alquilo C₁-C₄;

R⁴ es H, F o alquilo C₁-C₄;

R^{4A} es H, F, Cl, Br o alquilo C₁-C₄;

R⁵ es H, F o alquilo C₁-C₄;

R^{5A} es H, F, Cl, Br o alquilo C₁-C₄;

20 como alternativa, R⁴ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ condensado opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

como alternativa, R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

25 un sistema de anillos heteroarilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴; o

un sistema de anillos heterocicloalquilo condensado de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

R⁶ es H, F o alquilo C₁-C₄;

5 R⁷ es H, F, Cl, Br o alquilo C₁-C₄;

R⁸ es H, -C(=O)R²⁷, -CO₂R²⁷, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R²⁰;

cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A};

arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A};

arilalquilo C₇-C₁₅ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A}; y

10 un sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{20A};

R⁹, cada vez que aparece, es independientemente, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

R¹⁰ es F, Cl, C₁-C₃ alquilo o C₁-C₃ alcoxi;

15 R¹⁴, cada vez que aparece, es independientemente, H, F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

20 R²⁰, cada vez que aparece, es independientemente, H, F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;

25 R^{20A}, cada vez que aparece, es independientemente, H, F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

R²¹, cada vez que aparece, es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o arilalquilo C₇-C₁₅;

30 R²², cada vez que aparece, es independientemente el resto de un aminoácido después de que se elimina el grupo hidroxilo del grupo carboxilo;

R²³ y R²⁴, cada vez que aparece, se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀; como alternativa, R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con =O;

35 R²⁶ es H o alquilo C₁-C₆;

R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆; y

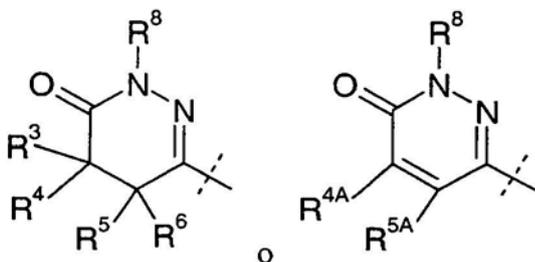
n es 0, 1, 2 o 3.

En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que R¹ es cicloalquilo C₃-C₈.

40 En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que R¹ es ciclobutilo o ciclopentilo.

En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que W es -CH₂- o -CH₂-CH₂-.

En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que R² es



En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo condensado.

- 5 En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que R^{4A} y R^{5A} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo condensado.

Las formas de realización de preferencia de la presente invención incluyen aquellas en las que k es 1. Otras formas de realización incluyen aquellas en las que m es 1. Otras formas de realización más incluyen aquellas en las que la suma de m y k es 2.

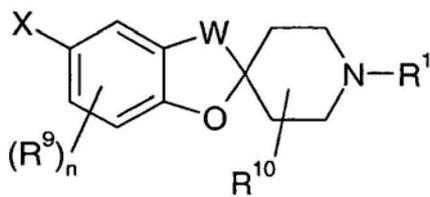
- 10 También resultan de preferencia dentro de la presente invención los compuestos en los que $Y^2=Y^3$ es $-C(X)=CH-$. También resultan de preferencia los compuestos en los que X es R^2 . En otros compuestos de preferencia de la invención, X es $-OR^2$.

En algunas formas de realización de la presente invención, R^8 es H. En otras formas de realización, R^8 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20} . En otras formas de realización, R^8 es alquilo C_1-C_6 .

- 15 En ciertas formas de realización de preferencia, R^9 es alquilo C_1-C_4 .

En algunas formas de realización de la invención, n es 0. En otras formas de realización, resulta de preferencia que n sea 1. En otras formas de realización, z es de preferencia 0.

En una forma de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II):



(II)

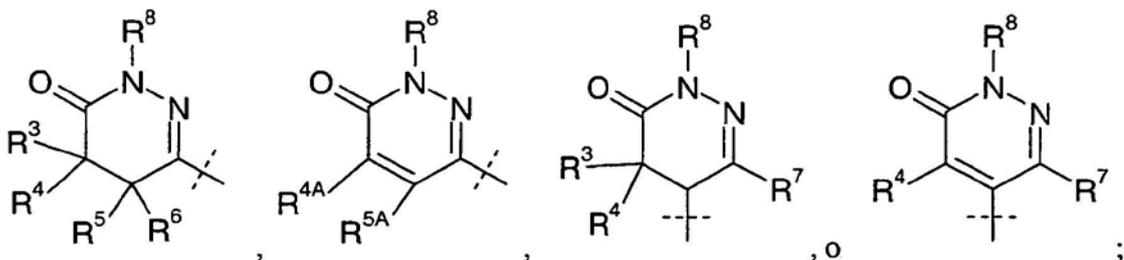
- 20 y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R^1 es cicloalquilo C_3-C_8 ;

W es $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$;

X es R^2 , $-OR^2$ o $-NHR^2$;

- 25 R^2 es



R³ es H o alquilo C₁-C₄;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₄;

R^{4A} es H o alquilo C₁-C₄;

R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;

5 R^{5A} es H o alquilo C₁-C₄;

como alternativa, R⁴ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ condensado opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴; como alternativa, R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

10 un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

un sistema de anillos heteroarilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴; o

15 un sistema de anillos heterocicloalquilo condensado de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

R⁶ es H o alquilo C₁-C₄;

R⁷ es H o alquilo C₁-C₄;

R⁸ es H, -C(=O)R²⁷, -CO₂R²⁷, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R²⁰;

20 cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A};

arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A};

arilalquilo C₇-C₁₅ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A}; y

25 un sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{20A};

R⁹, cada vez que aparece, es independientemente, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

R¹⁰ es F, Cl, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃;

30 R¹⁴, cada vez que aparece, es independientemente, H, F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

35 R²⁰, cada vez que aparece, es independientemente, H, F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;

40 R^{20A}, cada vez que aparece, es independientemente, H, F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

R²¹, cada vez que aparece, es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o arilalquilo C₇-C₁₅;

R²², cada vez que aparece, es independientemente el resto de un aminoácido después de que se elimina el grupo hidroxilo del grupo carboxilo;

45 R²³ y R²⁴, cada vez que aparece, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀; como alternativa, R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con =O;

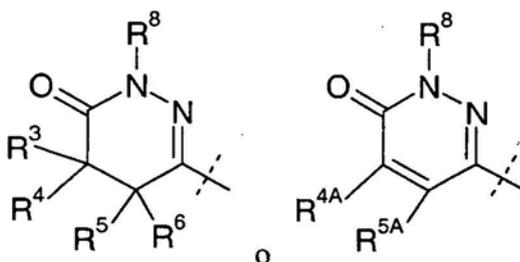
R²⁶ es H o alquilo C₁-C₆;

R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆; y

n es 0, 1, 2 o 3.

5 En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que R¹ es ciclobutilo o ciclopentilo.

En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que R² es

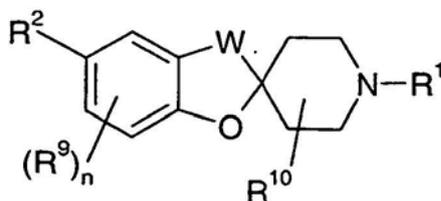


En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que R⁴ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo condensado.

10 En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo condensado.

En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que R⁸ es H.

En formas de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III):

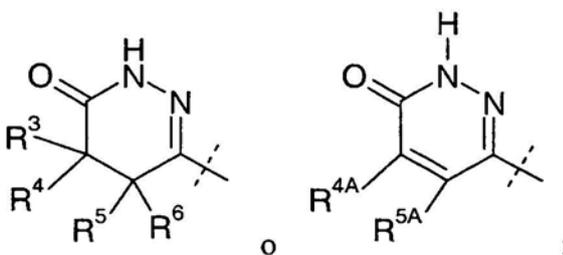


15 y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R¹ es cicloalquilo C₃-C₆;

W es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

20 R² es



R³ es H, metilo o etilo;

R⁴ es H, metilo o etilo;

R^{4A} es H, metilo o etilo;

25 R⁵ es H, metilo o etilo;

R^{5A} es H, metilo o etilo;

como alternativa, R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C_3-C_6 condensado;

como alternativa, R^{4A} y R^{5A} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar

un anillo fenilo condensado;

5 un anillo cicloalquilo C_3-C_6 ;

un sistema de anillos heteroarilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; o

un sistema de anillos heterocicloalquilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO_2 ;

10 R^6 es H, metilo o etilo;

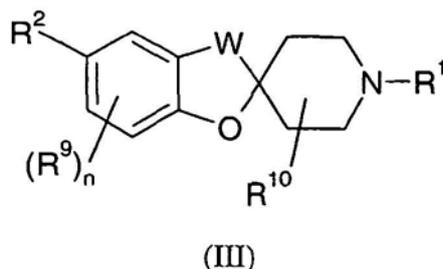
R^7 es H, metilo o etilo;

R^9 , cada vez que aparece, es independientemente, F, Cl, metilo, etilo, metoxi o etoxi;

R^{10} es F, Cl, metilo, etilo, metoxi o etoxi; y

n es 0, 1 o 2.

15 En una forma de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III):

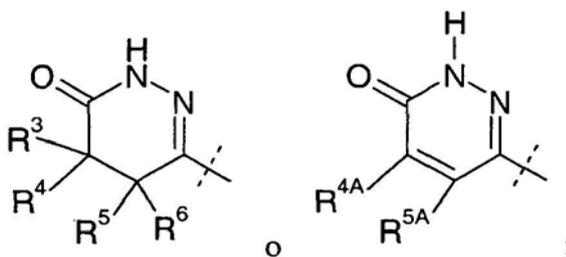


y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R^1 es ciclobutilo o ciclopentilo;

20 W es $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$;

R^2 es



R^3 es H, metilo o etilo;

R^4 es H, metilo o etilo;

25 R^{4A} es H, metilo o etilo;

R^5 es H, metilo o etilo;

R^{5A} es H, metilo o etilo;

como alternativa, R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo condensado;

como alternativa, R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo condensado;

R⁶ es H, metilo o etilo;

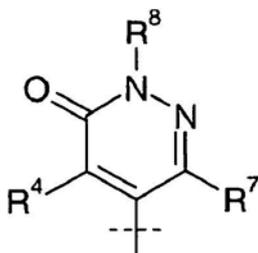
R⁷ es H, metilo o etilo;

5 R⁹, cada vez que aparece, es independientemente, F, Cl, metilo, etilo, metoxi, o etoxi;

R¹⁰ es F, Cl, metilo, etilo, metoxi o etoxi; y

n es 0, 1 o 2.

En una forma de realización de preferencia, la presente invención proporciona compuestos en los que R² es



10 En otra forma de realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto para uso en un procedimiento para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la narcolepsia o los trastornos de la programación del sueño y la vigilia, los trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la alimentación, la obesidad, trastornos de la cognición, trastornos del estado de alerta, trastornos de la memoria, trastornos del estado de ánimo, la alteración de la atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la enfermedad de Alzheimer/demencia, la esquizofrenia, el dolor, el estrés, la migraña, los mareos, la depresión, los trastornos psiquiátricos, la epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, la inflamación y el infarto de miocardio, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. En una forma de realización de preferencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para un procedimiento de tratamiento de la narcolepsia o los trastornos de la programación del sueño y la vigilia. En una forma de realización de preferencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para un procedimiento de tratamiento del trastorno de déficit de atención con hiperactividad. En una forma de realización de preferencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para un procedimiento de tratamiento de los trastornos de la cognición.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en terapia.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la narcolepsia o los trastornos de la programación del sueño y la vigilia, los trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la alimentación, la obesidad, trastornos de la cognición, trastornos del estado de alerta, trastornos de la memoria, trastornos del estado de ánimo, la alteración de la atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la enfermedad de Alzheimer/demencia, la esquizofrenia, el dolor, el estrés, la migraña, los mareos, la depresión, los trastornos psiquiátricos, la epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, la inflamación y el infarto de miocardio que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

Definiciones:

En las fórmulas que se describen y reivindican en el presente documento, se pretende que cuando cualquier símbolo aparece más de una vez en una fórmula o sustituyente particular, su significado en cada caso es independiente del otro.

40 Los siguientes términos y expresiones tienen los significados que se indican.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores del $\pm 10\%$ de un valor especificado. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 50" incluye $\pm 10\%$ de 50, o desde 45 hasta 55. La frase "desde aproximadamente 10 hasta 100" incluye $\pm 10\%$ de 10 y $\pm 10\%$ de 100, o desde 9 hasta 110.

- Como se usa en el presente documento, un intervalo de valores en la forma “x-y” o “x a y” o “x hasta y”, incluye números enteros x, y, y los números enteros entre ellos. Por ejemplo, las frases “1-6” o “1 a 6” o “1 hasta 6” están destinadas a incluir los números enteros 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Las formas de realización preferidas incluyen cada número entero individual del intervalo, así como cualquier subcombinación de números enteros. Por ejemplo, los números enteros preferidos para “1-6” pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, etc.
- Como se usa en el presente documento “compuesto estable” o “estructura estable” se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y de preferencia tiene la capacidad para ser formulado en un agente terapéutico eficaz. La presente invención se refiere sólo a compuestos estables.
- Como se usa en el presente documento, “sustituido” se refiere a uno o más átomos de hidrógeno en el átomo indicado que se ha reemplazado con un grupo seleccionado que se denomina en el presente documento “sustituyente”, con la condición de que no se supere la valencia del átomo sustituido y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Ejemplos de sustituyentes preferidos son -OH, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo.
- Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, octilo, etc. El resto alquilo de los grupos que contienen alquilo tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente. Una designación tal como “C₁-C₆” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, etc. Los grupos alquilo inferiores que son de preferencia son grupos alquilo como se definieron anteriormente, que contienen de 1 a 4 átomos de carbono. Una designación tal como “alquilo C₁-C₄” se refiere a un radical alquilo que contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Una designación tal como “alquilo C₁-C₃” se refiere a un radical alquilo que contiene desde 1 hasta 3 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo e isopropilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes de preferencia incluyen -OH y alcoxi.
- Como se usa en el presente documento, el término “alqueno” se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o de cadena ramificada de 2 a 8 átomos de carbono que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Una designación “alqueno C₂-C₈” se refiere a un radical alqueno que contiene desde 2 hasta 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, 2,4 pentadienilo, etc. Los grupos alqueno pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- Como se usa en el presente documento, el término “alquino” se refiere a un hidrocarburo de una cadena lineal o cadena ramificada de 2 a 8 átomos de carbono que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Una designación “alquino C₂-C₈” se refiere a un radical alquino que contiene desde 2 hasta 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadiinilo, etc. Los grupos alquino pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- Como se usa en el presente documento, la expresión “haloalquilo C₁-C₄” se refiere a un grupo “alquilo” como se define en el presente documento sustituido por uno o más átomos de halógeno para formar un compuesto estable. Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F y CF₂CF₃.
- Como se usa en el presente documento, la expresión “alcoxi C₁-C₄” se refiere a un grupo “alquilo” como se define en el presente documento unido a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- Como se usa en el presente documento, el término “halo” se refiere a un F, Cl, Br y I. Los sustituyentes halo de preferencia son F y Cl.
- Como se usa en el presente documento, el término “arilalquilo” o “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Una designación “arilalquilo C₇-C₁₅” se refiere a un radical arilalquilo que contiene desde 7 hasta 15 átomos de carbono. Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo, difenilmetilo, naftilmetilo difeniletilo, etc., de preferencia bencilo. Los grupos arilalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos alquilo mono o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Algunas formas de realización contienen de 3 a 6 átomos de carbono, y otras formas de realización contienen 5 o 6 átomos de carbono. Una designación como “cicloalquilo C₅-C₇” se refiere a un radical cicloalquilo que contiene desde 5 hasta 7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pinenilo y adamantanilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos aromáticos, mono o bicíclico, sustituido o no sustituido, que tiene de 6 a 12 átomos de carbono de anillo. Ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo de preferencia incluyen grupos fenilo y naftilo sustituidos o no sustituidos. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

5 Como se usa en el presente documento, los términos “heterociclo”, “heterocíclico” o “heterociclilo” se refieren a un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido, en el que uno o más átomos de carbono en el anillo están reemplazados por al menos un heteroátomo como -O-, -N- o -S-. Ciertas formas de realización incluyen anillos de 3 a 6 miembros, y otras formas de realización incluyen anillos de 5 o 6 miembros. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido en los anillos no aromáticos. Los heterociclos pretenden incluir a los grupos heteroarilo y heterocicloalquilo. Los grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos o no sustituidos.

15 Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo o sistema de anillos aromático que contiene de 5 a 10 átomos de carbono de anillo en el que uno o más átomos de carbono del anillo están reemplazados por al menos un heteroátomo tal como O, N o S. Ciertas formas de realización incluyen anillos de 5 o 6 miembros. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, picolinilo, imidazopiridinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, thianftenilo, benzoxazolilo, benzoaxadiazolilo, bencisoxazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y quinoxalinilo. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

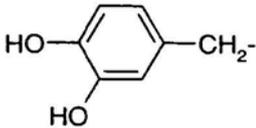
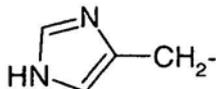
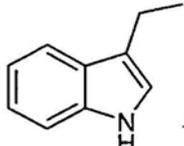
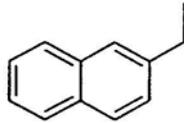
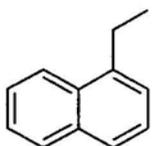
20 Como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más átomos de carbono del anillo están reemplazados por al menos un heteroátomo tal como O, N, S, SO y SO₂. Ciertas formas de realización incluyen anillos de 3 a 6 miembros, y otras formas de realización incluyen anillos de 5 o 6 miembros. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolino, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazalinilo, piperidilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, dihidro-oxazolilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxazinilo, oxatiazinilo y oxadiazinilo. En de la definición de “heterocicloalquilo” están incluidos los sistemas de anillos condensados, incluyendo, por ejemplo, sistemas de anillos en el que un anillo aromático está condensado con un anillo heterocicloalquilo. Ejemplos de tales sistemas de anillos condensados incluyen, por ejemplo, ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, cromoeno e isocromoeno. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión “resto piridazin-3-ona” se refiere a un sistema de anillos heterocicloalquilo de 6 a 10 miembros que contiene un grupo piridazin-3-ona y, opcionalmente, un segundo anillo condensado. El segundo anillo condensado, si está presente, es opcionalmente un anillo fenilo sustituido o no sustituido, un anillo cicloalquilo C₃-C₆, sustituido o no sustituido, un sistema de anillos heteroarilo condensado de 5 a 6 miembros, sustituido o no sustituido que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un sistema de anillos heterocicloalquilo condensado, sustituido o no sustituido de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S. Ejemplos de un segundo anillo condensado incluyen, pero no se limitan a, fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 Como se usa en el presente documento, el término “arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, bromobencilo, fenetilo, benzhidrilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, difeniletilo, naftilmetilo, etc. Los grupos arilalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

35 Como se usa en el presente documento, el término “aminoácido” se refiere a un grupo que contiene tanto un grupo amino como un grupo carboxilo. Las formas de realización de los aminoácidos incluyen α-amino, β-amino y γ-amino ácidos. Los α-aminoácidos tienen una fórmula general HOOC-CH(cadena lateral)-NH₂. Los aminoácidos pueden estar en su configuración D, L o racémica. Los aminoácidos incluyen restos de origen natural y restos que no se presentan de forma no natural. Los aminoácidos de origen natural incluyen los 20 α-aminoácidos convencionales que se encuentran en las proteínas, tales como la glicina, serina, tirosina, prolina, histidina, glutamina, etc. Los aminoácidos de origen natural pueden también incluir no α-aminoácidos (por ejemplo, β-alanina, γ-ácido aminobutírico, homocisteína, etc), aminoácidos raros (tales como, 4-hidroxi prolina, 5-hidroxisilina, 3-metilhistidina, etc.) y aminoácidos no proteicos (por ejemplo, citrulina, ornitina, canavanina, etc.). Los aminoácidos que no se presentan de forma natural son muy conocidos en la técnica, e incluyen análogos de aminoácidos naturales. Véase Lehninger, A. L. Biochemistry, 2^a ed, Worth Publishers: Nueva York, 1975; 71-77, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia. Los aminoácidos que no se presentan de forma natural también incluyen α-aminoácidos en los que las cadenas laterales están reemplazadas con derivados sintéticos. En ciertas formas de realización, los grupos sustituyentes de los compuestos de la presente invención incluyen el resto de un aminoácido después de la eliminación del resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo; es decir, grupos de fórmula -C(=O)CH(cadena lateral)-NH₂. Cadenas laterales representativas de α-aminoácidos de origen natural y no natural incluyen las que se muestran a continuación en la Tabla A.

Tabla A

H	HS-CH ₂ -
CH ₃ -	HO ₂ C-CH(NH ₂)-CH ₂ -S-S-CH ₂ -
HO-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -
HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -
	HO-CH ₂ -CH ₂ -
	C ₅ H ₉ -
	C ₆ H ₁₁ -
	C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -
	CH ₃ -CH(OH)-
	HO ₂ C-CH ₂ -NHC(=O)-CH ₂ -
	HO ₂ C-CH ₂ -
	
	HO ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -
	NH ₂ C(=O)-CH ₂ -
	NH ₂ C(=O)-CH ₂ -CH ₂ -
	(CH ₃) ₂ -CH-
	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-C(=NH)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-
	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -
	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

5 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, de preferencia un ser humano, adulto o niño, que padece, o tiene propensión a padecer, una o más enfermedades y afecciones que se describen en el presente documento.

10 Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para prevenir o tratar los síntomas del trastorno particular. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, los trastornos psicopatológicos y neurológicos asociados con la actividad aberrante de los receptores descritos en este documento, en los que el tratamiento o la prevención comprende inhibir, inducir o mejorar la actividad de los mismos poniendo el receptor en contacto con un compuesto de la presente invención.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del ámbito de criterio médico razonable, son adecuados para estar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otras complicaciones en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, deben estar en la lista de los generalmente reconocidos como seguros (del inglés, GRAS: Generally Recognized as Safe).

20 Como se usa en el presente documento, el término "monodosis" se refiere a una sola dosis, que es capaz de ser administrada a un paciente, y que puede ser fácilmente manipulada y empaquetada, manteniéndose como una monodosis física y químicamente estable que comprende el compuesto activo en sí mismo, o como una composición farmacéuticamente aceptable, tal como se describe a continuación en el presente documento.

Todos los otros términos utilizados en la descripción de la presente invención tienen sus significados bien conocidos en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos anteriormente. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales de los compuestos de la presente invención derivados de la combinación de tales compuestos con sales de adición de ácidos o bases no tóxicos.

Las sales de adición de ácidos incluyen tanto los ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, como los ácidos orgánicos tales como ácido acético, cítrico, propiónico, tartárico, glutámico, salicílico, oxálico, metanosulfónico, para-toluenosulfónico, succínico y benzoico, y los ácidos orgánicos e inorgánicos relacionados.

Las sales de adición de bases incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como el amonio y los hidróxidos de metales alcalinos y alcalino térreos, carbonatos, bicarbonatos, y similares, así como las sales derivadas de aminas orgánicas básicas, tales como las aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxi alquilaminas, y similares. Tales bases útiles para preparar las sales de la presente invención incluyen el hidróxido de amonio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de calcio, metilamina, dietilamina, etilendiamina, ciclohexilamina, etanolamina, y similares.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, otras sales están incluidas en la invención. Pueden servir como intermedios en la purificación de los compuestos, en la preparación de otras sales o en la identificación y caracterización de los compuestos o productos intermedios.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención también puede existir como diversos solvatos, tales como los solvatos con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, acetato de etilo, y similares. También se pueden preparar mezclas de tales solvatos. La fuente de tal solvato puede ser del disolvente de cristalización, inherente en el disolvente de preparación o cristalización, o extrínseco al disolvente. Tales solvatos están dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención también abarca los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Como se usa en el presente documento, "profármaco" pretende incluir a todos los compuestos que se convierten por medio de procesos metabólicos en el cuerpo de un sujeto en un agente activo que tiene una fórmula dentro del ámbito de la presente invención. Puesto que se sabe que los profármacos mejoran numerosas cualidades deseables de los productos farmacéuticos (por ejemplo, la solubilidad, la biodisponibilidad, la fabricación, etc), los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de profármaco. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Prodrugs, Sloane, K. B., Ed.; Marcel Dekker: Nueva York, 1992, incorporado por referencia en su totalidad en el presente documento.

Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención incluyen tanto diastereómeros como enantiómeros. Los compuestos se preparan normalmente como racematos y de manera conveniente se pueden utilizar como tales, pero si se desea pueden aislarse o sintetizarse enantiómeros individuales por técnicas convencionales. Tales racematos y enantiómeros individuales así como las mezclas de los mismos forman parte de la presente invención.

En la técnica se conoce muy bien la manera de preparar y aislar tales formas ópticamente activas. Se pueden preparar estereoisómeros específicos por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de cualquiera de los materiales de partida o productos se pueden resolver y recuperar mediante técnicas conocidas en la técnica, tales como la resolución de formas racémicas, la cromatografía normal, de fase inversa y quiral, la recristalización, la resolución enzimática o la recristalización fraccionada de sales de adición formadas utilizando los reactivos utilizados para tal fin. Procedimientos útiles para resolver y recuperar estereoisómeros específicos se describen en Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley: Nueva York, 1994, y en Jacques, J, y col. Enantiomers, Racemates, and Resolutions; Wiley: Nueva York, 1981, ambos incorporados en su totalidad en el presente documento por referencia.

Se reconoce además que los grupos funcionales presentes en los compuestos de Fórmula I pueden contener grupos protectores. Por ejemplo, los sustituyentes de cadena lateral de aminoácidos de los compuestos de Fórmula I se pueden sustituir con grupos protectores tales como grupos benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores se conocen per se como grupos químicos funcionales que pueden ser adjuntados y retirados selectivamente de funcionalidades, tales como los grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para convertir a dicha funcionalidad en inerte frente a las condiciones de reacción química a las que se expone el compuesto. Se puede utilizar cualquiera de una diversidad de grupos protectores con la presente invención. Los grupos preferidos para la protección de lactamas incluyen los grupos sililo, tales como grupos t-butildimetilsililo ("TBDMS"), dimetoxibenzhidrido ("DMB"), acilo, bencilo ("Bn") y metoxibencilo. Los grupos preferidos para la protección de grupos hidroxilo incluyen TBS, acilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), t-

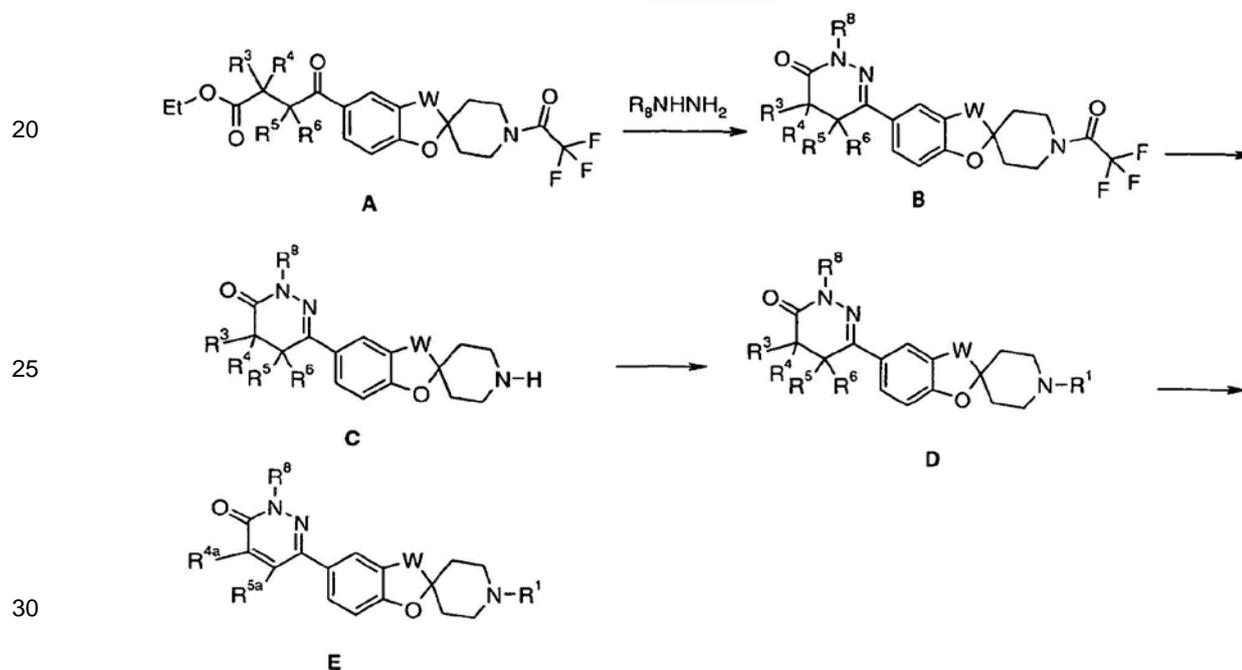
butiloxycarbonilo ("Boc") y metoximetilo. Muchos otros grupos protectores convencionales utilizados por un experto en la técnica se pueden encontrar en Greene, T. W, and Wuts, PGM, "Protective Groups in Organic Synthesis" 2ª Ed., Wiley & Sons, 1991.

Síntesis

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una serie de procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a los que se describen a continuación, o por medio de modificaciones de estos procedimientos mediante la aplicación de técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Está contemplado que todos los procesos que se dan a conocer en asociación con la presente invención se lleven a la práctica en cualquier escala, incluyendo miligramos, gramos, multigramos, kilogramos, multikilogramos o a escala industrial comercial.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una serie de procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a los que se describen a continuación, o por medio de modificaciones de estos procedimientos mediante la aplicación de técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Está contemplado que todos los procesos que se dan a conocer en asociación con la presente invención se lleven a la práctica en cualquier escala, incluyendo miligramos, gramos, multigramos, kilogramos, multikilogramos o a escala industrial comercial.

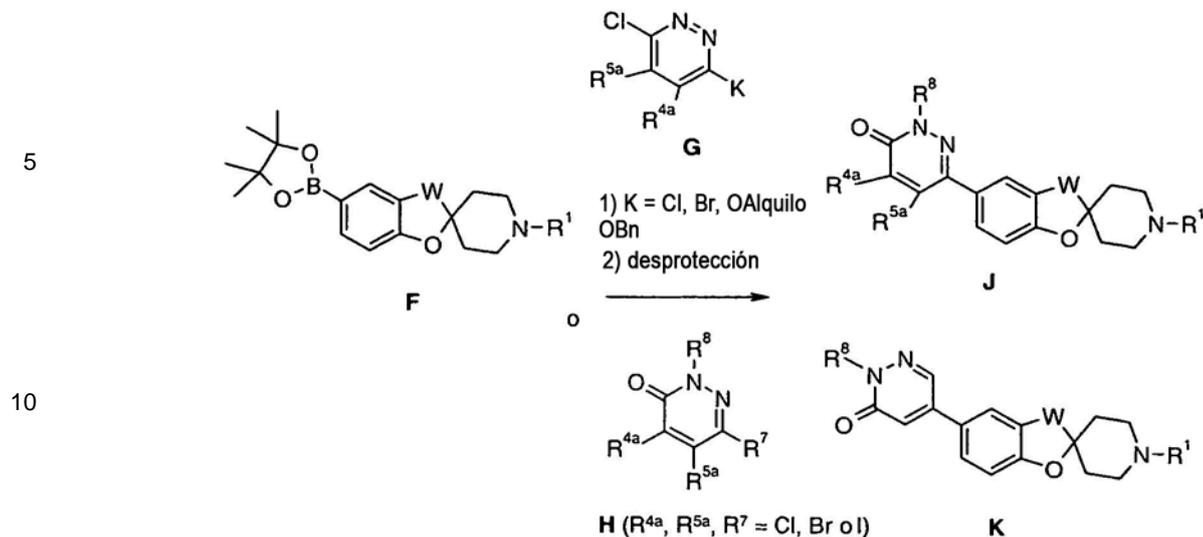
Esquema 1



35 La condensación de un ácido 4-oxobutírico o un éster intermedio de estructura general A, o un derivado del mismo, con hidrazina o un derivado hidrazina sustituido en N con R^8 en un disolvente tal como etanol o 2-propanol proporcionó una ruta para la 4,5-dihidropiridazinona de estructura general B. Los intermedios ceto-ácido con sustitución en las posiciones 4 y 5 son conocidos y pueden prepararse fácilmente. Las piridazinonas con $R^{3/4a}$ y $R^{5/5a}$ condensadas con grupos heteroarilo o cicloalquilo se sintetizan a partir de los correspondientes anhídridos o ésteres de ácidos. En los casos en que R^1 es un grupo protector, la desprotección da compuestos con $R^1 = H$ de estructura general C. Las transformaciones convencionales de NH por reacciones de alquilación o aminación reductora produce ejemplos de estructura general D. Las 4,5-dihidropiridazinonas de estructura D se pueden oxidar a una piridazinona aromática de estructura general E utilizando MnO_2 , $CuCl_2$, DDQ, óxido de selenio, DMSO / base o 3-nitrobenzenosulfonato de sodio en presencia de hidróxido de sodio. Las $NH(R^8 = H)$ piridazinonas se pueden alquilar con grupos alquilo o alquilo sustituido utilizando un R^8 -haluro, una base, por ejemplo K_2CO_3 , Cs_2CO_3 o NaH , en un disolvente inerte tal como DMF, THF o CH_3CN . Ejemplos en los que R^8 es H se pueden convertir en análogos en los que R^8 es arilo o heteroarilo por medio de reacciones convencionales de acoplamiento con paladio o cobre utilizando el haluro de arilo o heteroarilo adecuado.

40

45

Esquema 2

15 Los ejemplos de aril piridazinona de la invención se pueden sintetizar también utilizando química de acoplamiento cruzado convencional de Suzuki. Se somete un derivado espiro éter de boro de estructura general F a reacción de acoplamiento cruzado con paladio (reacción de Suzuki) con un derivado piridazina de estructura general G o una piridazinona de estructura H en la que el grupo R^{4A} , R^{5A} o R^7 puede ser un halógeno, de preferencia Br o I para producir los ejemplos de estructura general J y K.

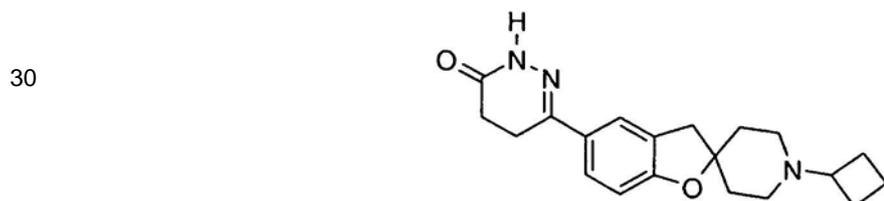
20 Los ejemplos de espiro-pirrolidina, -azepina y -3-piperidina de la invención se pueden sintetizar utilizando los procedimientos que se resumen para los ejemplos de espiro-4-piperidina con N-Boc-3-pirrolidinona, N-Boc-hexahidro-1H-azepin-4-ona o N-Boc-3-piperidona como materiales de partida, respectivamente, en lugar de N-Boc-4-piperidona.

Ejemplos

25 Otras características de la invención resultarán evidentes a lo largo de las siguientes descripciones de formas de realización de ejemplo según se muestran a continuación. Estos ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden ser limitantes de la misma.

Ejemplo 1

6-(1-Ciclobutil-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona



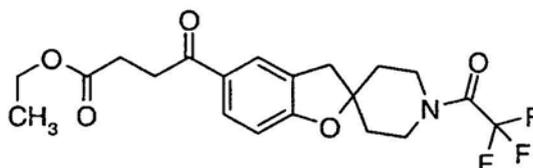
Etapas 1: Síntesis de 1'-trifluoroacetil-espiro[benzofuran-2(3H)-4'-piperidina]



40 Se trató una disolución de espiro[benzofuran-2(3H)-4'-piperidina] (8 g, 40 mmol) en cloruro de metileno (70 ml) con piridina (8 ml, 100 mmol) y anhídrido trifluoroacético (7 ml, 50 mmol) a 10 °C. Se agitó la mezcla a 10 °C durante 2 horas, a continuación se extinguió con HCl 1N y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró produciendo 1'-trifluoroacetil-espiro[benzofuran-2(3H)-4'-piperidina] (10,86 g, 91%),

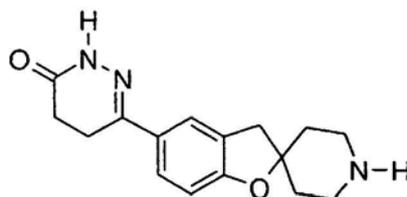
EM m/z = 286 (M + H).

Etapa 2 : Síntesis de 1'-trifluoroacetil-5-(etiléster del ácido 4-oxo-butírico)-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]



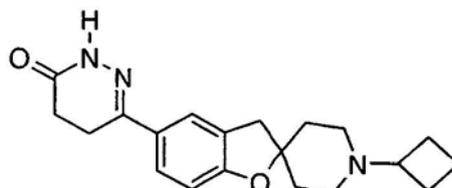
Se enfrió una mezcla del producto de la etapa 1 (0,51 g, 1,8 mmol) y cloruro de succinil etilo (0,25 ml, 1,8 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) hasta 0 °C. Se añadió tetracloruro de estaño (disolución 1M en cloruro de metileno) (2,32 ml, 2,32 mmol) a 10 °C, se agitó durante 30 minutos y a continuación se extinguió con HCl acuoso 2N a 0 °C. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice ISCO (columna de 40 g) utilizando EtOAc al 20% en hexano dando 1'-trifluoroacetil-5-(4-oxo-etiléster del ácido butírico)-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina] (0,61 g, 83%), EM m/z = 414 (M + H).

Etapa 3: Síntesis de 6-(espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona



Se calentó una mezcla del producto de la etapa 2 (0,61 g, 1,5 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,57 ml, 11 mmol) en isopropanol (7 ml) a 110 °C durante 15 horas. Se evaporó el isopropanol a presión reducida y se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró dando 6-(espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (0,4 g, 95%), EM m/z = 286 (M + H). El material bruto se utilizó en la siguiente reacción sin otra purificación.

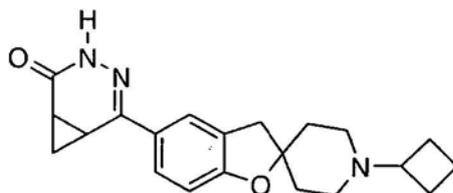
Etapa 4: Síntesis de 6-(1-ciclobutil-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona



Se agitó una disolución del producto de la etapa 3 (0,4 g, 1,4 mmol) en una mezcla de DMF (2 ml) y MeOH (10 ml) bajo argón. Se añadió ciclobutanona (0,42 ml, 6,4 mmol), cianoborohidruro de sodio (0,35 g, 5,6 mmol) y ácido acético (0,2 ml, 3,17 mmol) de manera consecutiva y se agitó a 60 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre disolución de carbonato de sodio acuoso 1M y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ISCO (columna de 40 g) utilizando metanol del 5 al 10% en cloruro de metileno hasta metanol al 10% que contenía 4 ml de hidróxido de amonio en cloruro de metileno. El producto puro recuperado se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se realizó la cristalización del producto desde una mezcla de cloruro de metileno, etanol, éter y hexano dando el ejemplo 1 (6-(1-ciclobutil-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona) (94 mg, 20%, pureza del 96%), pf 207-209 °C (cloruro de metileno, etanol, éter y hexano), EM m/z = 340 (M + H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,57-2,15 (m, 12H), 2,37-2,56 (m, 2H), 2,60 (t, J = 16,16 Hz, 2H), 2,76-2,87 (m, 1H), 2,96 (t, J = 16,32 Hz, 2H), 3,01 (s, 2H), 6,78 (d, J = 8,33 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 2

5



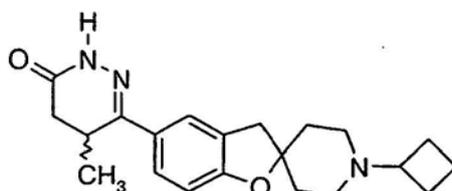
Este compuesto se preparó por medio del procedimiento descrito para el Ejemplo 1 utilizando anhídrido del ácido ciclopropano dicarboxílico dando 1'-ciclobutil-5-(3,4-diaza-biciclo[4,1,0]hepten-2-ona-5-il)-espino[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]: pf 189-191 °C, EM m/z = 352 (M + H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,97 (dt, J₁ = 10,14 Hz, J₂ = 5,31 Hz, 1H), 1,54-2,13 (m, 12H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,40-2,58 (m, 4H), 2,77-2,89 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

10

Ejemplo 3

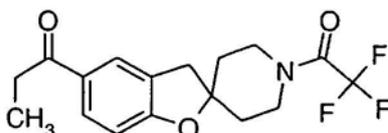
6-(1-Ciclobutil-espino[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

15



Etapa 1: Síntesis de 1'-trifluoroacetil-5-(propanoil)-espino[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]

20

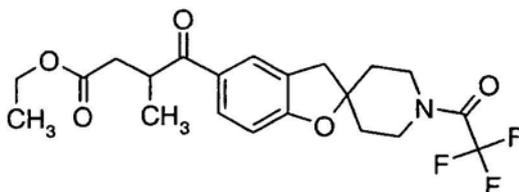


25

Se enfrió una mezcla de 1'-trifluoroacetil-espino[benzofuran-2(3H)-4'-piperidina] (3,1 g, 11 mmol) y cloruro de propanoil (1 ml, 10 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) a 10 °C. Se añadió tetracloruro de estaño (disolución 1M en cloruro de metileno) (14,14 ml, 14,11 mmol) a 10 °C y se agitó a 10 °C durante 30 minutos, a continuación se extinguió con HCl acuoso 2N a 0 °C. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ISCO (columna de 120 g) utilizando EtOAc al 22% en hexano produciendo 1'-trifluoroacetil-5-(propanoil)-espino[benzofuran-2(3H)-4'-piperidina] (2,2 g, 59%), EM m/z = 342 (M+ H).

Etapa 2: Síntesis de 1'-trifluoroacetil-5-(etiléster del ácido 3-metil-4-oxo-butírico)-espino[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]

30

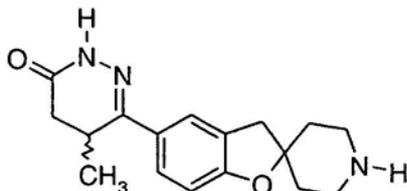


Se enfrió una disolución de 1'-trifluoroacetil-5-(propanoil)-espino[benzofuran-2(3H),4'-piperidina] (2,2 g, 6,45 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (disolución 2M en THF (3,56 ml, 7,09 mmol)) y se calentó hasta ta durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (0,79 ml, 7,1 mmol) y se calentó hasta ta durante 30 minutos, a continuación se extinguió con HCl 1M acuoso a 0 °C. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró dando una 1'-trifluoroacetil-5-(etiléster del ácido 3-metil-4-oxo-butírico)-espino[benzofuran-2(3H),4'-piperidina] bruta (3,34 g), EM m/z = 428 (M-55).

40

Etapa 3: Síntesis de 6-(espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

5

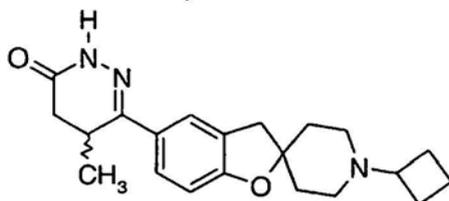


10

Se calentó una mezcla de 1'-trifluoroacetil-5-(etiléster del ácido 3-metil-4-oxo-butírico)-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina] (3,34 g, 7,8 mmol) y monohidrato de hidrazina (3 ml, 60 mmol) en isopropanol (25 ml) a 110 °C durante 15 horas. Se evaporó el isopropanol a presión reducida y se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró produciendo una 6-(espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona bruta (1,4 g, 60%), EM m/z = 300 (M + H). El material bruto se utilizó en la siguiente reacción sin otra purificación.

Etapa 4: Síntesis de 6-(1-ciclobutil-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona

15



20

Se agitó una disolución del producto de la etapa 3 (6-(espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona) (1,4 g, 4,7 mmol) en una mezcla de DMF (2 ml) y MeOH (10 ml) bajo argón. Se añadió ciclobutanona (1,4 ml, 19 mmol), cianoborohidruro de sodio (1,2 g, 19 mmol) y ácido acético (0,65 ml, 11,36 mmol) de manera consecutiva y se agitó a 60 °C durante 13 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre disolución de carbonato de sodio acuosa 1M y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ISCO (columna de 120 g) utilizando metanol del 5 al 10% en cloruro de metileno para obtener un producto puro. Se realizó la cristalización del producto puro desde una mezcla de cloruro de metileno, etanol, éter y hexano produciendo 6-(1-ciclobutil-espiro[benzofuran-2(3H), 4'-piperidina]-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (512 mg, 31%, pureza del 98%), pf 213-215 °C (cloruro de metileno, etanol, éter y hexano), EM m/z = 354 (M + H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (d, J = 7,35 Hz, 3H), 1,63-2,14 (m, 10H), 2,36-2,57 (m, 4H), 2,70 (dd, J₁ = 16,90 Hz, J₂ = 6,78 Hz, 1H), 2,76-2,86 (m, 1H), 3,01 (s, 2H), 3,27-3,37 (m, 1H), 6,785 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

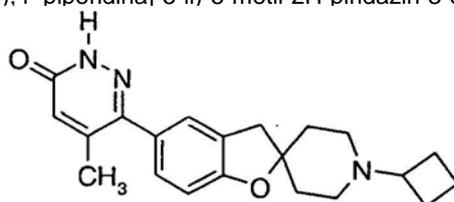
25

30

Ejemplo 4

6-(1-ciclobutil-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-5-metil-2H-piridazin-3-ona

35



40

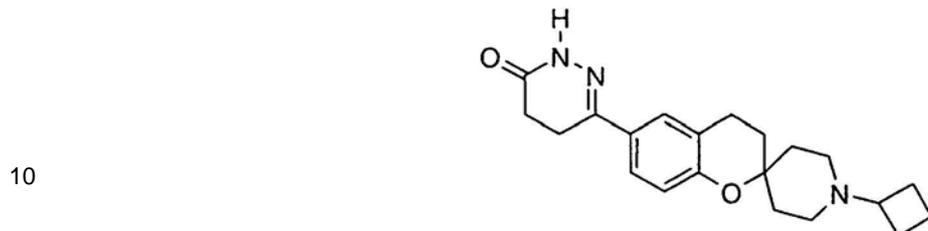
Se calentó una mezcla de 6-(1-ciclobutil-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona (202 mg, 0,57 mmol) y carbonato de cesio (372 mg, 1,14 mmol) en sulfóxido de dimetilo (8,5 ml) a 130 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta TA y se repartió entre agua y cloruro de metileno. Se añadió cloruro de sodio a la mezcla y la fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ISCO (columna de 80 g) utilizando metanol del 5% al 10% en cloruro de metileno hasta metanol al 10% que contenía hidróxido de amonio al 1% en cloruro de metileno. El producto recuperado se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir un producto puro. Se realizó la cristalización del

45

producto puro desde una mezcla de cloruro de metileno, metanol, éter y hexano dando el ejemplo 4 (6-(ciclobutil-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidina]-5-il)-5-metil-2H-piridazin-3-ona) (42 mg, 21%, pureza del 96%), pf 243-245 °C, EM m/z = 352 (M+H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,55-2,97 (m, 18H), 3,05 (s, 2H), 6,80-6,86 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

5 Ejemplo 5

1'-Ciclobutil- [6-(4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidro-benzopiran-2,4'-piperidina]

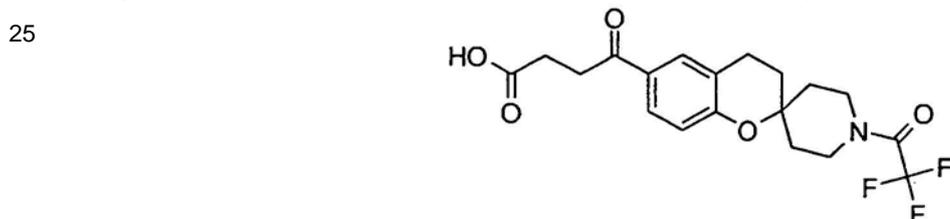


Etapa 1: Síntesis de 1'-trifluoroacetil-espiro(3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina)



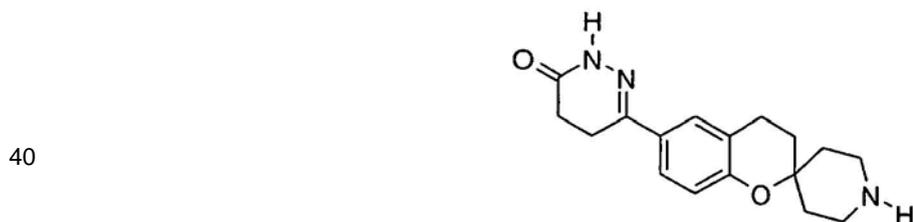
Se trató una disolución de 3,4-dihidroespiro[benzopiran-2,4'-piperidina] - HCl (7 g, 30 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) con piridina (10 ml, 100 mmol) y anhídrido trifluoroacético (4,5 ml, 32 mmol) a 10 °C. Se agitó la mezcla a 10 °C durante 3 horas, a continuación se extinguió con HCl 1N y se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir un producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ISCO (columna de 330 g) utilizando acetato de etilo al 12% hasta el 18% en hexano obteniéndose una 1'-trifluoroacetil-3,4-dihidroespiro[benzopiran-2,4'-piperidina] bruta (7,48 g, 72%), EM m/z = 300 (M+H).

Etapa 2: Síntesis de 1'-trifluoroacetil-6-(ácido 4-oxo-butírico)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]



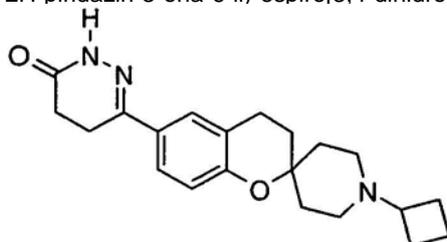
30 Se enfrió una mezcla de 1'-trifluoroacetil-espiro(3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina) (0,66 g, 2,20 mmol) y anhídrido succínico (0,24 g, 2,43 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 ml) hasta 0 °C. Se añadió cloruro de aluminio (0,90 g, 7 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas, a continuación se extinguió con HCl 1N acuoso a 0 °C. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró dando una 1'-trifluoroacetil-6-(ácido 4-oxo-butírico)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina] bruta (0,97 g), EM m/z = 400 (M + H) y 399 (M - H).

Etapa 3: Síntesis de 6-(4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]



Se calentó una mezcla de 1'-trifluoroacetil-6-(ácido 4-oxo-butírico)-espiro[3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina] (0,97 g, 2,4 mmol) y monohidrato de hidrazina (2,5 ml, 80 mmol) en isopropanol (12 ml) a 110 °C durante 19 horas. El isopropanol se evaporó a presión reducida y se formó la mezcla azeotrópica tres veces con benceno produciendo una 6-(4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina] bruta (0,92 g), EM m/z = 300 (M + H). El producto bruto se utilizó para la siguiente reacción sin otra purificación.

Etapa 4: 1'-Ciclobutil-6-(4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina]

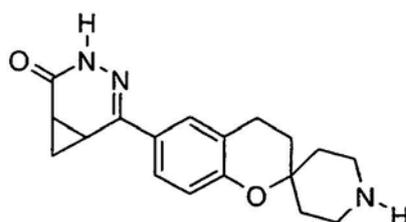


Se agitó una disolución del producto de la etapa 3 (0,92 g, 3,10 mmol) en una mezcla de DMF (2 ml) y MeOH (6 ml) bajo argón. Se añadió ciclobutanona (0,9 ml, 10 mmol), cianoborohidruro de sodio (0,8 g, 10 mmol) y ácido acético (0,42 ml, 7,4 mmol) de manera consecutiva y se agitó a 60 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre disolución de carbonato de sodio acuosa 1M y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ISCO (columna de 40 g) utilizando metanol del 4,5% al 10% en cloruro de metileno hasta metanol al 10% que contenía 4 ml de hidróxido de amonio en cloruro de metileno para obtener el producto puro. El producto recuperado se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se realizó la cristalización del producto puro desde una mezcla de cloruro de metileno, etanol, éter y hexano produciendo 1'-ciclobutil-6-(4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina] (39 mg, pureza del 95%), pf 242-243,5 °C (cloruro de metileno, etanol, éter y hexano), EM m/z = 354 (M + H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,52-2,02 (m, 12H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,19-2,36 (m, 2H), 2,59 (t, J = 8,49 Hz, 2H), 2,64-2,75 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,82 Hz, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 8,43 (s, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon utilizando los procedimientos dados a conocer en el presente documento.

Ejemplo 6 de referencia

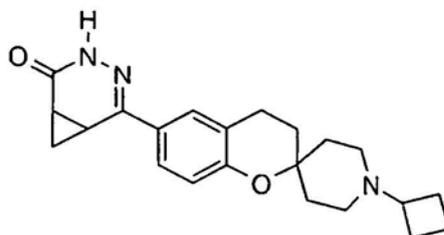
6-(3,4-diaza-biciclo[4,1,0]hept-4-en-2-ona-5-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina]



Ejemplo 6: pf 284-287 °C; EM m/z = 312 (M + H); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO): δ 0,71 (dt, J₁ = 9,28 Hz, J₂ = 4,71 Hz, 1H), 1,63-1,90 (m, 6H), 1,90-2,09 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 2H), 2,92-3,02 (m, 4H), 6,82-6,90 (m, 2H), 7,52-7,59 (m, 2H), 10,69 (s, 1H).

Ejemplo 7

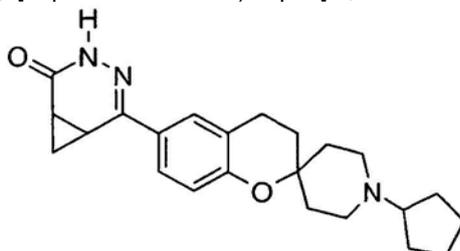
1'-Ciclobutil-6-(3,4-diaza-biciclo[4,1,0]hept-4-en-2-ona-5-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina]



Ejemplo 7: pf 228-230 °C; EM m/z = 366 (M + H); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (dt, J_1 = 9,75 Hz, J_2 = 4,76 Hz, 1H), 1,57-2,15 (m, 14H), 2,17-2,35 (m, 3H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 8,29 (s, 1H).

Ejemplo 8

5 1'-Ciclopentil-6-(3,4-diaza-biciclo[4,1,0]hept-4-en-2-ona-5-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]

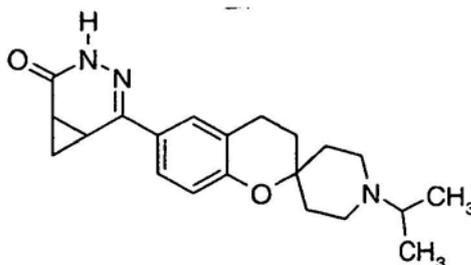


10

Ejemplo 8: pf 229-231 °C; EM m/z = 380 (M + H); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (dt, J_1 = 9,74 Hz, J_2 = 4,83 Hz, 1H), 1,41-1,99 (m, 16H), 2,18-2,25 (m, 1H), 2,41-2,70 (m, 4H), 2,77-2,91 (m, 3H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 8,32 (s, 1H).

Ejemplo 9 de referencia

15 1'-Isopropil-6-(3,4-diaza-biciclo[4,1,0]hept-4-en-2-ona-5-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]

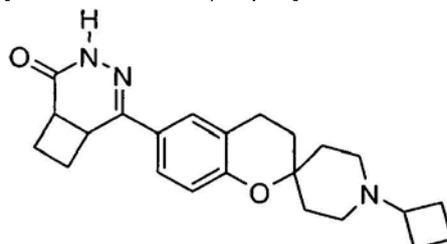


20

Ejemplo 9: pf 160,6-164 °C (cloruro de metileno, etanol, éter y hexano); EM m/z = 354 (M + H); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (dt, J_1 = 10,14 Hz, J_2 = 5,21 Hz, 1H), 1,10-1,22 (m, 6H), 1,74-1,95 (m, 7H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,50-2,92 (m, 8H), 6,88-6,93 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 8,31 (s, 1H).

Ejemplo 10

1'-Ciclobutil-6-(3,4-diaza-biciclo[4,2,0]oct-4-en-2-ona-5-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]

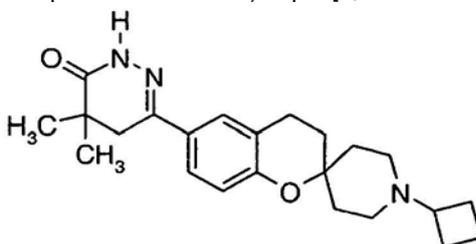


30

Ejemplo 10: pf 202-204 °C (cloruro de metileno, etanol, éter y hexano); EM m/z = 380 (M + H); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,54-2,93 (m, 23H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,83-3,93 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 8,34 (s, 2H).

Ejemplo 11

1'-Ciclobutil-6-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]

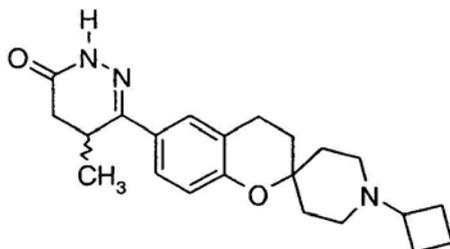


40

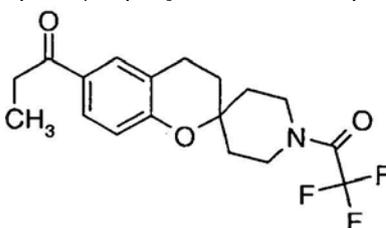
Ejemplo 11: pf 246-248 °C (cloruro de metileno, etanol, éter y hexano); EM m/z = 382 (M + H); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,25 (s, 6H), 1,62-1,93 (m, 8H), 1,95-2,16 (m, 4H), 2,24-2,39 (m, 1H), 2,65-2,95 (m, 7H), 6,83-6,90 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 12

5 1'-Ciclobutil-6-(5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]:



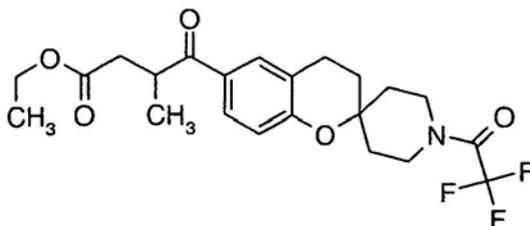
10 **Etapa 1:** Síntesis de 1'-trifluoroacetil-6-(propanoil)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]



15 Se enfrió una mezcla de 1'-trifluoroacetil-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina] (1,49 g, 4,98 mmol) y cloruro de propanoil (0,4 ml, 5 mmol) en cloruro de metileno (13 ml) a 10 °C. Se añadió tetracloruro de estaño (disolución 1M en cloruro de metileno) (0,76 ml, 6,5 mmol) a 10 °C y se agitó a 10 °C durante 20 minutos, a continuación se extinguió con HCl acuoso 2N a 0 °C. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ISCO (columna de 80 g) utilizando EtOAc del 17% al 35% en hexano produciendo 1'-trifluoroacetil-6-(propanoil)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina] (1,42 g, 81 %),

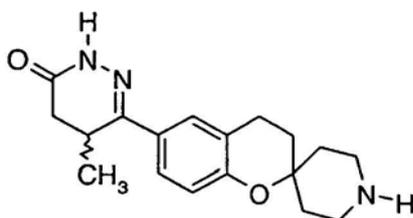
EM m/z = 356 (M + H).

25 **Etapa 2:** Síntesis de 1'-trifluoroacetil-6-(etiléster del ácido 3-metil-4-oxo-butírico)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]



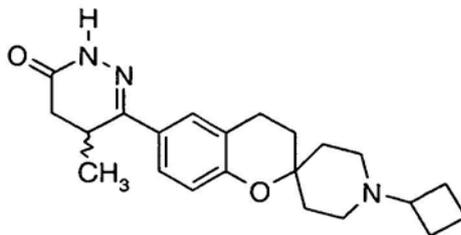
30 Se enfrió una disolución del producto de la etapa 1 (1'-trifluoroacetil-6-(propanoil)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]) (1,4 g, 3,9 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio, (disolución 2M en THF) (2,16 ml, 4,33 mmol) y se calentó hasta ta durante 30 minutos. La reacción se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (0,48 ml, 4,30 mmol) y se calentó hasta ta durante 30 minutos, a continuación se extinguió con HCl acuoso 1M a 0 °C. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando una 1'-trifluoroacetil-6-(etiléster del ácido 3-metil-4-oxo-butírico)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina] bruta (2,21 g), EM m/z = 442 (M + H).

40 **Etapa 3:** Síntesis de 6-(5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]



Se calentó una mezcla del producto de la etapa 2 (2,21 g, 5,01 mmol) y monohidrato de hidrazina (1,5 ml, 30 mmol) en isopropanol (15 ml) a 110 °C durante 36 horas. Se evaporó el isopropanol a presión reducida y se formó la mezcla azeotrópica dos veces con benceno produciendo un producto bruto (2,45 g), EM m/z = 314 (M + H). El producto bruto se utilizó para la siguiente reacción sin otra purificación.

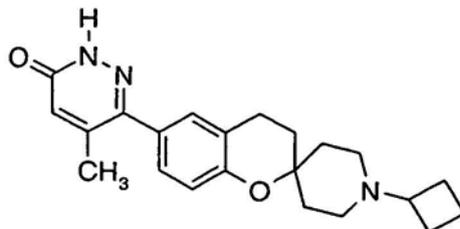
5 **Etapla 4:** Síntesis de 1-ciclobutil-6-(5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina]



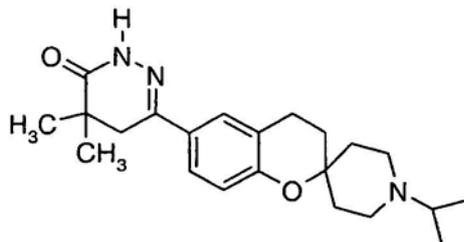
10 Se agitó una disolución del producto de la etapa 3 (2,45 g, 7,82 mmol) en una mezcla de DMF (5 ml) y MeOH (15 ml) bajo argón. Se añadió ciclobutanona (1,8 ml, 24 mmol), cianoborohidruro de sodio (1,2 g, 19 mmol) y ácido acético (0,90 ml, 20 mmol) de manera consecutiva y se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre disolución acuosa de carbonato de sodio 1M y cloruro de metileno. La fase
15 acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ISCO (40 g) utilizando metanol del 2% al 10% en cloruro de metileno hasta metanol al 10% que contenía 4 ml de hidróxido de amonio en cloruro de metileno para obtener un producto puro. El producto puro recuperado se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera,
20 se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto puro se cristalizó desde una mezcla de cloruro de metileno, etanol, éter y hexano produciendo 1-ciclobutil-6-(5-metil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina]: (550 mg, 19%, pureza del 95%), pf 207-209 °C (cloruro de metileno, etanol, éter y hexano), EM m/z = 368 (M + H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (d, J = 7,33 Hz, 3H), 1,61-2,01 (m, 12H), 2,02-2,14 (m, 2H), 2,19-2,32 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,60-2,74 (m, 2H), 2,77-2,90 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 1H), 6,84-
25 6,92 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 13

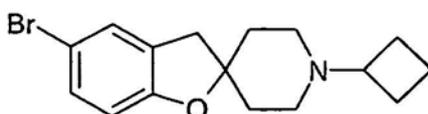
1'-Ciclobutil- 6-(5-metil-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina]



30 Se calentó una mezcla de ejemplo 12 (103 mg, 0,28 mmol) y carbonato de cesio (536 mg, 1,60 mmol) en sulfóxido de dimetilo (6 ml) a 100-110 °C durante 27 horas. La mezcla se enfrió hasta ta y se repartió entre agua y cloruro de metileno. Se añadió cloruro de sodio a la mezcla y la fase acuosa se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ISCO (columna de 40 g) utilizando metanol del 5% al 10% en cloruro de metileno hasta metanol al 10% que contenía hidróxido de amonio al 4% en cloruro de metileno. El producto recuperado se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir a producto puro. Se realizó la cristalización del producto puro desde una mezcla de cloruro de metileno, etanol, éter y hexano dando 1'-ciclobutil-
35 6-(5-metil-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina] (32 mg, 21%, pureza del 93%), pf 270-272 °C (cloruro de metileno, etanol, éter y hexano), EM m/z = 366 (M + H); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,56-1,85 (m, 11H), 1,92-2,03 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 2H), 2,72-2,80 (m, 3H), 6,76-
40 6,82 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 2H), 12,92 (s, 1H).

Ejemplo 14 de referencia

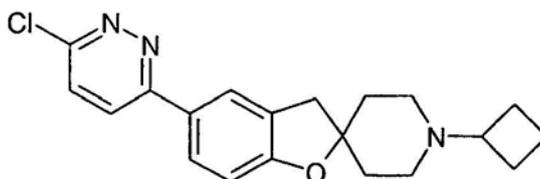
1'-Isopropil-[6-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidro[benzopirano-2,4'-piperidino]: pf 210-213 °C (cloruro de metileno, etanol, éter y hexano); EM m/z = 370 (M + H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1.,15 (d, 6H, J = 6,5 Hz), 1,25 (s, 6H), 1,8-1,91 (m, 6H), 2,66-2,84 (m, 9H), 6,88 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,47-7,49 (m, 2H), 8,45 (s, 1H).

Etapas 1

A una disolución de 5-bromo-espiro[benzofurano-2(3H)-4'-piperidino] (260,0 mg, 0,97 mmol) en metanol (5,0 ml, 120 mmol) se le añadieron 100 µl (1,75 mmol) de AcOH seguidos por ciclobutanona (679,6 mg, 9,7 mmol) a ta. A esta mezcla se le añadió cianoborohidruro de sodio (200 mg, 3,18 mmol) en pequeñas porciones durante 5 minutos. Tras 5 minutos, el análisis por HPLC indicó aproximadamente un 10 % de material de partida. Se añadieron otros 100 µl de AcOH seguidos por otros 200 mg de NaCNBH₃. Tras agitar durante 15 minutos, el análisis por CLEM indicó la desaparición total del material de partida. La mezcla se concentró y se extrajo con CH₂Cl₂/NaHCO₃ saturado. Tras la evaporación y el secado (Na₂SO₄), se obtuvo un aceite amarillo pálido que se purificó por medio de cromatografía ISCO utilizando CH₂Cl₂ y MeOH al 0-10% que contenía NH₄OH acuoso al 1% dando el compuesto del título como un sólido blanco ceroso (250 mg, 74%). pf: 79-80 °C, MS: m/z 322/324 (M+1, picos isotópicos de Br). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (d, J = 0,75 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,1-2,6 (s a, 4H) y 1,6-2,1 (m, 10H).

Ejemplo 15

1'-Ciclobutil-5-(6-cloropiridazin-3-il)espiro[benzofurano-2(3H)-4'-piperidino]

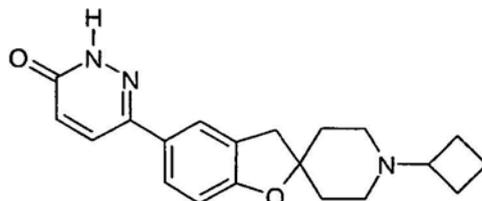


En un matraz seco de base redonda se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (22 mg, 0,024 mmol) y triciclohexilfosfina (28,0 mg, 0,1 mmol) bajo atmósfera de N₂. Se añadió dioxano (6 ml) y la disolución oscura se agitó durante 30 minutos a ta. A esta disolución parduzca oscura se le añadió 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (0,20 g, 0,79 mmol), acetato de potasio (0,10 g, 1,02 mmol) y una disolución de 1'-ciclobutil-5-bromo-espiro[benzofurano-2(3H)-4'-piperidino] (245,00 mg, 0,76 mmol) en dioxano (5 ml) en ese orden. La mezcla se purgó con N₂ durante 10 minutos y se calentó a 80 °C. Tras permanecer a reflujo durante 14 horas, el análisis por CLEM indicó la ausencia del bromuro con la masa esperada m/z 370 para el borolano. El borolano bruto intermedio se sometió a la reacción de acoplamiento de Suzuki mediante la adición de 3,6-dicloropiridazina (0,55 g, 3,69 mmoles), (PH₃P)₄Pd (85 mg, 0,073 mmoles), THF (15 ml), EtOH (5 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (8 ml). Tras 10 horas, el análisis por HPLC indicó el producto esperado como el pico más importante. La reacción se concentró y se purificó por medio de cromatografía ISCO (DCM/MeOH/NH₄OH) obteniéndose el producto como un sólido beis (80 mg, 28 %). pf 193-194 °C, MS: m/z 356 (M + 1). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,97 (s, 1H), 7,73-7,77 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,9 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,1 (s, 2H), (2,8, m, 1H), 2,4-2,6 (s a, 4H) & 1,65-2,15 (m, 10H).

Ejemplo 16

1'-Ciclobutil-5-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) espiro[benzofuran-2(3H)-4'-piperidinal]

5

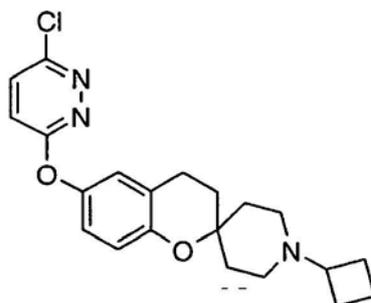


Al ejemplo 15 (1'-ciclobutil-5-(6-cloropiridazin-3-il)espiro[benzofuran-2(3H)-4'-piperidina]) (75,00 mg, 0,2108 mmol) en ácido acético (5,0 ml, 88 mmol) se le añadió acetato de sodio (100,00 mg, 1,219 mmol) y se sometió a reflujo durante 3 horas. La mezcla se evaporó, el residuo se evaporó conjuntamente con tolueno (2 x 10 ml) y a continuación se sometió a cromatografía por medio de un sistema de cromatografía ISCO (DCM/MeOH/NH₄OH) dando el compuesto del título 50 mg (68%). pf 227-228 °C, MS: m/z 338 (M + 1). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 12 (s, 1H), 7,7 (d, J = 9,85 Hz, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,85 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,05 (s, 2H), (2,85, m, 1H), 2,4-2,6 (s a, 4H) y 1,65-2,15 (m, 10H).

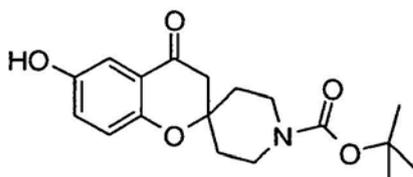
Ejemplo 17

15 6-espiro[3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina]-6-iloxi-4-cloropiridazina

20

**Etapas 1**

25

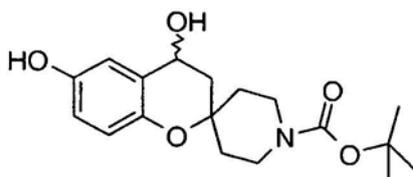


1'- t-Butiloxicarbonil-4-oxo-6-hidroxi-espiro[3Hbenzopirán-2,4'-piperidina]

Se agitó una disolución de 2,5-dihidroxiacetofenona (15 g, 98 mmol), terc-butiléster del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (20 g, 100 mmol) y pirrolidina (21 ml, 260 mmol) en metanol (146 ml) a reflujo durante 23 horas y se concentró bajo vacío para producir un material bruto rojo oleoso. El material bruto oleoso se purificó por medio de cromatografía ISCO (columna de 330 g) utilizando acetato de etilo del 27 al 80% en hexano dando el producto de la etapa 1 (27 g, 82%), pf 72-74 °C (acetato de etilo, éter y hexano), EM m/z = 332 (M - H).

Etapas 2

35



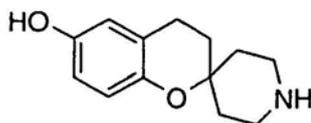
1'- t-Butiloxicarbonil-4,6-dihidroxi-espiro[3Hbenzopirán-2,4'-piperidina]

40 Se enfrió una disolución del producto de la etapa 1 (4,51 g, 13,5 mmol) en metanol (50 ml) hasta 15 °C y se añadió lentamente borohidruro de sodio, la mezcla se agitó a continuación durante 30 minutos y posteriormente se concentró. El residuo bruto se repartió entre cloruro de metileno y agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con

cloruro de metileno. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró produciendo el producto de la etapa 2 (4,1 g, 90%), pf 171-173 °C (acetato de etilo, éter y hexano), EM m/z = 334 (M - H).

Etapa 3

5



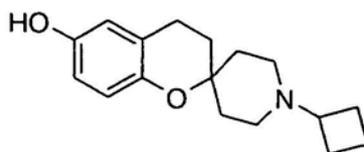
6-Hidroxi-espiro[3Hbenzopirán-2,4'-piperidina]

Se enfrió una disolución del producto de la etapa 2 (23,5 g, 70,1 mmol) y trietilsilano (49 ml, 310 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) hasta 10 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (78 ml, 1000 mmol) y se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se concentró bajo vacío y a continuación se formó la mezcla azeotrópica dos veces con tolueno para producir material oleoso de color ámbar, que tras permanecer en reposo bajo vacío dio un producto sólido. El producto bruto se trituró con una mezcla de hexano:éter (relación 1:1, 175 ml) para producir un producto puro, que se secó a 80 °C dando un sólido color bronce como la sal TFA (21 g, 90%), pf 208-210 °C (éter y hexano), EM m/z = 220 (M + H).

15

Etapa 4

20



1'-Ciclobutil-4-hidroxi-espiro[3,4-dihidro-benzopirán-2,4'-piperidina]

Se agitó una disolución del producto de la etapa 3 (0,76 g, 3,5 mmol) en una mezcla de DMF (2 ml) y MeOH (10 ml) bajo argón. Se añadió ciclobutanona (1,00 ml, 10 mmol), ácido acético (0,4 ml, 7 mmol) cianoborohidruro de sodio (0,9 g, 10 mmol) de manera consecutiva y se agitó a 60 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se repartió entre disolución acuosa de carbonato de sodio 1M y cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un producto bruto. El producto puro recuperado se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Se realizó la cristalización del producto desde una mezcla de cloruro de metileno, etanol, éter y hexano produciendo el producto de la etapa 4 (0,5 g, 53%), pf 211-213 °C (cloruro de metileno, etanol, éter y hexano), EM m/z = 274 (M+H).

25

30

Etapa 5: Ejemplo 17

A una disolución del producto de la etapa 4 (200 mg, 0,73 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (35 mg, 1,4 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió 3,6-dicloro piridazina (218 mg, 1,46 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora y se vertió en una disolución de salmuera a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo cuatro veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir un material bruto. El material bruto se purificó por medio de cromatografía ISCO (40 g) utilizando una mezcla de metanol en cloruro de metileno dando el ejemplo 17 (250 mg, 87%), pf 128-130 °C (cloruro de metileno, metanol, éter y hexano), EM m/z = 386 (M + H).

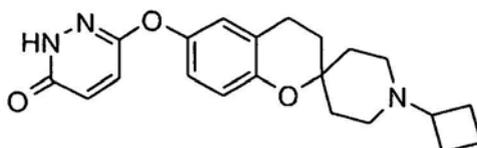
35

40

Ejemplo 18

6-espiro [3,4-dihidrobenzopirán-2,4'-piperidina]-6-iloxi)-2H-piridazin-3-ona

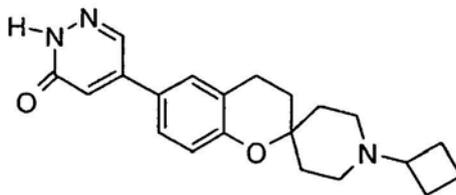
45



Se calentó una mezcla de ejemplo 17 (209 mg, 0,54 mmol) y acetato de sodio (32 mg, 0,39 mmol) en ácido acético (5 ml) hasta 110-115 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró y se formó la mezcla azeotrópica dos veces con tolueno, a continuación se repartió entre cloruro de metileno y la disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto relativamente puro. Se realizó la cristalización del producto puro desde una mezcla de cloruro de metileno, metanol, éter y hexano produciendo 6-(3,4-dihidro-espiro[2H-1-benzopiran-2,4'-piperidina]-6-iloxi)-2H-piridazin-3-ona como un sólido blancuzco (170 mg, 76%), pf 233-235 °C (cloruro de metileno, metanol, éter y hexano), EM m/z = 368 (M+H); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,54-2,01 (m, 10H), 2,03-2,13 (m, 2H), 2,18-2,32 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 2H), 2,74-2,89 (m, 3H), 6,82-6,91 (m, 3H), 7,00 (d, J = 9,92 Hz, 1H) 7,185 (d, J = 9,91 Hz, 1H), 9,84 (s a, 1H).

Ejemplo 19

1'-Ciclobutil-[6-(2H-piridazin-3-ona-5-il)-espiro[3,4-dihidro-benzopiran-2,4'-piperidina]

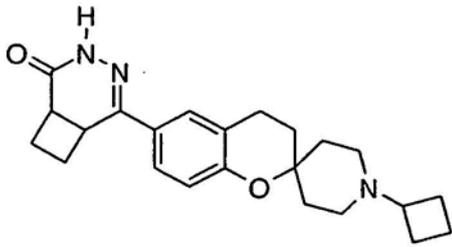
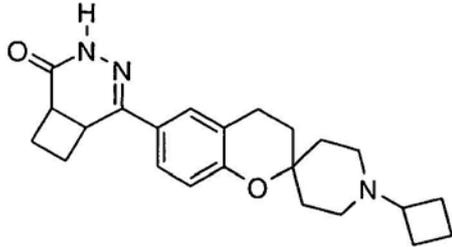


A un matraz de 100 ml se le añadió 2-hidroximetil-5-yodo-2H-piridazin-3-ona (0,19 g, 0,76 mmol), 1'-ciclobutil-6-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano)-espiro[3,4-dihidro-benzopiran-2,4'-piperidina] (0,34 g, 0,89 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,088 g 0,076 mmol), K₂CO₃ (0,53 g, 3,8 (mmol), en 1,2-dimetoxietano (8 ml) y agua (8 ml). La mezcla de reacción se trató con N₂ durante 25 minutos y a continuación se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta ta, se añadió una pequeña cantidad de NaCNBH₃ y se agitó durante 5 minutos. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂/MeOH (100 ml, 3:1), a continuación se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El producto se purificó por medio de CCF preparativa (MeOH al 6%/CH₂Cl₂) y el producto se recogió y se trituró con CH₃CN dando 115 mg; pf 216-219 °C; RMN de ¹H (DMSO): 12,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,8 (d, 1H), 2,8 (m, 3H), 2,2-2,3 (a, 2H), 1,95-2,0 (a, 2H), 1,6-1,9 (m, 11H). EM m/z 352 (M + 1).

Los siguientes ejemplos se sintetizaron utilizando los procedimientos usados para el ejemplo 19 con 6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona (Ejemplo 20) y 3-cloro-6-metoxipiridazina (Ejemplo 21).

Ejemplo	Estructura	pf (°C)	EM m/z
20	<p>1'-Ciclobutil-[6-(2-metil-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidro-benzopiran-2,4'-piperidina]</p>	147-149	366 (M+H)
21	<p>1'-Ciclobutil-[6-(2H-piridazin-3-ona-6-il)-espiro[3,4-dihidro-benzopiran-2,4'-piperidina]</p>	273-275	352 (M+H)

El Ejemplo 10 racémico se separó en dos isómeros utilizando cromatografía quiral; ChiralCel OJ-H y dietilamina al 0,1% en metanol al 35%/CO₂. Los isómeros individuales se designaron como Ejemplo 22 (Pico A, eluye de la columna quiral en primer lugar) y Ejemplo 23 (Pico B, eluye de la columna quiral en segundo lugar).

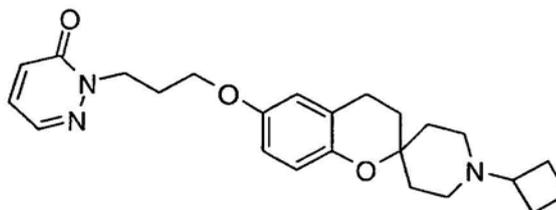
Ejemplo	Estructura	pf (°C)	EM m/z
22		>300 HCl	380 (M+H)
23		>300 HCl	380 (M+H)

5

Ejemplo 24

1'-Ciclobutil-6-(3-(2-piridazin-3-ona)propiloxi)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]

10



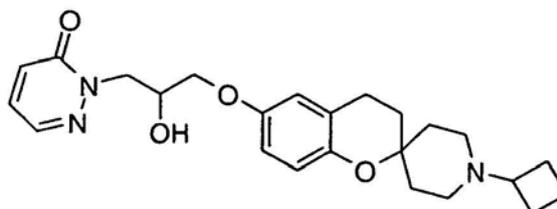
15

A 1'-ciclobutil-4-hidroxi-espiro[3,4-dihidro-benzopiran-2,4'-piperidina] (0,3 g, 1,1 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió NaH (88 mg, 3,7 mmol). Tras 0,5 horas, se añadió 2-(3-cloropropil)-2-H-piridazin-3-ona (0,2 g, 1,15 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora, se concentró y se repartió entre DCM y disolución acuosa de NaHCO₃ y NaCl y se secó (Na₂SO₄). El producto se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5-12%/DCM) dando 360 mg (80%). pf 207-209 °C (sal HCl), EM m/z = 410 (M + H).

Ejemplo 25

1'-Ciclobutil-6-(3-(2-piridazin-3-ona)-2-hidroxipropiloxi)-espiro[3,4-dihidrobenzopiran-2,4'-piperidina]

20

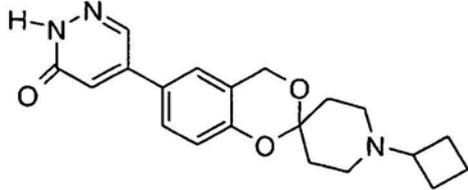
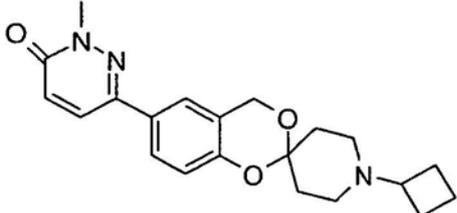
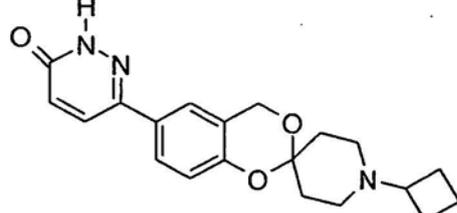
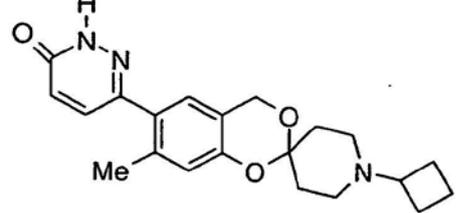
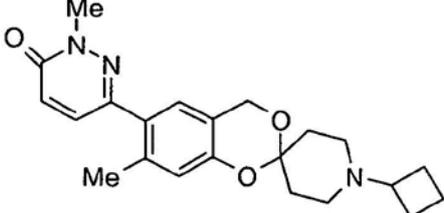


25

Este compuesto se sintetizó por medio del procedimiento utilizado para el ejemplo 24 y 2-oxiranilmetil-2H-piridazin-3-ona. pf 201-203 °C (sal HCl), EM m/z = 426 (M + H).

ES 2 370 378 T3

Los siguientes ejemplos se sintetizaron a partir de 6-bromo-1'-ciclobutil-espiro[1,3benzodioxina-2,4'-piperidina] por medio de los procedimientos utilizados para los ejemplos 19-21.

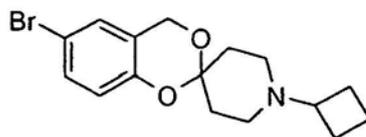
Ejemplo	Estructura	pf (°C)	EM m/z
26	 <p data-bbox="395 645 1062 701">1'-Ciclobutil-6-(2H-piridazin-2-ona-5-il)-espiro[1,3benzodioxina 2,4'-piperidina]</p>	258-262 (HCl)	354 (M + 1)
27	 <p data-bbox="395 987 919 1043">1'-Ciclobutil-6-(2-metil-piridazin-2-ona-6-il)-espiro [1,3benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	185-187	368 (M + H)
28	 <p data-bbox="395 1319 1062 1375">1'-Ciclobutil-6-(2H-piridazin-2-ona-6-il)-espiro[1,3benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	273-275	354 (M + H)
29	 <p data-bbox="395 1659 959 1715">1'-Ciclobutil-7-metil-6-(2H-piridazin-2-ona-6-il)-espiro [1,3benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	230-232	368 (M + H)
30	 <p data-bbox="352 1962 951 2018">1'-Ciclobutil-7-metil-6-(2-metil-piridazin-2-ona-6-il)-espiro [1,3benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	269-270 (HCl)	382 (M + H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	pf (°C)	EM m/z
31	<p>1'-Ciclobutil-5-metil-6-(2H-piridazin-2-ona-6-il)-espiro [1,3benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	255-257 (HCl)	368 (M + H)
32	<p>1'-Ciclobutil-6-(2H-ftalazin-1-ona-4-il)-espiro[1,3benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	258-259	404 (M + H)
33	<p>1'-Ciclobutil-6-(2H-5-fenil-piridazin-2-ona-6-il)-espiro [1,3benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	260-262	430 (M + H)

Síntesis de 6-bromo-1'-ciclobutil-espiro[1,3benzodioxina-2,4'-piperidina]

5

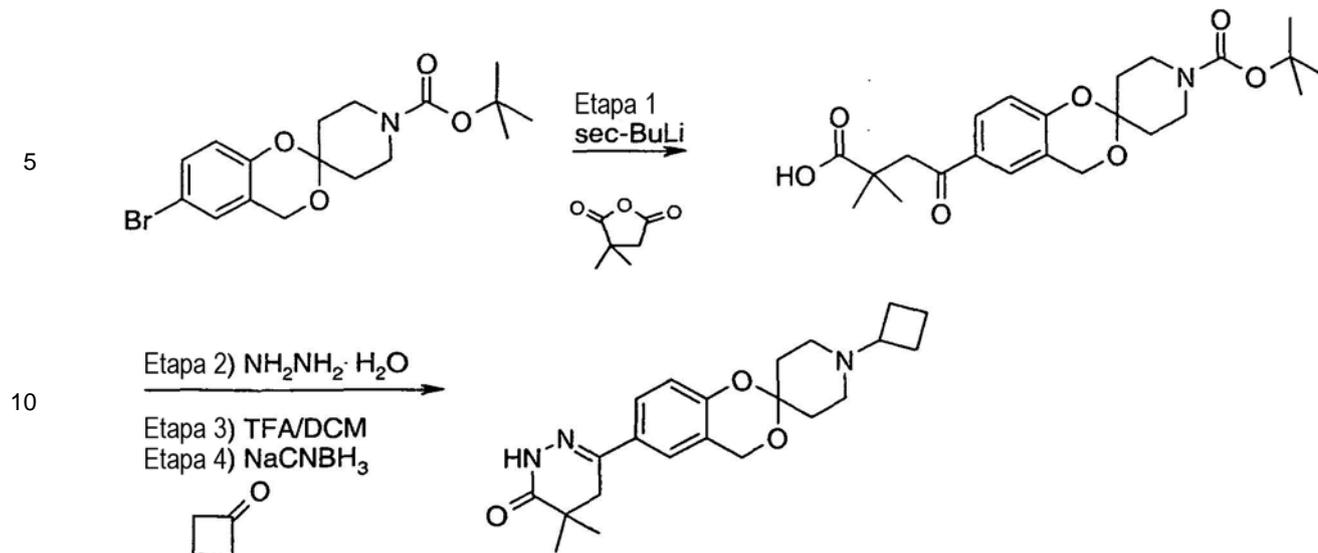


A una disolución de 6-bromo-1'-H-espiro[1,3benzodioxina-2,4'-piperidina] (238g, 0,84 mol) y ciclobutanona (117 g, 1,676 mol) en THF (2 l) en un baño de hielo se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (266 g, 1,255 mol) en porciones durante 25 minutos bajo nitrógeno. Se dejó calentar la mezcla resultante a ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (1,7 l), NaHCO_3 saturado (1,7 l) y acetato de etilo (1,7 l) con agitación vigorosa. Tras la separación, se ajustó el pH de la fase acuosa hasta 11 por medio de la adición de NaOH 2M y se extrajo con acetato de etilo (2 l x 2). Los extractos se combinaron, se lavó con NaHCO_3 saturado (1,5 l), salmuera (1,5 l), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El sólido obtenido se purificó por medio de una cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 3/1 hasta 1/1) dando 208 g (73%). EM m/z = 339 (M + 1).

15 **Ejemplo 34**

1'-Ciclobutil-6-[5H-4,4-dimetilpiridazin-3-ona)-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidina]

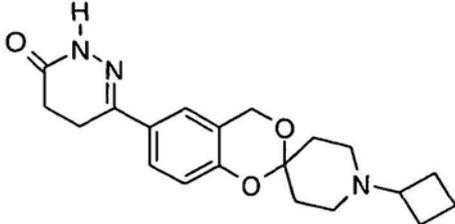
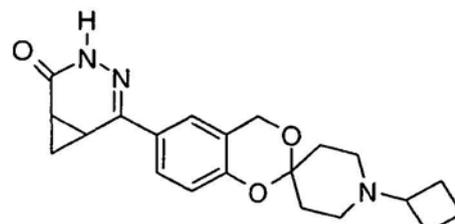
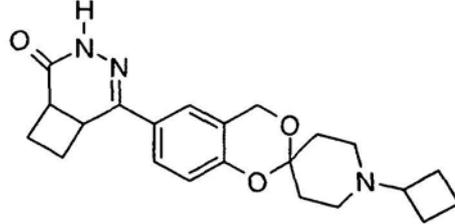
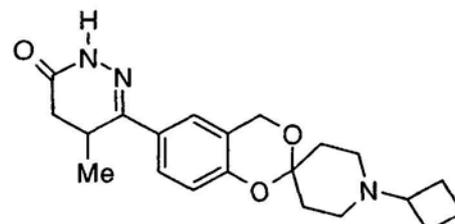
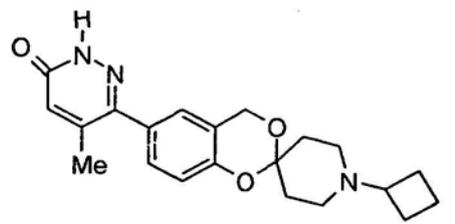
Procedimiento B:



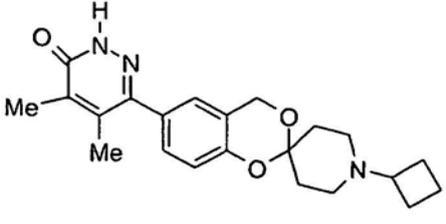
Ejemplo 34

- 15 Etapa 1. A terc-butiléster del ácido 1'-carboxílico-6-bromo-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidina] (14,58 g, 37,94 mmol) en éter (300 ml) bajo argón a -78°C se le añadió secbutillitio (1,4 M; 32,5 ml, 45,5 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió 3,3-dimetildihidrofuran-2,5-diona en éter (10 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C y se extinguió con agua (aprox. 40 ml). La reacción se calentó hasta ta y se concentró para eliminar los disolventes orgánicos. La fase acuosa se acidificó con HCl 5N hasta $\text{pH} = 3-4$, se extrajo con diclorometano (150 ml), y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (metanol al 2-3%/diclorometano). Se concentraron las fracciones, se trituró con diclorometano (aprox. 5 ml)/éter (aprox. 10 ml)/hexanos (aprox. 15-20 ml), y se recogió por filtración un sólido blanco obteniendo 5,52 g (34%); EM m/z: 434 (M + H).
- 20 Etapa 2. Al producto de la etapa 1 (5,52 g, 12,7 mmol) (terc-butiléster del ácido 1'-carboxílico-6-(ácido 2,2-dimetil-4-oxobutírico)-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidina]) en alcohol isopropílico (70 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,956 ml, 19,1 mmol) y la reacción se calentó a 80°C durante la noche y se concentró. El residuo se repartió entre agua y diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró obteniéndose 5,4 g (>95%) de un producto bruto; EM m/z: 430 (M + H).
- 25 Etapa 3. **Ejemplo 35.** Al producto de la Etapa 2 (terc-butiléster del ácido 1'-carboxílico -6-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-2H-piridazin-2-ona)-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidina]) (5,46 g, 12,7 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 129,8 mmol) y la reacción se agitó durante 4 horas a ta y se concentró. Se formó la mezcla azeotrópica del producto con benceno y se secó bajo vacío dando 5,6 g del producto bruto como un aceite; EM m/z: 330 (M + H).
- 30 Etapa 4. **Ejemplo 34.** Al producto de la etapa 3 (1'-H-6-(4,4-dimetil-piridazinona)-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidina] sal del ácido trifluoroacético) (5,6 g, 12,6 mmol) y ciclobutanona (2,83 ml, 37,9 mmol) en DMF (10 ml)/metanol (50 ml)/ácido acético (3 ml) bajo argón enfriado a 0°C , se le añadió lentamente cianoborohidruro de sodio (3,97 g, 63,2 mmol) en porciones. La reacción se calentó a 60°C durante la noche y se concentró. La reacción se repartió entre diclorometano y carbonato de sodio 1N, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto se purificó utilizando una columna de gel de sílice de una sola etapa (metanol al 5%/diclorometano) y se concentró. La base libre se disolvió en cloroformo (aprox. 50 ml) y se añadió HCl 1N/éter (aprox. 17 ml). El producto se recogió tras la adición de éter dando 3,64 g (67 %) de sólido blanco; pf $269-270^\circ\text{C}$ EM m/z: 384 (M + H).

45 Los siguientes ejemplos se sintetizaron por medio de modificaciones del procedimiento utilizado para el ejemplo 34 o los procedimientos descritos en el presente documento.

Ejemplo	Estructura	pf (°C)	EM m/z
36	 <p data-bbox="343 571 1069 627">1'-Ciclobutil-6-(4,5-dihidropiridazin-3-ona)-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	192-194	356 (M + H)
37	 <p data-bbox="343 896 1021 963">1'-Ciclobutil-6-(4,5-dihidro-4,5-ciclopropilpiridazin-3-ona)-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	>300 (HCl)	368 (M + H)
38	 <p data-bbox="343 1232 1005 1299">1'-Ciclobutil-6-(4,5-dihidro-4,5-ciclobutilpiridazin-3-ona)-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	271-274 (HCl)	382 (M + H)
39	 <p data-bbox="343 1556 989 1624">1'-Ciclobutil-6-(4,5-dihidro-5-metilpiridazin-3-ona)-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	209-214 (HCl)	370 (M + H)
40	 <p data-bbox="343 1881 1021 1948">1'-Ciclobutil-6-(5-metilpiridazin-3-ona)-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	265-267 (HCl)	368 (M + H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	pf (°C)	EM m/z
41	 <p data-bbox="327 638 1093 705">1'-Ciclobutil-6-(4,5-dimetilpiridazin-3-ona)-espiro[1,3-benzodioxina-2,4'-piperidina]</p>	>300 (HCl)	382 (M + H)

Utilidad

Los compuestos de la presente invención son útiles, entre otras cosas, como agentes terapéuticos. En particular, los compuestos son útiles para interactuar con el receptor H₃. En una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir enfermedades y trastornos, tales como los que se dan a conocer en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de H₃ que comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar lugar a la inhibición eficaz. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar para tratar enfermedades y trastornos tales como la narcolepsia u otros trastornos de la programación del sueño y la vigilia, tales como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y el trastorno del sueño relacionado con el trabajo a turnos, los trastornos de la conducta alimentaria, trastornos alimenticios, la obesidad, trastornos de la cognición, trastornos del estado de alerta, trastornos de la memoria, trastornos del estado de ánimo, la alteración de la atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la enfermedad de Alzheimer/demencia, la esquizofrenia, el dolor, el estrés, la migraña, los mareos, la depresión, los trastornos psiquiátricos, la epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios (tales como el asma), la inflamación y el infarto de miocardio. En ciertas formas de realización, los compuestos pueden ser administrados para tratar la narcolepsia u otros trastornos de la programación del sueño y la vigilia, tales como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y el trastorno del sueño relacionado con el trabajo a turnos, la obesidad, trastornos de la cognición, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la demencia. En otras formas de realización, los compuestos pueden ser administrados para tratar la narcolepsia u otros trastornos de la programación del sueño y la vigilia, tales como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y el trastorno del sueño relacionado con el trabajo a turnos; o pueden ser usados para tratar la obesidad, o pueden ser usados para tratar trastornos de la cognición, o pueden ser usados para tratar el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), o pueden ser usados para tratar la demencia.

Ya sea ha demostrado o se espera demostrar que los compuestos de la invención inhiben el receptor H₃ y de ese modo su utilidad para el tratamiento de las indicaciones descritas en el presente documento. Dichas utilidades se puede determinar usando, por ejemplo, los siguientes ensayos, como se indica a continuación. La intención de los mismos no es, ni debe interpretarse como, limitante del alcance de la divulgación.

Ensayos con H₃ de rata:

Desarrollo de la línea celular y preparación de membranas. Se amplificó el ADNc del receptor H₃ de rata por PCR a partir de la transcripción inversa del ARN combinado de tálamo, hipotálamo, cuerpo estriado y corteza prefrontal de rata con una secuencia correspondiente a los pares de bases # 338-1672 del archivo de GenBank #NM_053506, que codifica el receptor H₃ de histamina completo, de 445 aminoácidos. El mismo fue introducido por ingeniería genética en el vector de expresión en mamíferos pIRES-neo3, que se transfectó de forma estable en la línea celular CHO-A3 (Euroscreen, Bélgica), seguido por la selección de los clones mediante dilución limitante. Se recogieron las células y los sedimentos celulares se congelaron (-80 °C). Se resuspendieron los sedimentos celulares en Tris-HCl 5 mM, pH 7,5 con EDTA 5 nM y un cóctel de inhibidores de proteasas (Complete Protease Inhibitor Tablets, Roche Diagnostics). Se lisaron las células con un homogeneizador de células Polytron y se centrifugó la suspensión a 1000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Se desechó el sedimento y se centrifugó el sobrenadante a 40.000 x g durante 30

minutos a 4 °C. Este sedimento de membranas se lavó en tampón de membranas que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 con EDTA 0,6 mM, MgCl₂ 5 mM y los inhibidores de proteasas, se volvió a centrifugar como anteriormente y se resuspendió el sedimento final en tampón de membranas más sacarosa 250 mM y se congeló a -80 °C.

Unión de radioligandos. Se resuspendieron las membranas en Tris HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,1%.

5 Las suspensiones de membranas (10 µg de proteína por pocillo) se incubaron en una placa de microvaloración de 96 pocillos con [³H]-N-alfa-metilhistamina (concentración final aproximadamente 1 nM), los compuestos de prueba en diferentes concentraciones (0,01 nM - 30 µM) y perlas de centelleo por proximidad (Perkin Elmer, perlas de centelleo FlashBlueGPCR) en un volumen final de 80 µl durante 4 horas a temperatura ambiente, protegido de la luz. La unión inespecífica se determinó en presencia de clobenpropit 10 µM. El radioligando unido al receptor, y por lo tanto, próximo a las cuentas de centelleo, se midió utilizando un contador de centelleo MicroBeta.

10 *Unión de GTP_γS* . Se resuspendieron las membranas en HEPES 20 mM pH 7,4, que contenía: EDTA 1 mM, ditiotreitól 0,17 mg/ml, NaCl 100 mM, saponina 30 µg/ml y MgCl₂ 5 mM. Para la medición de la actividad agonista inversa, se incubaron concentraciones crecientes de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración de 96 pocillos con proteínas de membrana 10 µg/pocillo, GDP 5 µM, perlas de centelleo por proximidad (Perkin Elmer, perlas de centelleo FlashBlueGPCR) y [³⁵S]-GTP_γS (concentración final 0,1 nM). Después de la incubación durante 15 45 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, se centrifugó la placa de microvaloración a 1000 x g durante 5 minutos y se realizó el conteo de la radiactividad unida a las membranas usando un contador de centelleo MicroBeta. La unión inespecífica se determinó en presencia de GTP 10 µM. Una disminución de [³⁵S]GTP_γS unido es indicativa de la actividad agonista inversa del receptor H₃ en esta prueba. La actividad antagonista de los 20 compuestos de prueba se determinó en un experimento similar con las siguientes condiciones. Se resuspendieron las membranas en HEPES 20 mM, pH 7,4, que contenía: EDTA 1 mM, ditiotreitól 0,17 mg/ml, NaCl 200 mM, saponina 30 µg/ml y MgCl₂ 20 mM. Se incubaron las membranas con proteínas de membrana 10 µg/pocillo en una placa de microvaloración con concentraciones crecientes de los compuestos de prueba, GDP 20 µM, perlas de centelleo por proximidad y [³⁵S]GTP_γS (concentración final 0,1 nM) además de R-alfa-metilhistamina 30 nM. Las 25 placas de microvaloración se incubaron y se procesaron como se describió anteriormente. Una disminución de la unión de [³⁵S]GTP_γS estimulada con R-alfa-metilhistamina es indicativa de la actividad antagonista del receptor H₃ en esta prueba.

Ensayos con H₃ humano:

30 *Procedimientos:* Se recogieron células CHO que expresaban de manera estable el receptor H₃ humano (GenBank: NM_007232) y se congelaron los sedimentos (-80 °C). Se resuspendieron los sedimentos celulares en Tris-HCl 5 mM, pH 7,5 con EDTA 5 mM y un cóctel de inhibidores de proteasas (Complete Protease Inhibitor Tablets, Roche Diagnostics). Se lisaron las células con un homogeneizador de células Polytron y se centrifugó la suspensión a 1000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Se desechó el sedimento y se centrifugó el sobrenadante a 40.000 x g durante 30 minutos a 4 °C. Este sedimento de membranas se lavó en tampón de membranas que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 35 7,5 con EDTA 0,6 mM, MgCl₂ 5 mM y los inhibidores de proteasas, se volvió a centrifugar como anteriormente y se resuspendió el sedimento final en tampón de membranas más sacarosa 250 mM y se congeló a -80 °C.

Unión de radioligandos. Se resuspendieron las membranas en Tris HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 5 mM, BSA al 0,1%. Las suspensiones de membranas (10 µg de proteína por pocillo) se incubaron en una placa de microvaloración de 96 pocillos con [³H]-N-alfa-metilhistamina (concentración final aproximadamente 1 nM), los compuestos de prueba 40 en diferentes concentraciones (0,01 nM - 30 µM) y perlas de centelleo por proximidad (Perkin Elmer, perlas de centelleo FlashBlueGPCR) en un volumen final de 80 µl durante 4 horas a temperatura ambiente, protegido de la luz. La unión inespecífica se determinó en presencia de clobenpropit 10 µM. El radioligando unido al receptor, y por lo tanto, próximo a las cuentas de centelleo, se midió utilizando un contador de centelleo MicroBeta.

45 *Unión de GTP_γS* . Se resuspendieron las membranas en HEPES 20 mM pH 7,4, que contenía: EDTA 1 mM, ditiotreitól 0,17 mg/ml, NaCl 100 mM, saponina 30 µg/ml y MgCl₂ 5 mM. Para la medición de la actividad agonista inversa, se incubaron concentraciones crecientes de los compuestos de prueba en una placa de microvaloración de 96 pocillos con proteínas de membrana 10 µg/pocillo, GDP 5 µM, perlas de centelleo por proximidad (Perkin Elmer, perlas de centelleo FlashBlueGPCR) y [³⁵S]-GTP_γS (concentración final 0,1 nM). Después de la incubación durante 50 45 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, se centrifugó la placa de microvaloración a 1000 x g durante 5 minutos y se realizó el conteo de la radiactividad unida a las membranas usando un contador de centelleo MicroBeta. La unión inespecífica se determinó en presencia de GTP 10 µM. Una disminución de [³⁵S]GTP_γS unido es indicativa de la actividad agonista inversa del receptor H₃ en esta prueba. La actividad antagonista de los compuestos de prueba se determinó en un experimento similar con las siguientes condiciones. Se resuspendieron las membranas en HEPES 20 mM, pH 7,4, que contenía: EDTA 1 mM, ditiotreitól 0,17 mg/ml, NaCl 200 mM,

saponina 30 µg/ml y MgCl₂ 20 mM. Se incubaron las membranas con proteínas de membrana 10 µg/pocillo en una placa de microvaloración con concentraciones crecientes de los compuestos de prueba, GDP 20 µM, perlas de centelleo por proximidad y [³⁵S]GTPγS (concentración final 0,1 nM) además de R-alfa-metilhistamina 30 nM. Las placas de microvaloración se incubaron y se procesaron como se describió anteriormente. Una disminución de la unión de [³⁵S]GTPγS estimulada con R-alfa-metilhistamina es indicativa de la actividad antagonista del receptor H₃ en esta prueba.

A continuación se exponen otros ensayos que pueden ser utilizados en relación con la presente invención. Los ejemplos de la presente invención pueden probarse en los siguientes modelos in vivo:

Evaluación de la actividad estimuladora del despertar en ratas

La metodología utilizada para la evaluación de la actividad de estimulación del despertar de los compuestos de prueba se basa en la descrita por Edgar and Seidel, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 283: 757-769, 1997, y se incorpora en el presente documento en su totalidad por referencia.

Ya sea ha demostrado o se espera que los compuestos de la invención resulten útiles para la actividad de estimulación del despertar.

Modelo de dipsogenia: Inhibición del consumo de agua inducido por agonistas de histamina en la rata. La histamina y el agonista selectivo de H₃ (R)-α-metilhistamina (RAMH) inducen el comportamiento de consumo de agua en la rata cuando se administran por vía periférica o por vía central (Kraly, F. S., June, K. R. 1982 Physiol. Behav. 28: 841; Leibowitz, S. F. 1973 Brain Res. 63: 440; Ligneau X., Lin, J-S., Vanni-Mercier G., Jouvett M., Muir J. L., Ganellin C. R., Stark H., Elz S., Schunack W., Schwartz, J-C. 1998 J Pharmacol. Exp. Ther. 287: 658-666; Clapham, J. and Kilpatrick G. J. 1993 Eur. J. Pharmacol. 232: 99-103), un efecto que es bloqueado por los antagonistas del receptor H₃ tioperamida y ciproxifan. Ya sea ha demostrado o se espera los compuestos de la invención bloqueen el comportamiento de consumo de agua inducido por RAM.

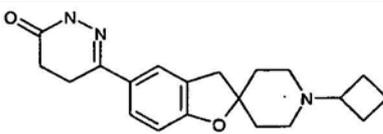
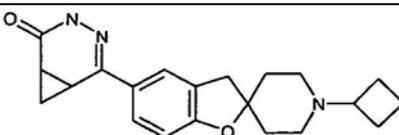
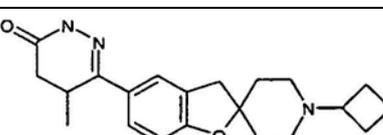
Discriminación de objetos nuevos: la discriminación de objetos nuevos (DON; también conocida como reconocimiento de objetos nuevos) es un ensayo para la memoria de reconocimiento visual a corto plazo, descrito por primera vez por Ennaceur y Delacour (Ennaceur, A. and Delacour, J. (1988) Behav. Brain Res. 31: 47-59).

Reconocimiento social: El reconocimiento social (RS) es un ensayo para la memoria (olfativa) social a corto plazo, descrito por primera vez por Thor y Holloway (1982). Thor, and D. Holloway, W. (1982) J. Comp. Physiol. Psychol. 96: 1000-1006.

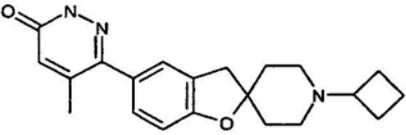
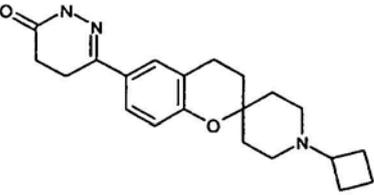
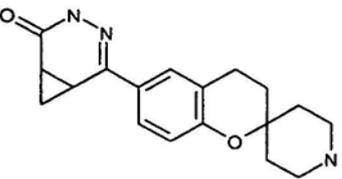
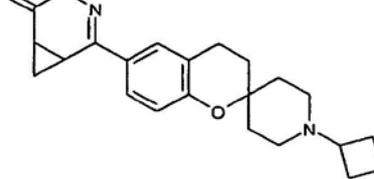
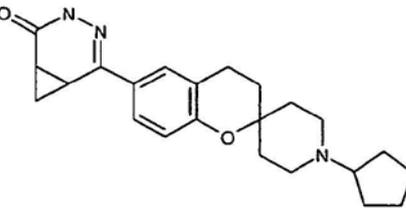
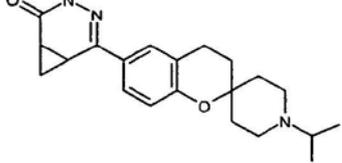
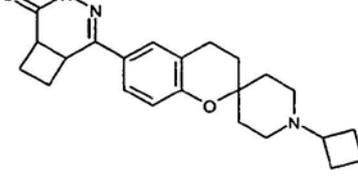
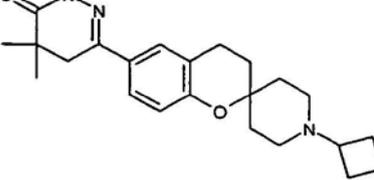
Ya sea ha demostrado o se espera que los compuestos de la invención causen inhibición del H₃ y por ende su utilidad para el tratamiento de las indicaciones descritas en el presente documento.

La Tabla B presenta los datos de unión a H₃ humano y de rata para los Ejemplos 1 a 18 de la presente invención. Las constantes de unión (K_i) para los Ejemplos 1 a 41 en los procedimientos de H₃ humano y de H₃ de rata descritos en el presente documento se expresan por medio del siguiente descriptor para indicar los siguientes rangos: “+++” es inferior a 200 nM; “++” es 200-1000 nM, “+” es > 1000 nM.

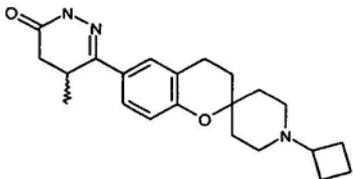
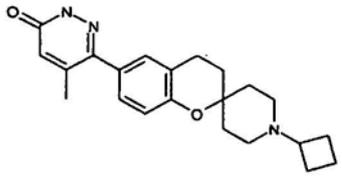
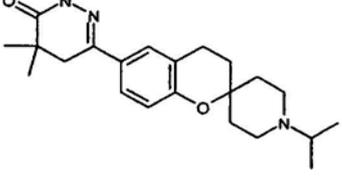
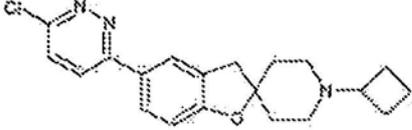
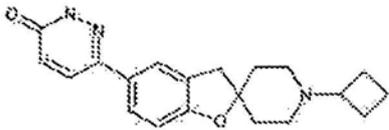
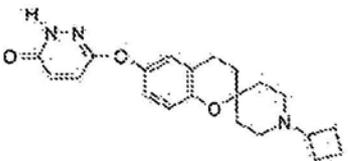
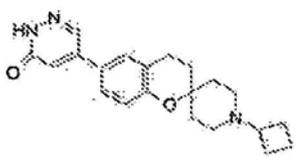
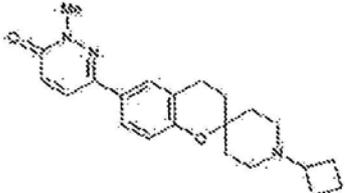
Tabla B

Ejemplo	Estructura	Ki H ₃ humano nM	Ki H ₃ de rata nM
1		+++	+++
2		+++	+++
3		+++	++

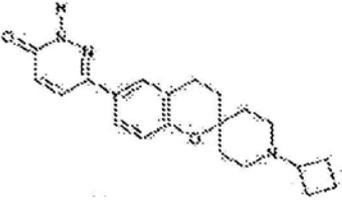
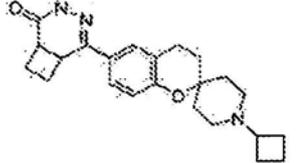
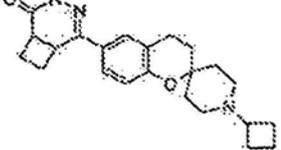
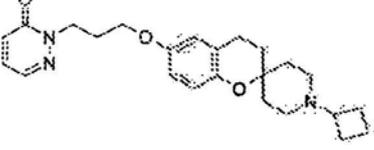
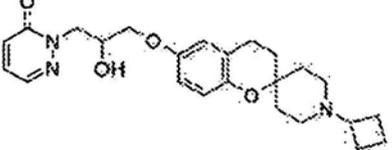
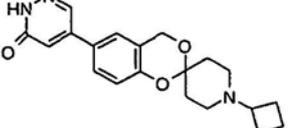
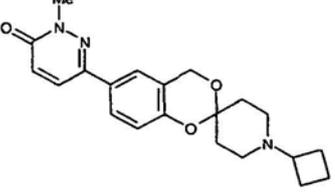
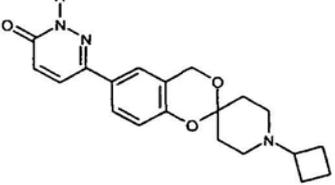
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Ki H ₃ humano nM	Ki H ₃ de rata nM
4		+++	+++
5		+++	+++
6 de referencia		+	+
7		+++	+++
8		+++	+++
9 de referencia		+++	+++
10		+++	+++
11		+++	+++

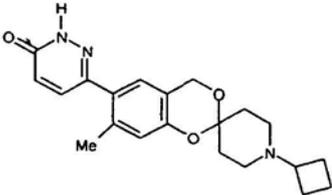
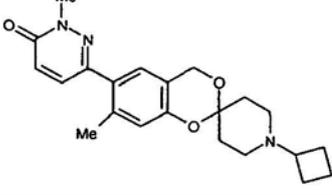
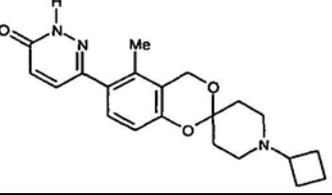
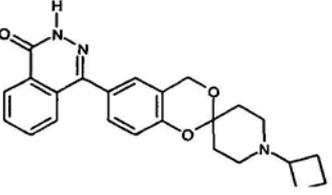
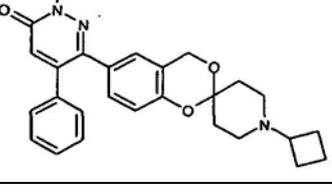
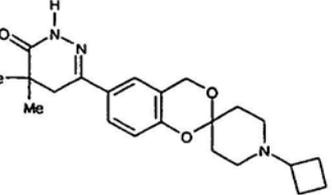
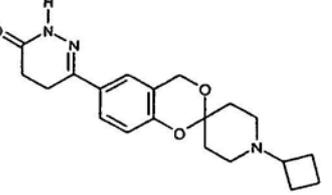
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Ki H ₃ humano nM	Ki H ₃ de rata nM
12		+++	+++
13		+++	+++
14 de referencia		+++	+++
15		+++	+++
16		+++	+++
18		+++	+++
19		+++	+++
20		+++	+++

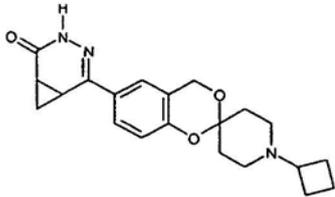
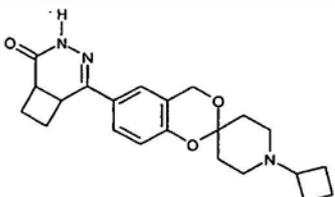
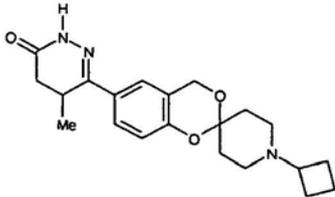
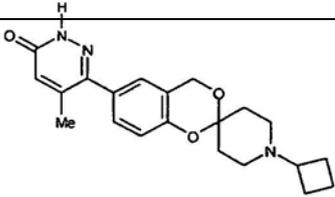
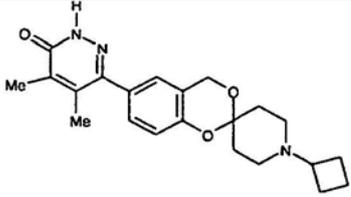
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Ki H ₃ humano nM	Ki H ₃ de rata nM
21		+++	+++
22		+++	+++
23		+++	+++
24		+++	+++
25		+++	+++
26		+++	+++
27		+++	+++
28		+++	+++

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Ki H ₃ humano nM	Ki H ₃ de rata nM
29		++	++
30		+++	+++
31		+++	+++
32		+++	+++
33		+++	+++
34		+++	+++
36		+++	+++

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Ki H ₃ humano nM	Ki H ₃ de rata nM
37		+++	+++
38		+++	+++
39		+++	+++
40		+++	+++
41		+++	+++

Dosis y formulación

5 Con fines terapéuticos, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio que de como resultado el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente en el cuerpo del sujeto. Los compuestos se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para su uso en combinación con productos farmacéuticos, ya sea como agentes terapéuticos individuales o en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, analgésicos. Los compuestos de la presente invención se administran de preferencia en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de las enfermedades y los trastornos que se describen en el presente documento a un sujeto que lo necesita.

10 El médico tratante, como experto en la técnica, puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente eficaz por medio del uso de técnicas convencionales. La dosis eficaz variará en función de una serie de factores, incluyendo el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del agente activo con los excipientes adecuados y la vía de administración. Típicamente, los compuestos se administran en dosis más bajas, con un aumento gradual hasta conseguir el efecto deseado.

15 Los intervalos de dosis típicos son desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con una dosis de preferencia desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta 10 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis diaria de preferencia para seres humanos adultos incluye aproximadamente 25, 50, 100 y 200 mg y una dosis equivalente en un niño humano. Los compuestos pueden administrarse en una o más formas de

monodosis. La monodosis varía desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, administrados de una a cuatro veces al día, de preferencia desde aproximadamente 10 mg hasta 300 mg, dos veces al día. En un procedimiento alternativo para describir una dosis eficaz: una monodosis oral es una dosis necesaria para alcanzar un nivel en el suero sanguíneo de aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 20 µg/ml en un sujeto, y de preferencia aproximadamente 1 µg/ml hasta 20 µg/ml.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas mezclando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes se seleccionan en base a la vía de administración elegida y a las prácticas farmacéuticas convencionales, tal como se describe en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, A. R., Ed., Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Las composiciones se pueden formular para controlar y/o retardar la liberación del (los) agente(s) activo(s), como en formulaciones de disolución rápida, de liberación modificada o de liberación sostenida. Tales composiciones de liberación controlada o de liberación prolongada pueden utilizar, por ejemplo, polímeros de lactidas biocompatibles, biodegradables, copolímeros de lactida/glicolida, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, u otras matrices poliméricas sólidas o semisólidas conocidas en la técnica.

Las composiciones se pueden preparar para administración por medios orales; medios parenterales, que incluye la administración por vía intravenosa, intramuscular y subcutánea; por medios tópicos o transdérmicos; por medios transmucosales, que incluye las vías rectal, vaginal, sublingual y bucal; por medios oftálmicos; o por medios de inhalación. De preferencia, las composiciones se preparan para la administración oral, en particular en forma de comprimidos, cápsulas o jarabes; para la administración parenteral, en particular en forma de disoluciones líquidas, suspensiones o emulsiones; para la administración intranasal, en particular en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles; o para la administración tópica, tales como cremas, pomadas, disoluciones, suspensiones, aerosoles, polvos y similares.

Para la administración oral, los comprimidos, las píldoras, los polvos, las cápsulas, los trociscos y similares pueden contener uno o más de los siguientes: diluyentes o cargas tales como almidón o celulosa; ligantes tales como celulosa microcristalina, gelatinas, o polivinilpirrolidonas; disgregantes tales como almidón o derivados de celulosa; lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; glidantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como pepermint o esencia de cereza. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los excipientes anteriormente mencionados y, además, pueden contener un vehículo semisólido o líquido, tal como un polietilenglicol. Las formas farmacéuticas sólidas para uso por vía oral pueden tener recubrimientos de azúcar, laca o agentes entéricos. Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de suspensiones acuosas u oleosas, disoluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc., o pueden presentarse como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsivos, diluyentes, edulcorantes y saborizantes, colorantes y conservantes.

Las composiciones también se pueden administrar por vía parenteral. Las formas farmacéuticas aceptables para uso inyectable incluyen, por ejemplo, disoluciones acuosas o suspensiones estériles. Los vehículos acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios tamponadores, y similares. Los disolventes no acuosos incluyen alcoholes y glicoles, tales como etanol y polietilenglicoles; aceites, tales como aceites vegetales; ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, y similares. Se pueden añadir otros componentes incluyendo tensioactivos, tales como hidroxipropilcelulosa; agentes isotónicos, tales como cloruro de sodio; refuerzo de nutrientes y líquido; refuerzo de electrolitos; agentes que controlan la liberación de los compuestos activos, tales como el monoestearato de aluminio y diversos copolímeros; agentes antibacterianos, tales como clorobutanol o fenol; tampones, y similares. Las preparaciones parenterales pueden incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para los compuestos activos incluyen partículas de copolímeros de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas implantables de infusión y liposomas.

Otros modos de administración posibles incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios tales como polvos, aerosoles o gotas. Pueden ser disoluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicocolato, o disoluciones oleosas para administración en forma de gotas nasales, o como un gel de aplicación por vía intranasal. Las formulaciones para uso tópico son en forma de pomada, crema o gel. Típicamente, estas formas incluyen un vehículo, tal como petrolato, lanolina, alcohol esteárico, polietilenglicoles, o sus combinaciones, y un agente emulsivo, tal como lauril sulfato de sodio, o un agente gelificante, tal como tragacanto. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches separados, como en un sistema de depósito o microdepósito, un sistema adhesivo de difusión controlada o un sistema de matriz de dispersión. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo, píldoras o pastillas y también pueden incluir una base con sabor, como sacarosa o acacia, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan de preferencia como supositorios de monodosis, con un vehículo de base sólida, como manteca de cacao, y puede incluir un salicilato.

Como apreciarán los expertos en la técnica, es posible realizar numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención teniendo en cuenta las enseñanzas anteriores. Por consiguiente, se entiende que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede llevarse a la práctica de otra manera diferente a la

específicamente descrita en el presente documento, y el alcance de la invención pretende abarcar todas esas variaciones.

Referencias

- 5 Alguacil L. F.; Perez-Garcia C. Histamine H3 Receptor: A potential drug target for the treatment of central nervous systems disorders. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders* 2003, 2, 303-131.
- Arrang, J. M.; Garbarg, M.; Schwartz, J. C., Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature* 1983, 302, (5911), 832-7.
- Celanire, S.; Wijtmans, M.; Talaga, P.; Leurs, R.; de Esch, I. J., Keynote review: histamine H3 receptor antagonists reach out for the clinic. *Drug Discov Today* 2005, 10, (23-24), 1613-27.
- 10 Chazot P. L., Hann V. H3 histamine receptor isoforms: New therapeutic targets in the CNS? *Current Opinions in Investigational Drugs* 2001, 2, 1428-1431.
- Chen Z. Effect of histamine H3-receptor antagonist clobenpropit on spatial memory of radial maze performance in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2000, 21, 905-910.
- 15 Esbenshade, T. A.; ox, G. B.; Cowart, M. D. Histamine H3 receptor antagonists: Preclinical promise for treating obesity and cognitive disorders. *Molecular interventions* 2006, 6, 77-88.
- Fox G. B.; Pan J. B.; Esbenshade T. A.; Bennani Y. L.; Black L. A.; Faghih R.; Hancock A. A.; Decker M. W. Effects of histamine H3 receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition response in the spontaneously hypertensive rat pup. *Behav. Brain Res.* 2002, 131, 151-161.
- 20 Fox G. B.; Pan J. B.; Radek R. J.; Lewis A. M.; Bitner R. S.; Esbenshade T. A.; Faghih R.; Bennani Y. L.; Williams W.; Yao B. B. Decker M. W.; Hancock A. A. Two novel and selective nonimidazole H3 receptor Antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 2003, 305, 897-908.
- Hancock, A. A.; Esbenshade, T. A.; Krueger, K. M.; Yao, B. B., Genetic and pharmacological aspects of histamine H3 receptor heterogeneity. *Life Sci* 2003, 73, (24), 3043-72.
- 25 Hancock, A. A.; Fox, G. B. Perspectives on cognitive domains, H3 receptor ligands and neurological disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2004, 13, 1237-1248.
- Komater V. A.; Browman K. E.; Curzon P.; Hancock A. A., Decker M. W.; Fox B. H3receptor blockade by thioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization. *Psychopharmacology* 2003, 167, 363-372.
- 30 Leurs R.; Blandina P.; Tedford C.; Timmerman H. Therapeutic potential of histamine H3 receptor agonists and antagonists. *Trends in Pharmacology* 1998, 19, 177-183.
- Leurs, R.; Bakker, R. A.; Timmerman, H.; de Esch, I. J., The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005, 4, (2), 107-20.
- 35 Lin, J. S.; Sakai, K.; Vanni-Mercier, G.; Arrang, J. M.; Garbarg, M.; Schwartz, J. C.; Jouvet, M., Involvement of histaminergic neurons in arousal mechanisms demonstrated with H3-receptor ligands in the cat. *Brain Res* 1990, 523, (2), 325-30.
- Lloyd G.K.; Williams M. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as novel drug targets. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000, 292, 461-467.
- 40 Monti, J. M.; Jantos, H.; Ponzoni, A.; Monti, D., Sleep and waking during acute histamine H3 agonist BP 2.94 or H3 antagonist carboperamide (MR 16155) administration in rats. *Neuropsychopharmacology* 1996, 15, 31-5.
- Orsetti M.; Ferretti C.; Gamalero S. R.; Ghi P. Histamine H3-receptor blockade in the rat nucleus basalis magnocellularis improves place recognition memory. *Psychopharmacology* 2002, 159, 133-137.
- 45 Parmentier R.; Ohtsu H.; Djebbara-Hannas Z.; Valatx J-L.; Watanabe T.; Lin J-S. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J. Neurosci.* 2002, 22, 7695-7711.
- Passani, M. B.; Lin, J. S.; Hancock, A.; Crochet, S.; Blandina, P., The histamine H3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2004, 25, 618-25.

Repka-Ramirez M. S. New concepts of histamine receptors and actions. *Current Allergy and Asthma Reports* 2003, 3, 227-231.

Ritz A.; Curley J.; Robertson J.; Raber J. Anxiety and cognition in histamine H3 receptor - /- mice. *Eur J Neurosci* 2004, 19, 1992-1996.

- 5 Rouleau, A.; Heron, A.; Cochois, V.; Pillot, C.; Schwartz, J. C.; Arrang, J. M., Cloning and expression of the mouse histamine H3 receptor: evidence for multiple isoforms. *J Neurochem* 2004, 90, 1331-8.

Vanni-Merci G.; Gigout S.; Debilly G.; Lin J. S. Waking selective neurons in the posterior hypothalamus and their reponse to histamine H3-receptor ligands: an electrophysiological study in freely moving cats. *Behav Brain Res* 2003, 144, 227-241.

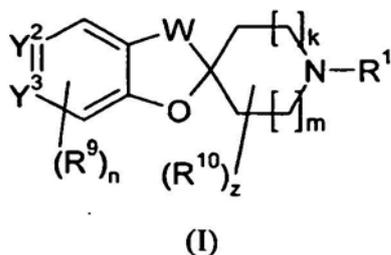
- 10 Witkin, J. M.; Nelson, D. L., Selective histamine H3 receptor antagonists for treatment of cognitive deficiencies and other disorders of the central nervous system. *Pharmacol Ther* 2004, 103, 1-20.

Yao, B. B.; Sharma, R.; Cassar, S.; Esbenshade, T. A.; Hancock, A. A., Cloning and pharmacological characterization of the monkey histamine H3 receptor. *Eur J Pharmacol* 2003, 482, (1-3), 49-60.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5 o una de sus formas estereoisoméricas, mezcla de formas estereoisoméricas o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

R^1 es cicloalquilo C_3-C_8 ;

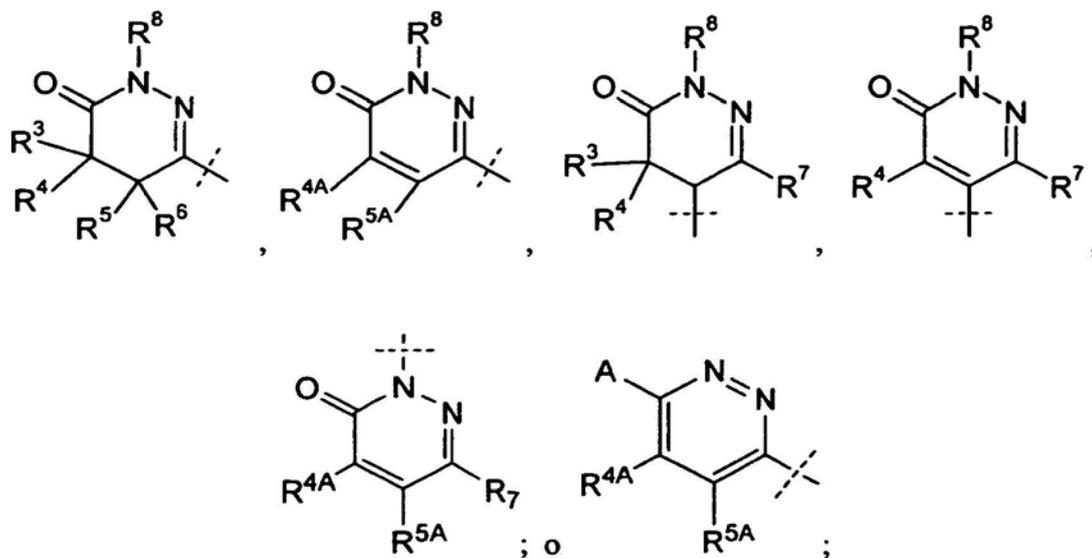
W es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2-O-$;

k es 0, 1 o 2; m es 0, 1 o 2; y la suma de m y k es 1, 2 o 3;

$Y^2=Y^3$ es $-C(X)=CH-$ o $-CH=C(X)-$;

10 X es R^2 , $-OR^2$, $-(alquilo\ C_1-C_3)-R^2$, $-O-(alquilo\ C_1-C_3)-R^2$, $-NHR^2$, $-NHC(=O)R^2$ o $-NHC(=O)NHR^2$; en los que dicho alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con $-OH$ o alcoxi C_1-C_4 ;

R^2 es



A es F, Cl o Br;

15 R^3 es H, F o alquilo C_1-C_4 ;

R^4 es H, F o alquilo C_1-C_4 ;

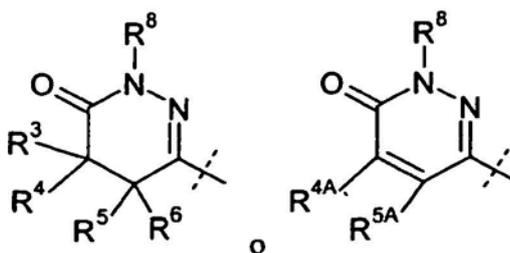
R^{4A} es H, F, Cl, Br o alquilo C_1-C_4 ;

R^5 es H, F, o alquilo C_1-C_4 ;

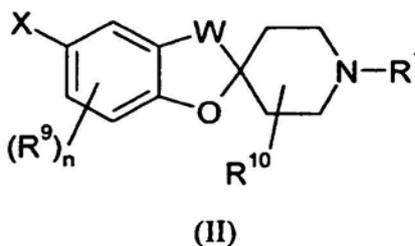
R^{5A} es H, F, Cl, Br, alquilo C_1-C_4 o fenilo;

20 o, R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C_3-C_6 condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{14} ;

- o, R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴;
- un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴;
- 5 un sistema de anillos heteroarilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹⁴; o
- un sistema de anillos heterocicloalquilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R¹⁴;
- 10 R⁶ es H, F, o alquilo C₁-C₄;
- R⁷ es H, F, Cl, Br o alquilo C₁-C₄;
- R⁸ es H, -C(=O)R²⁷, -CO₂R²⁷, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R²⁰;
- cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A};
- arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A};
- 15 arilalquilo C₇-C₁₅ opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20A}; o
- un sistema de anillos heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^{20A};
- R⁹, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;
- R¹⁰ es F, Cl, Br, alquilo C₁-C₃ o alcoxi C₁-C₃;
- 20 R¹⁴, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;
- 25 R²⁰, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, un grupo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros;
- 30 R^{20A}, cada vez que aparece, es independientemente F, Cl, Br, I, -OR²¹, -OR²², -NR²³R²⁴, -NHOH, -NO₂, -CN, -CF₃, (=O), -C(=O)R²¹, -CO₂R²¹, -OC(=O)R²¹, -C(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=O)R²¹, -NR²⁷C(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²³R²⁴, -NR²⁷C(=S)R²¹, -SR²¹, -S(O)R²¹ o -S(O)R²¹; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con OR²⁶; alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;
- R²¹, cada vez que aparece, es independientemente H, alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀ o arilalquilo C₇-C₁₅;
- 35 R²², cada vez que aparece, es independientemente el resto de un aminoácido después de que se elimina el grupo hidroxilo del grupo carboxilo;
- R²³ y R²⁴, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀;
- o, R²³ y R²⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema de anillos heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con =O;
- 40 R²⁶ es H o alquilo C₁-C₆;
- R²⁷ es H o alquilo C₁-C₆;
- n es 0, 1, 2 o 3; y
- z es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que W es -CH₂- o -CH₂-CH₂-.
- 45 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es

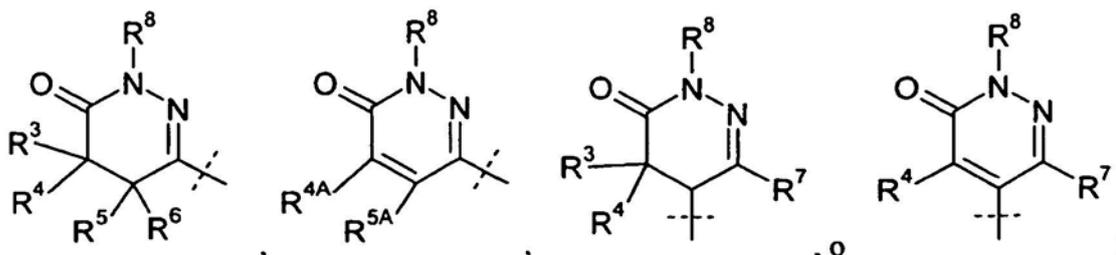


4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 y R^5 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopilo o ciclobutilo condensado.
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{4A} y R^{5A} , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo condensado.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que la suma de m y k es 2.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que $Y^2=Y^3$ es $-C(X)=CH-$.
8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es R^2 o $-OR^2$.
9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^8 es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{20} .
10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^9 es alquilo C_1-C_4 .
11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 0 o 1.
12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que z es 0.
13. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula (II):



15. o una de sus formas estereoisoméricas, mezcla de formas estereoisoméricas o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

- R^1 es cicloalquilo C_3-C_6 ;
- W es $-CH_2-$ o $-CH_2-CH_2-$;
20. X es R^2 , $-OR^2$ o $-NHR^2$;
- R^2 es



25. R^3 es H o alquilo C_1-C_4 ;
- R^4 es H o alquilo C_1-C_4 ;
- R^{4A} es H o alquilo C_1-C_4 ;

R⁵ es H o alquilo C₁-C₄;

R^{5A} es H, alquilo C₁-C₄ o fenilo;

o, R⁴ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ condensado opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

5 o, R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo fenilo condensado opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

un anillo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

10 un sistema de anillos heteroarilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, estando dicho sistema de anillos heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

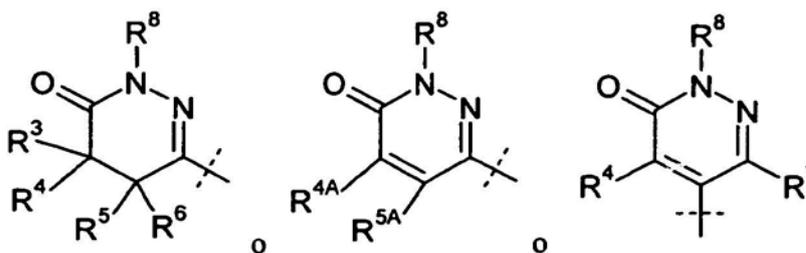
un sistema de anillos heterocicloalquilo condensado de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO₂, estando dicho sistema de anillos heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R¹⁴;

R⁶ es H o alquilo C₁-C₄; y

15 R⁷ es H o alquilo C₁-C₄.

14. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que R¹ es ciclobutilo o ciclopentilo.

15. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que R² es

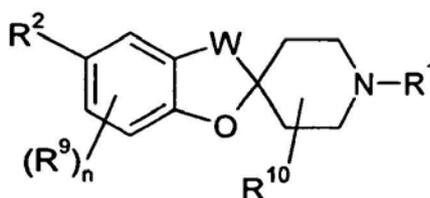


20 16. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que R⁴ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo condensado.

17. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo fenilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo condensado.

18. Un compuesto según la reivindicación 13, en el que R⁸ es H.

25 19. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula (III):



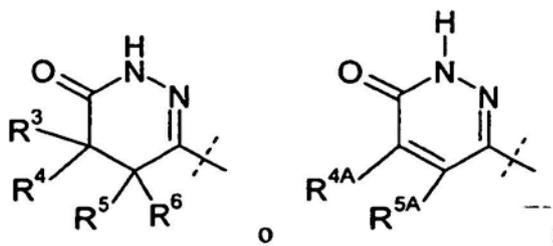
(III)

o una de sus formas estereoisoméricas, mezcla de formas estereoisoméricas o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

R¹ es cicloalquilo C₃-C₆;

30 W es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

R² es



R³ es H, metilo o etilo;

R⁴ es H, metilo o etilo;

R^{4A} es H, metilo o etilo;

5 R⁵ es H, metilo o etilo;

R^{5A} es H, metilo o etilo;

o, R⁴ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo cicloalquilo C₃-C₆ condensado;

10 o, R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo fenilo condensado;

un anillo cicloalquilo C₃-C₆;

un sistema de anillos heteroarilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; o

15 un sistema de anillos heterocicloalquilo condensados de 5 a 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO y SO₂;

R⁶ es H, metilo o etilo;

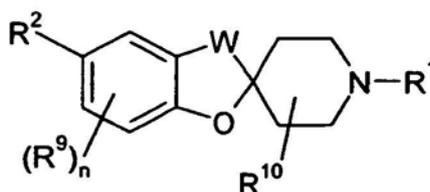
R⁷ es H, metilo o etilo;

R⁹, cada vez que aparece, es independientemente, F, Cl, metilo, etilo, metoxi o etoxi;

R¹⁰ es F, Cl, metilo, etilo, metoxi o etoxi; y

20 n es 0, 1 o 2.

20. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de Fórmula (III):



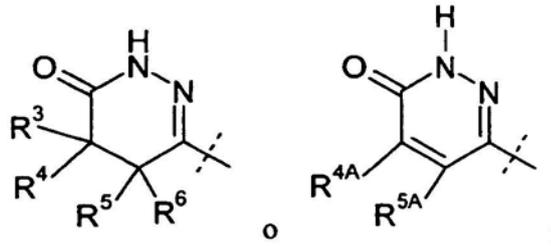
(III)

o una de sus formas estereoisoméricas, mezcla de formas estereoisoméricas o sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

25 R¹ es ciclobutilo o ciclopentilo;

W es -CH₂- o -CH₂-CH₂-;

R² es



R³ es H, metilo o etilo;

R⁴ es H, metilo o etilo;

R^{4A} es H, metilo o etilo;

5 R⁵ es H, metilo o etilo;

R^{5A} es H, metilo o etilo;

o, R⁴ y R⁵, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo condensado;

10 o, R^{4A} y R^{5A}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo fenilo, tienilo, pirrolilo, ozaxolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo condensado;

R⁶ es H, metilo o etilo;

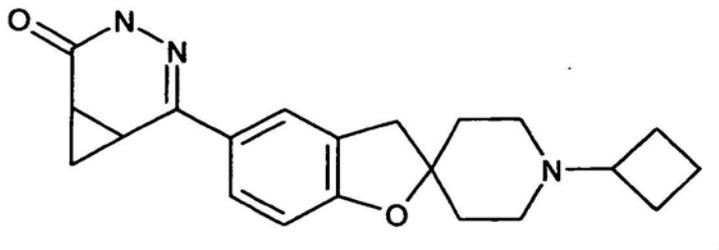
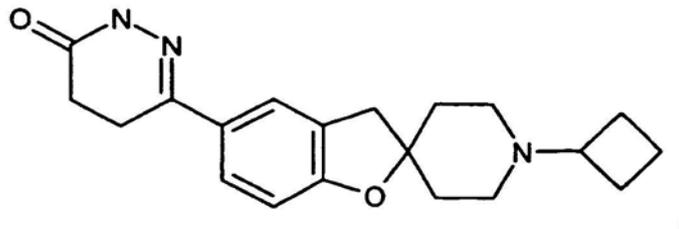
R⁷ es H, metilo o etilo;

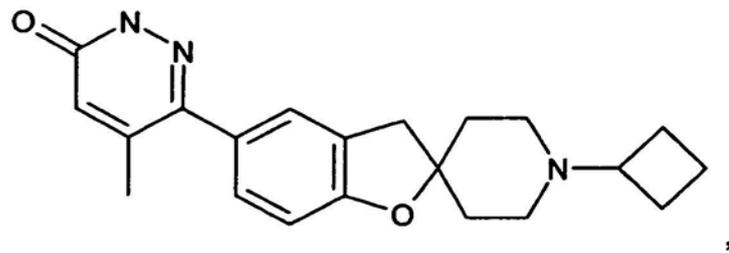
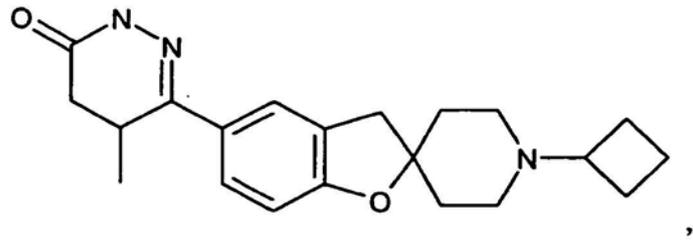
R⁹, cada vez que aparece, es independientemente, F, Cl, metilo, etilo, metoxi o etoxi;

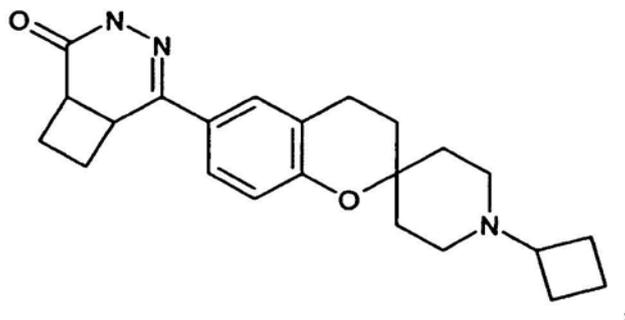
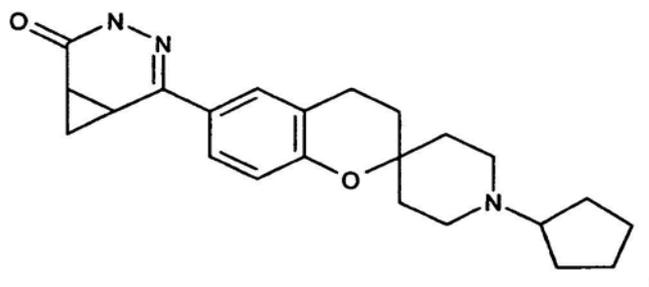
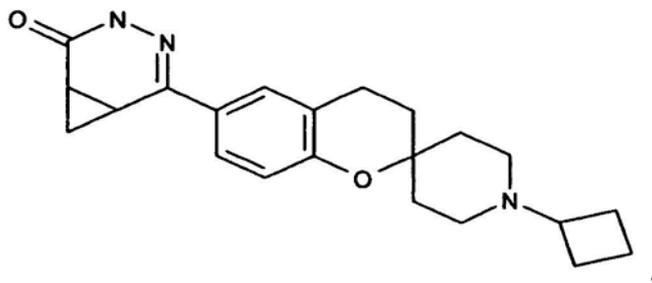
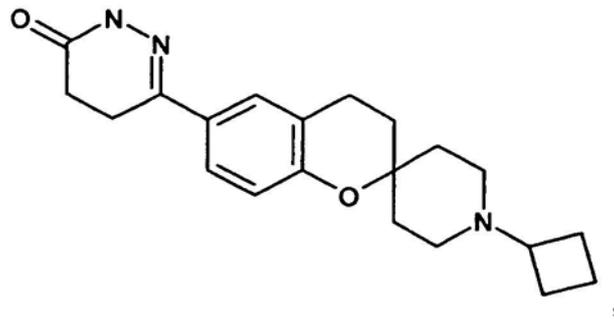
R¹⁰ es F, Cl, metilo, etilo, metoxi o etoxi; y

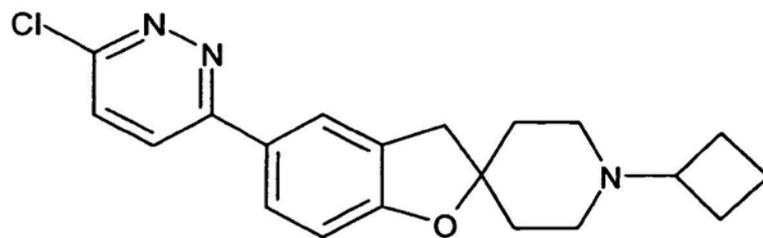
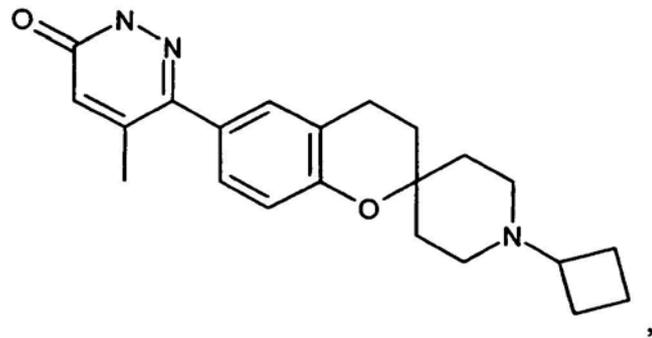
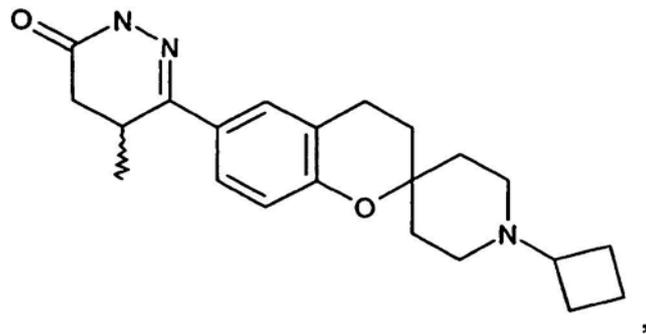
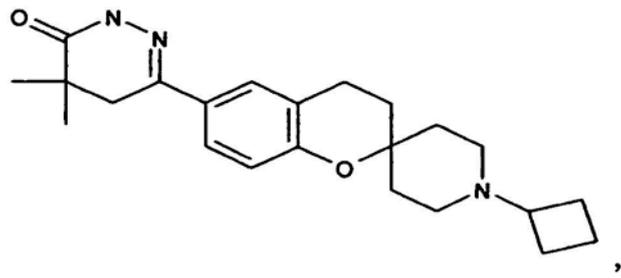
15 n es 0, 1 o 2.

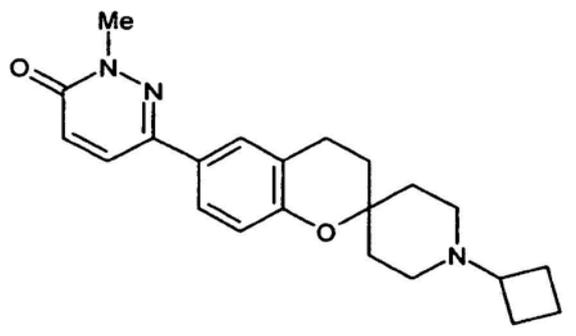
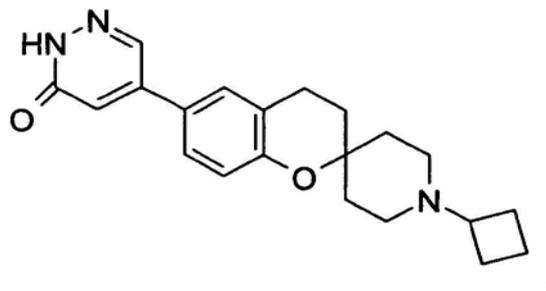
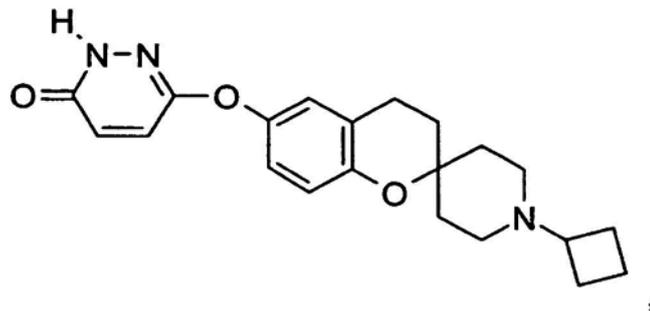
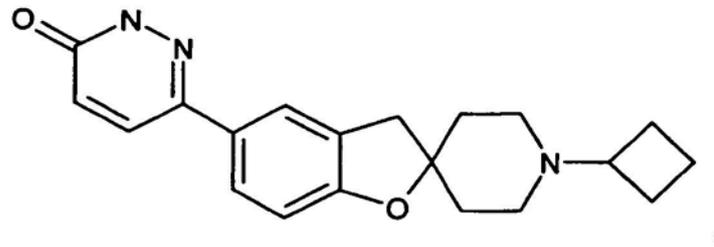
21. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

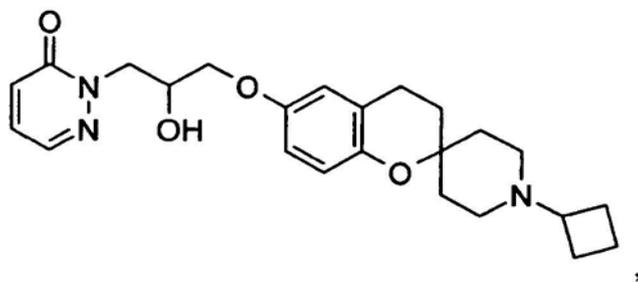
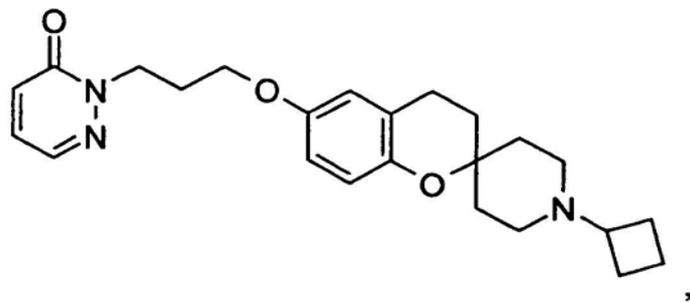
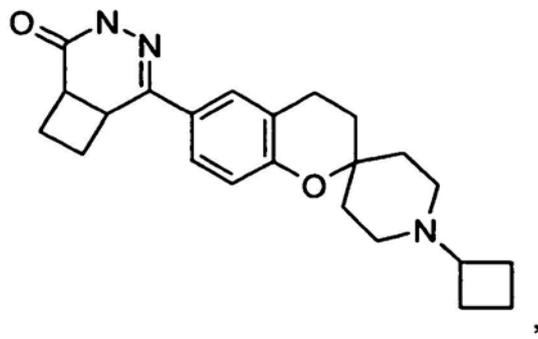
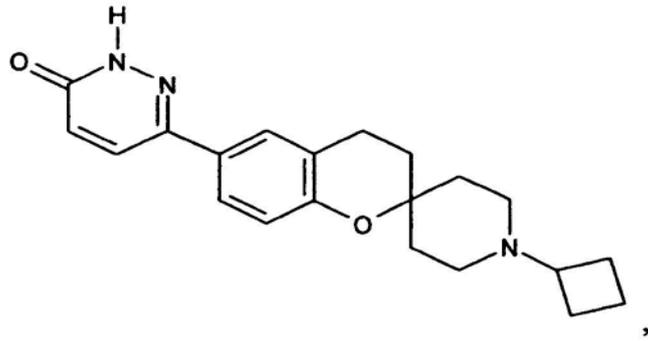


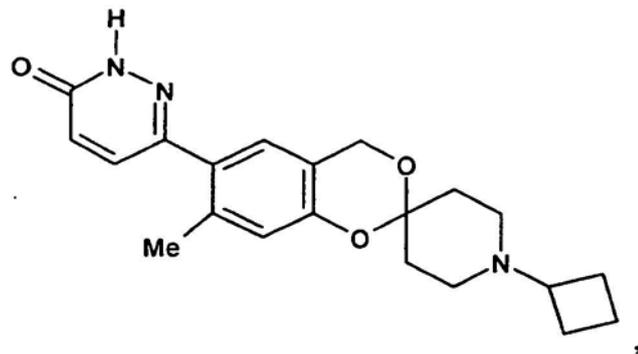
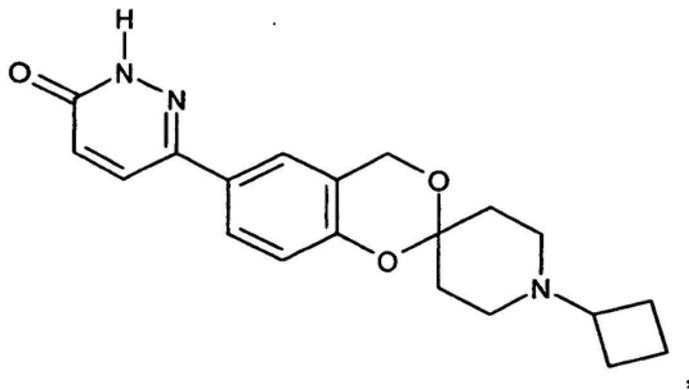
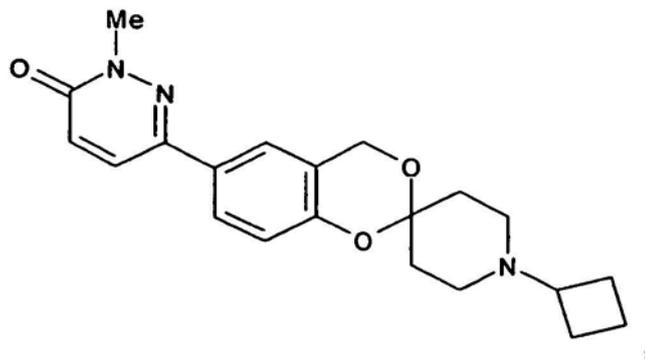
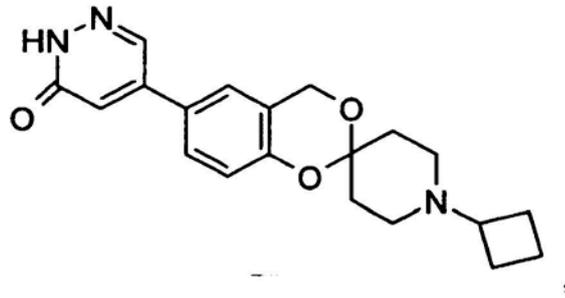


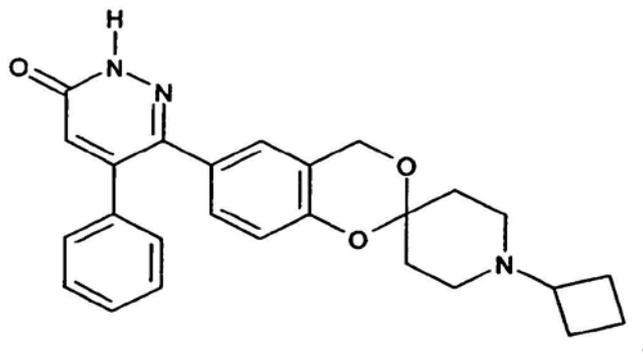
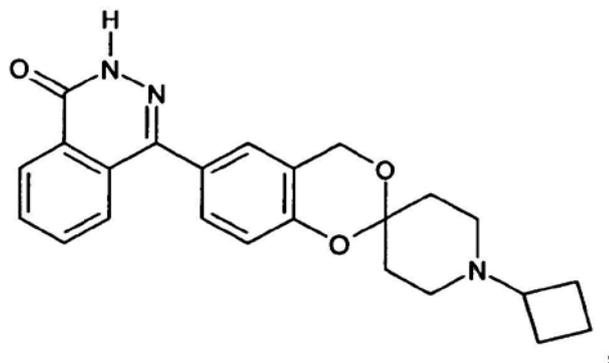
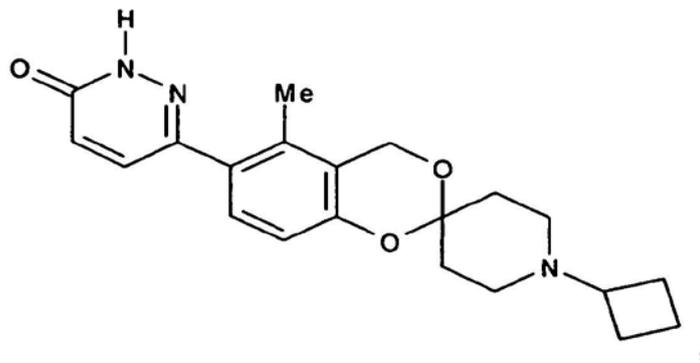
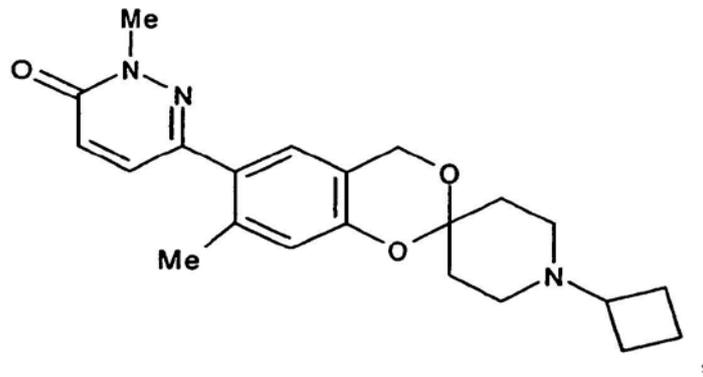


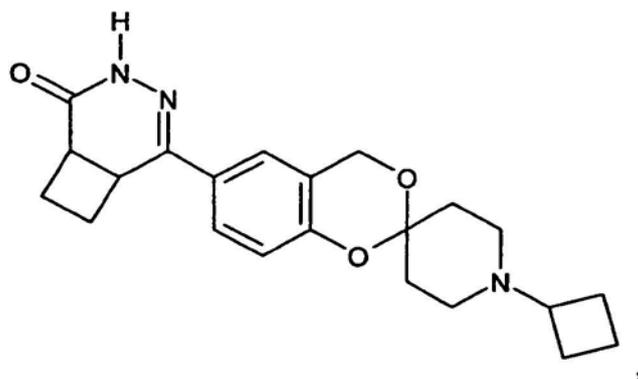
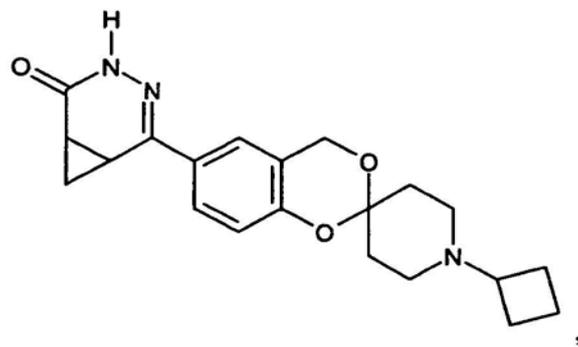
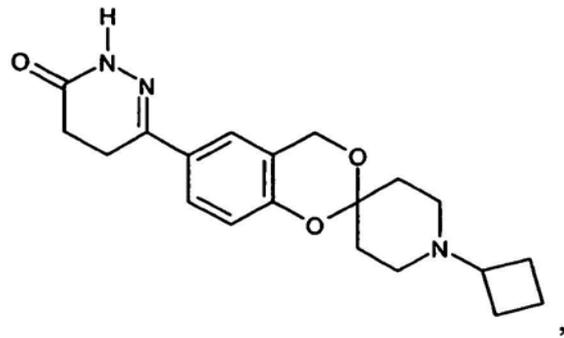
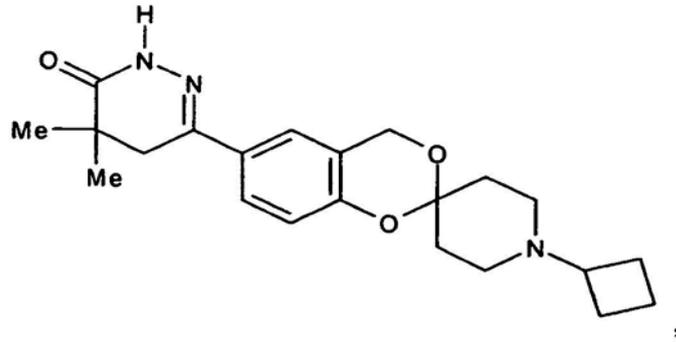


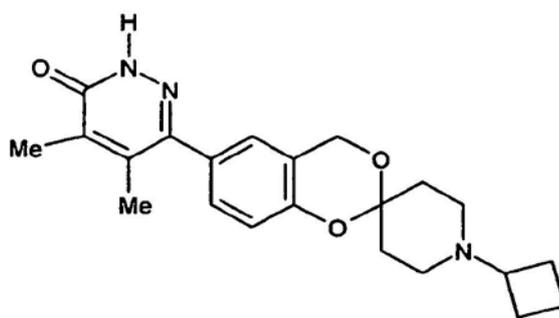
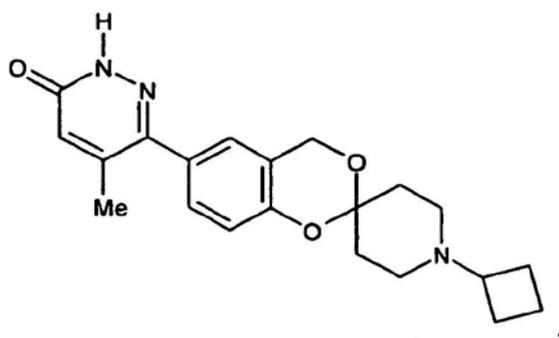
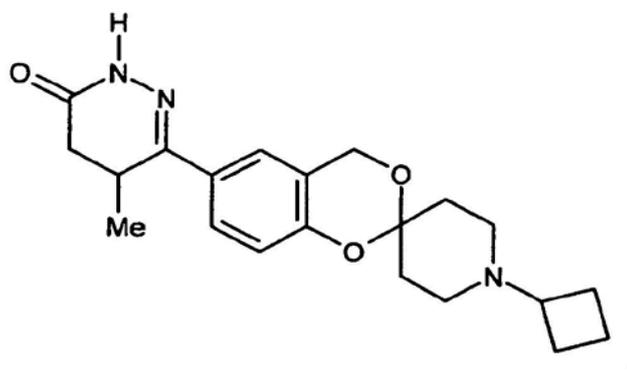












o una de sus formas estereoisoméricas, mezcla de formas estereoisoméricas o sal farmacéuticamente aceptable.

5 **22.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus formas estereoisoméricas, mezcla de formas estereoisoméricas o sal farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 **23.** Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en la narcolepsia o los trastornos del sueño y la vigilia, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la alimentación, la obesidad, trastornos de la cognición, trastornos del estado de alerta, trastornos de la memoria, trastornos del estado de ánimo, la alteración de la atención, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la enfermedad de Alzheimer/demencia, la esquizofrenia, el dolor, el estrés, la migraña, los mareos, la depresión, los trastornos psiquiátricos, la epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, la inflamación y el infarto de miocardio.

24. Un compuesto para su uso según la reivindicación 23, en el que el trastorno es la narcolepsia o los trastornos de la programación del sueño y la vigilia.

15 **25.** Un compuesto para su uso según la reivindicación 23, en el que el trastorno es el trastorno de déficit de atención con hiperactividad.

26. Un compuesto para su uso según la reivindicación 23, en el que el trastorno es el trastorno de la cognición.