

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 929**

51 Int. Cl.:

|                    |           |                    |           |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| <b>C07D 213/74</b> | (2006.01) | <b>C07D 413/04</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 401/04</b> | (2006.01) | <b>C07D 413/14</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 401/08</b> | (2006.01) | <b>C07D 241/20</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 403/04</b> | (2006.01) | <b>A61P 3/00</b>   | (2006.01) |
| <b>C07D 401/12</b> | (2006.01) | <b>A61K 31/444</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 403/12</b> | (2006.01) |                    |           |
| <b>C07D 405/06</b> | (2006.01) |                    |           |
| <b>C07D 413/10</b> | (2006.01) |                    |           |
| <b>C07D 213/84</b> | (2006.01) |                    |           |
| <b>C07D 213/87</b> | (2006.01) |                    |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10166493 .6**
- 96 Fecha de presentación: **30.06.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2233470**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR HISTAMINA H3.**

30 Prioridad:  
**04.07.2005 EP 05106037**  
**04.07.2005 EP 05106038**  
**18.10.2005 EP 05109674**  
**29.05.2006 EP 06114615**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.03.2012**

73 Titular/es:  
**HIGH POINT PHARMACEUTICALS, LLC**  
**4170 MENDENHALL OAKS PARKWAY**  
**HIGH POINT, NC 27265, US**

72 Inventor/es:  
**Hohlweg, Rolf;**  
**Andersen, Knud Erik;**  
**Sörensen, Jan Lindy y**  
**Lundbeck, Jane Marie**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 375 929 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).

## DESCRIPCION

Antagonistas del receptor histamina H3.

**Campo de esta invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos, al uso de estos compuestos en composiciones farmacéuticas, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y a los compuestos para uso en procedimientos de tratamiento que usan estos compuestos o composiciones. Los presentes compuestos muestran una alta y selectiva afinidad de unión para el receptor histamina H3, que indica la actividad antagonística, agonística inversa o agonística del receptor histamina H3. Como un resultado de ello, los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el receptor histamina H3.

**Antecedentes de la presente invención**

10 La existencia del receptor histamina H3 se conoce desde hace varios años y el receptor es de interés actual para el desarrollo de nuevos medicamentos. Recientemente, se ha clonado el receptor histamina H3 humano. El receptor histamina H3 es un autoreceptor presináptico localizado tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, la piel y en órganos tal como el pulmón, el intestino, probablemente el bazo y el tracto gastrointestinal. Recientes evidencias sugieren que el receptor histamina H3 muestra actividad constitutiva, intrínseca, *in vitro* así como *in vivo* (es decir, es activo en la ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Se ha demostrado que el receptor histamina H3 regula la liberación de histamina e igualmente de otros neurotransmisores tales como serotonina y acetilcolina. En consecuencia, sería de esperar que un antagonista o agonista inverso del receptor histamina H3 incrementara la liberación de estos neurotransmisores en el cerebro. Por el contrario, un agonista del receptor histamina H3, conduce a una inhibición de la biosíntesis de histamina y a una inhibición de la liberación de histamina e igualmente de otros neurotransmisores tales como serotonina y acetilcolina. Estos hallazgos sugieren que los agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor histamina H3 podrían ser un mediador importante de la actividad neuronal. De acuerdo con ello, el receptor histamina H3 es una diana importante para nuevos productos terapéuticos.

25 En vista del interés de la técnica en los agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor histamina H3, sería una contribución deseable soñada por la técnica la de nuevos compuestos que interactúen con el receptor histamina H3. Diversas publicaciones divulgan la preparación y uso de agonistas y antagonistas del receptor histamina H3. La mayoría de estos son derivados de imidazol. Sin embargo, recientemente se han descrito algunos ligandos libres de imidazol del receptor histamina H3 (véase, por ejemplo, Linney y otros, J. Med. Chem., vol. 43, págs. 2362-2370, (2000); Patente de EE.UU. 6.316.475; Patentes WO 01/86534 y WO 01/74610).

30 El documento WO 00/6657B reivindica ciertas 3- ó 4-(imidazol-2-il)piridinas que han sido substituidas en la posición 4 del anillo imidazol. Se menciona que los mamíferos que tienen una enfermedad o estado mediado por NPY pueden ser tratados con dicho compuesto.

35 La solicitud previa de los presente solicitantes, Patente WO 2003/066604 (referencia interna de los presente solicitantes: 6447), reivindica ciertas piperacinas que han sido substituidas en las posiciones 1 y 4.

La solicitud previa de los presente solicitantes, Patente WO 2005/009976 A1 (referencia interna de los presente solicitantes: 6739), reivindica ciertas 3-(4-isopropilpiperacina-1-il)-8-fenilpiracinas que han sido substituidas en la posición *para* del anillo fenilo. En la memoria descriptiva, no se dan datos farmacológicos para los compuestos preparados.

40 La Patente WO 2005/1028438 reivindica ciertas piperinas que han sido substituidas en la posición 1 y 4.

Lumma y otros (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 21, pág. 6, (1978)) divulgan piperacilpiracinas con actividad serotoninimética central.

Rival y otros (Journal of Medicinal Chemistry, vol. 41, págs. 311-317, (1998)) han divulgado antagonistas 5-HT<sub>3</sub> obtenidos de agonistas muscarínicos M1 de tipo aminopiridacina.

45 El objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos algunas de las desventajas de la técnica anterior. Por ello, no todos los objetos mencionados más adelante pueden ser completamente superados o mejorados. Más adelante, se mencionan otros objetos de esta invención.

**Definiciones**

50 El término "solvato" tal como se usa en la presente invención, es un complejo de estequiometría definida formado por un soluto (en este caso, un compuesto de acuerdo con la presente invención) y un disolvente. Los disolventes son los comúnmente usados en la técnica farmacéutica, a modo de ejemplo, agua, etanol, ácido acético, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

El término "tratamiento" tal como se usa en la presente invención, significa el control y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, trastorno o estado. El término está destinado a incluir el retardo de la progresión de la enfermedad, trastorno o estado, la mitigación o alivio de síntomas y complicaciones, y/o la cura o eliminación de la enfermedad, trastornos o estado. Preferiblemente, el paciente a tratar es un mamífero, en particular un ser humano.

- 5 Los términos "enfermedad", "estado" y "trastornos" tal como se usan en la presente invención, se usan de manera intercambiable para especificar un estado de un paciente que no es el estado psicológico normal del hombre.

El término "aceptable farmacéuticamente" tal como se usa en la presente invención, significa adecuado para aplicaciones farmacéuticas normales, es decir, que no causan episodios adversos en pacientes, etc.

- 10 El término "cantidad eficaz" tal como se usa en la presente invención, significa una dosificación que es suficiente con el fin de que el tratamiento del paciente sea eficaz en comparación con el no tratamiento.

- 15 El término "cantidad eficaz terapéuticamente" de un compuesto tal como se usa en la presente invención, significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para realizar esto es la definida como "cantidad eficaz terapéuticamente". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la severidad de la enfermedad o daño, así como del peso y estado general del sujeto. Se da por entendido que la determinación de una dosificación apropiada puede lograrse usando experimentación de rutina, mediante la construcción de una matriz de valores y ensayo de diferentes puntos en la matriz, lo cual está totalmente dentro de las habilidades ordinarias de un médico o veterinario entrenado.

- 20 En los ejemplos dados más adelante, los términos siguientes están destinados a tener los significados generales siguientes: d es día(s), g es gramo(s), h es hora(s), Hz es Hertzio, kD es kiloDalton(s), L es litro(s), M es molar, mbar es milibar, mg es miligramo(s), min es minuto(s), ml es mililitro(s), mM es milimolar, mmol es milimol(es), N es normal, ppm es partes por millón, kPa es kilopascales, APCI es ionización química a presión atmosférica, ESI es ionización por electropulverización, i.v. es intravenoso, m/z es relación de masa a carga, p.fus./P.fus. es punto de fusión, MS es espectrometría de masa, HPLC es cromatografía líquida de alta presión, RP es fase inversa, HPLC-MS es cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masa, RMN es espectroscopía de resonancia magnética nuclear, p.o. es por boca,  $R_f$  es movilidad de TLC relativa, t.a. es temperatura ambiente, s.c. es subcutáneo, TLC cromatografía de capa fina,  $t_r$  es tiempo de retención, BOP es hexafluorofosfato de (1-benzotriazoliloxi)tris(dimetilamino) fosfonio, CDI es carbonildiimidazol, DCM es diclorometano,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  es cloruro de metileno, DIBAL-H es hidruro de diisobutil aluminio, DBU es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DEAD es azodicarboxilato de dietilo, DIC es 1,3-diisopropilcarbodiimida, DIPEA es N,N-diisopropiletilamina, DMA es N,N-dimetilacetamida, DMF es N,N-dimetilformamida, DMPU es N,N'-dimetilpropilenoúrea, 1,3-dimetil-2-oxohexahidropirimidina, DMSO es dimetil sulfóxido, EDAC es clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida,  $\text{Et}_2\text{O}$  es éter dietílico, EtOAc es acetato de etilo, HMPA es triamida del ácido hexametilfosfórico, HOAt es 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, HOBt es 1-hidroxibenzotriazol, LAH es hidruro de aluminio y litio ( $\text{LiAlH}_4$ ), LDA es diisopropilamida de litio, MeCN es acetonitrilo, MeOH es metanol, NMM es N-metilmorfolina (4-metilmorfolina), NMP es N-metilpirrolidin-2-ona, TEA es trietilamina, TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahydrofurano, THP es tetrahidropirano, TTFH es hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilformamidinio,  $\text{CDCl}_3$  es deuterio cloroformo,  $\text{CD}_3\text{OD}$  es tetradeuterio metanol y  $\text{DMSO-d}_6$  es hexadeuterio dimetil sulfóxido.

### **Sumario de la presente invención**

- 40 La invención se refiere a compuestos especificados en las reivindicaciones que figuran más adelante. Los compuestos de esta invención difieren estructuralmente de los compuestos conocidos.

La invención se refiere igualmente al uso de dichos compuestos en terapia, y en particular a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

- 45 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos para uso en procedimientos de tratamiento, el procedimiento que comprende la administración a un sujeto que lo necesita, de una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos.

En otra realización más, la invención se refiere al uso de los compuestos en la fabricación de medicamentos.

### **Descripción detallada de la invención**

- 50 Debido a su interacción con el receptor histamina H3, los compuestos de esta invención, tal como se definen en las reivindicaciones que figuran más adelante y en cualquier parte de la presente memoria descriptiva, son útiles en el tratamiento de una amplia variedad de estados y trastornos en los cuales es beneficiosa una interacción con el receptor histamina H3. De acuerdo con ello, el compuesto puede encontrar uso, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, el sistema gastrointestinal y el sistema endocrinológico.

- 55 En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto seleccionado entre:

- 5-(4-clorofenil)-2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidina;  
 2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-(4-trifluorometilfenil)pirimidina;  
 4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]benzotrilo;  
 5-(4-fluorofenil)-2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidina;  
 5 2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-(4-trifluorometoxilfenil)pirimidina;  
 2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-(4-metoxilfenil)pirimidina;  
 4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]benzotrilo;  
 N-{4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}acetamida;  
 {4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-6-il]fenil}acetitrilo;  
 10 N-{4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]fenil}acetamida;  
 1-{4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]fenil}etanona;  
 2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-piridin-3-ilpirimidina;  
 2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-piridin-4-ilpirimidina;  
 {4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]fenil}dimetilamina;  
 15 3-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]-N,N-dimetilbenzamida;  
 4-{4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}morfolina;  
 N-{4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}isobutiramida;  
 4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencilamina; y  
 N-{4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}acetamida;

20 o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de las mismas.

En particular, la invención proporciona N-{4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}acetamida o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de la misma y una sal diclorhidrato de N-{4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}acetamida.

25 Los compuestos de la presente invención interactúan con el receptor histamina H3 y son, de acuerdo con ello, particularmente útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades o estados en los cuales las interacciones con histamina H3 son beneficiosas.

30 En un aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos en una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede, en otro aspecto de la invención, comprender, como un ingrediente activo, al menos un compuesto conjuntamente con uno o más vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente. En otro aspecto, la invención proporciona dicha composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria, que comprende desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 500 mg, tal como desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg del compuesto.

35 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos tal como se han definido anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades y trastornos en los cuales una inhibición del receptor histamina H3 tiene un efecto beneficioso.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica que tiene actividad antagonística de histamina H3 o actividad agonística inversa de histamina H3.

40 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para la reducción de peso.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del sobrepeso o la obesidad.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para la supresión del apetito o para la inducción de la saciedad.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, tal como dislipidemia, enfermedad del corazón coronaria, enfermedad de la vesícula biliar, osteoartritis y diversos tipos de cáncer, tales como cánceres endometrial, pecho, próstata y colon.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como bulimia o alimentación desordenada.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de IGT (tolerancia a la glucosa descompensada).

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo o prevención de la progresión desde la IGT a la diabetes tipo 2.

- 15 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el retardo o prevención de la progresión desde la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a la diabetes tipo 2 que requiere insulina.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades y trastornos en los cuales una estimulación del receptor histamina H3 tiene un efecto beneficioso.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica que tiene actividad agonística de histamina H3.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de rinitis alérgica, úlcera o anorexia.

- 25 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, narcolepsia, trastornos por déficit de atención o insomnio reducido, o para la regulación del sueño.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de las vías respiratorias, tal como asma, para la regulación de la secreción ácida gástrica, o para el tratamiento de la diarrea.

- 30 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento para el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con el receptor histamina H3, comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de los compuestos tal como se han definido anteriormente, o de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto.

- 35 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento tal como se ha descrito anteriormente, en el que la cantidad eficaz del compuesto tal como se ha definido anteriormente está dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 500 mg por día.

- 40 En un aspecto, la invención se refiere a compuestos que muestran actividad antagonística o actividad agonística inversa del receptor histamina H3 y que, de acuerdo con ello, pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de estados y trastornos en los cuales el bloqueo del receptor histamina H3 es beneficioso.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento para la reducción de peso, comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de los compuestos tal como se han definido anteriormente.

- 45 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento para el tratamiento de sobrepeso u obesidad, comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de los compuestos.

- 50 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento para la supresión del apetito o para la inducción de la saciedad, comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de los compuestos.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de trastornos o enfermedades relacionadas con sobrepeso u obesidad, tal como dislipidemia, enfermedad

del corazón coronaria, enfermedad de la vesícula biliar, osteoartritis y diversos tipos de cáncer, por ejemplo, cáncer endometrial, pecho, próstata o colon, comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de los compuestos.

5 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tal como bulimia o alimentación desordenada, comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de los compuestos.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento para el tratamiento de IGT (tolerancia a la glucosa descompensada), comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de los compuestos.

10 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento para el tratamiento de la diabetes tipo 2, comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de los compuestos.

15 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento para el retardo o la prevención de la progresión desde la IGT a la diabetes tipo 2, comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de los compuestos.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en un procedimiento para el retardo o la prevención de la progresión desde la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a la diabetes tipo 2 que requiere insulina, comprendiendo el procedimiento la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de los compuestos.

20 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos que muestran actividad agonística del receptor histamina H3 y que, de acuerdo con ello, pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de estados y trastornos en los cuales la activación del receptor histamina H3 es beneficioso.

Los compuestos de la presente invención pueden igualmente usarse para el tratamiento de trastornos de las vías respiratorias (tal como asma), como anti-diarreicos, y para la modulación de la secreción de ácido gástrico.

25 Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades asociadas con la regulación del sueño e insomnio, y para el tratamiento de la narcolepsia y trastornos de déficit de atención.

Más aún, los compuestos de la invención pueden usarse como estimulantes o como sedativos del CNS.

30 Los presentes compuestos pueden usarse igualmente para el tratamiento de estados asociados con la epilepsia. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de la enfermedad del movimiento y vértigo. Además, pueden usarse como reguladores de la secreción hipotálamo-hipofisiario, como antidepresivos, como moduladores de la circulación cerebral, y en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de la demencia y enfermedad de Alzheimer.

35 Los compuestos de la presente invención pueden ser igualmente útiles para el tratamiento de la rinitis alérgica, úlcera y anorexia.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles además para el tratamiento de la migraña [véase, por ejemplo, McLeod y otros, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 287, págs. 43-50, (1998)] y para el tratamiento del infarto de miocardio [véase, Mackins y otros, Expert Opinion on Investigational Drugs, vol. 9, págs. 2537-2542, (2000)].

40 En un aspecto adicional de la invención, el tratamiento de un paciente con un compuesto de la presente invención se combina con dieta y/o ejercicio.

45 En un aspecto adicional de la invención, uno o más compuestos de la presente invención es/son administrados en combinación con una o más sustancias activas adicionales en cualquier relación(es) adecuada. Dichos agentes activos adicionales pueden seleccionarse, por ejemplo, entre agentes antiobesidad, antidiabéticos, agentes antidiabéticos, agentes hipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones resultantes de, o asociadas con, la diabetes, y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos resultantes de, o asociadas con, la obesidad.

50 Así, en un aspecto adicional de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito. Dichos agentes pueden seleccionarse, por ejemplo, entre el grupo que consiste en agonistas CART (transcripto regulado por cocaína amfetamina), antagonistas NPY (neuropéptido Y), agonistas MC4 (melanocortina 4), agonistas MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexina, agonistas TNF (factor de necrosis de tumores), agonistas CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas CRF BP (proteína de unión del factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas adrenérgicos  $\beta$ 3 tales como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o Az-

40140, agonistas MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas MCH (hormona de concentración de melanocitos), agonistas CCK (colecistocinina), inhibidores de la re-captación de serotonina tales como fluoxetina, seroxat o citalopram, inhibidores de la re-captación de serotonina y noradrenalina, compuestos noradrenérgicos y de serotonina mezclados, agonistas 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, agonistas de galanina, hormona del crecimiento, factores de crecimiento tales como prolactina o lactógeno placentar, compuestos de liberación de la hormona del crecimiento, agonistas TRH (hormona de liberación de tireotropina), moduladores UCP 2 ó 3 (proteína de desacoplamiento 2 ó 3), agonistas de leptina, agonistas DA (bromocriptina, dorexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores PPAR (receptor modulador del proliferador de peroxisoma), moduladores RXR (receptor del retinoide X), agonistas TR $\beta$ , inhibidores AGRP (proteína relacionada con Agouti), antagonistas opioides (tal como naltrexona), exendin-4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar.

En una realización de la invención, un agente antiobesidad administrado en combinación con uno o más compuestos de la invención es leptina.

En otra realización, dicho un agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina.

En otra realización, dicho un agente antiobesidad es fenfluramina o dexfenfluramina.

15 En otra realización aún, dicho un agente antiobesidad es sibutramina.

En una realización adicional, dicho un agente antiobesidad es orlistat.

En otra realización, dicho un agente antiobesidad es mazindol o fentermina.

En otra realización aún, dicho un agente antiobesidad es fendimetracina, dietilpropion, fluoxetina, bupropion, topiramato o ecopipam.

20 En todavía un aspecto adicional de la invención, uno o más compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antidiabéticos. Los agentes antidiabéticos relevantes incluyen insulina, análogos y derivados de insulina tales como los divulgados en la Patente EP 0 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, insulina humana N<sup>B29</sup>-tetradecanoil des (B30), Patentes EP 0 214 826 y EP 0 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, insulina humana Asp<sup>B28</sup>, Patente de EE.UU. 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, insulina humana Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup>, Patente EP 0 368 187 (Aventis), por ejemplo, Lantus<sup>®</sup>, todas las cuales se incorporan aquí por referencia, derivados GLP-1, tales como los divulgados en la Patente WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), incorporada aquí por referencia, así como agentes hipoglucémicos oralmente activos.

30 Los agentes hipoglucémicos oralmente activos comprenden preferiblemente imidazolininas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, sensibilizadores de la insulina, inhibidores  $\alpha$ -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ , por ejemplo, abridores del canal de potasio tales como los divulgados en las Patentes WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) los cuales se incorporan aquí por referencia, o mitiglinida, o un bloqueador del canal de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagon, tales como uno de los divulgados en la Patentes WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia, agonistas GLP-1, tales como los divulgados en la Patente WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), incorporados aquí por referencia, inhibidores DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, inhibidores GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa-3), compuestos modificadores del metabolismo de los lípidos tales como agentes antilipidémicos, compuestos reductores de la ingesta alimentaria, PPAR (receptor activado del proliferador de peroxisoma) y agonistas RXR (receptor retinoide X), tales como ALRT-268, LG-1268 ó LG-1069.

45 En una realización de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina tal como insulina humana N<sup>B29</sup>-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp<sup>B28</sup>, insulina humana Lys<sup>B28</sup>Pro<sup>B29</sup>, Lantus<sup>®</sup>, o una preparación de mezcla que comprende una o más de estas.

En una realización adicional de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, glibenclamida, glipizida, glicemipirida, glicazida o gliburida.

50 En otra realización de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformina.

En otra realización todavía de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

En otra realización aún de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un sensibilizador de insulina de tiazolidinodiona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, ploglitazona,

rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174, o un compuesto divulgado en las Patentes WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), todas las cuales se incorporan aquí por referencia.

5 En otra realización todavía de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un sensibilizador de insulina, por ejemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, G-501516, o un compuesto divulgado en las Patentes WO 99/19313, WO 00/150414, WO 00/63191, WO 00/63192 o WO 00/63193 (Dr. Reddy's Research Foundation) o en las WO 00/23415, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 o WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), todas las cuales se incorporan aquí por referencia.

En una realización adicional de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un inhibidor  $\alpha$ -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.

15 En otra realización de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glizipida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

En otra realización aún de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con nateglinida.

20 En otra realización todavía de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente antihiperlipidémico, o agente antilipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

En otra realización todavía de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente antilipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

25 En otro aspecto de la invención, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con más de uno de los compuestos anteriormente mencionados, por ejemplo, en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

30 Además, uno o más compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes hipertensivos. Los ejemplos de agentes antihipertensivo son  $\beta$ -bloqueadores tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propanolol y metoprolol, inhibidores ACE (enzima de conversión de la angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueadores del canal de calcio tales como nifedipina, felopidina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamil, y  $\alpha$ -bloqueadores tales como doxazosina, urapidil, prazosina y terazosina. Pueden hacerse referencias adicionales a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1995).

35 Se da por entendido que cualquier combinación de compuestos de acuerdo con la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente una o más de otras sustancias activas se consideran dentro del ámbito de la presente invención.

40 Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se da por entendido que cualquier enantiómero, ya sea enantiómero separado, puro o parcialmente purificado o mezclas racémicas de los mismos, están incluidos dentro del ámbito de la invención.

45 Además, cuando un doble enlace o un sistema de anillo total o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida está presente en la molécula, pueden formarse diastereómeros. Se da por entendido que cualquier diastereómero, ya sea diastereómero separado, puro o parcialmente purificado o mezclas de los mismos, están incluidos dentro del ámbito de la invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras y se da por entendido que cualquier forma tautómera, que los compuestos sean capaces de formar, está incluida dentro del ámbito de la presente invención.

50 La presente invención abarca igualmente sales aceptables farmacéuticamente de los presentes compuestos. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, sales de amonio y amonio alquilado y sales de metal aceptables farmacéuticamente. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinnámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maléico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, me-

tanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetileno salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido orgánico e inorgánico aceptable farmacéuticamente incluyen las sales aceptables farmacéuticamente listadas en J. Pharm. Sci., vol. 66, pág. 2, (1977), las cuales se incorporan aquí por referencia. Los ejemplos de sales de metal incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares. Los ejemplos de sales de amonio y amino alquilado incluyen amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y similares.

Igualmente destinadas como sales de adición aceptables farmacéuticamente son los hidratos que los presentes compuestos son capaces de formar.

Las sales de adición de ácido pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis del compuesto. Como alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado, y la sal aislada mediante la evaporación del disolvente o por cualquier otra forma de separación de la sal y el disolvente.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular convencionales usando procedimientos bien conocidos para la persona experta en la técnica. Dichos disolventes se entienden cómo igualmente comprendidos dentro del ámbito de la presente invención.

### **Composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente, tanto en dosis individuales como en dosis múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes aceptables farmacéuticamente así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales, tales como las divulgadas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1995). Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para administración por cualquier vía adecuada, tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo la vía oral la preferida. Se da por entendido que la vía preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza del estado a tratar y el ingrediente activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grajeas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. En los casos apropiados, estas pueden prepararse con recubrimientos, tales como recubrimientos entéricos, o pueden formularse de manera que proporcionen liberación controlada del ingrediente activo, tal como liberación sostenida o prolongada, de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas o no acuosas estériles, así como polvos estériles para ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Las formulaciones inyectables depósito se da por entendido como que están incluidas igualmente dentro del ámbito de la presente invención.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, espráis, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

Una dosificación oral típica está dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, administrada en una o más dosis, tal como desde 1 hasta 3 dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, el sexo, peso y estado general del sujeto tratado, la naturaleza y severidad del estado a tratar y cualquier enfermedad concomitante a tratar, y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulacones pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para administración oral una o más veces por día, tal como desde 1 hasta 3 veces por día, puede contener desde 0,05 hasta aproximadamente 1000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 500 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg de un compuesto (o una sal u otro derivado del mismo tal como se ha establecido anteriormente), de acuerdo con la invención.

Para vías parenterales, tal como administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosis típicas son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis usada para administración oral.

Los compuestos de esta invención se usan generalmente como la sustancia libre o como una sal aceptable farmacéuticamente de la misma. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene una funcionalidad de base libre. Cuando un compuesto de la fórmula I contiene una funcionalidad de base libre, dichas sales se preparan de una manera convencional tratando una solución o suspensión de la forma de base libre del compuesto de fórmula I con un equivalente químico (equivalente ácido-base) de un ácido aceptable farmacéuticamente. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos relevantes se han mencionado anteriormente. Las sales aceptables fisiológicamente de un compuesto de la invención que tienen un grupo hidroxilo, incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado, tal como un ión sódico o amonio.

Para administración parenteral, pueden usarse soluciones de los nuevos compuestos de la fórmula I en solución acuosa estéril, propileno glicol acuoso o aceite de sésamo o cacahuete. Dichas soluciones acuosas deberían estar tamponadas adecuadamente en caso necesario, y el diluyente líquido primeramente hacerle isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles usados están todos ellos fácilmente disponibles mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de dichos vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato magnésico, ácido esteárico o alquil éteres inferiores de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietilenos o agua. De manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas mediante la combinación de los nuevos compuestos de fórmula I y los vehículos aceptables farmacéuticamente son, a continuación, fácilmente administrados en una diversidad de formas de dosificación adecuadas para las vías divulgadas de administración. Las formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria mediante procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y el cual puede incluir un excipiente adecuado. Estas formulaciones pueden estar en la forma de polvo o gránulos, como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuosa, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Si el vehículo sólido se usa para administración oral, la preparación puede conformarse en forma de comprimidos, introducirse en una cápsula de gelatina dura en polvo o en forma de gránulo, o puede estar en la forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido puede variar ampliamente, pero usualmente será desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 1 g. Si se usa un líquido, la preparación puede ser en la forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o emulsión de líquido acuoso o no acuoso.

Un comprimido típico, el cual puede prepararse mediante técnicas de formación de comprimidos convencionales, puede contener en el núcleo 5,0 mg de un compuesto de la invención, 67,5 mg de lactosa Ph. Eur., 31,4 mg de celulosa microcristalina (Avicel), 1,0 mg de Amberlite® IRP88 (es decir, Poliacrililn potasio NF, desintegrante de comprimido, Rohm and Haas) y estearas magnesil Ph.Eur, c.s., con un recubrimiento de aproximadamente 9 mg de hidroxipropil metilcelulosa y aproximadamente 0,9 mg de Mywacett 9-40 T (es decir, monoglicérido acetilado usado como plastificante para el recubrimiento de película).

Si se desea, la composición farmacéutica de la invención puede comprender el compuesto de la fórmula I en combinación con una o más de otras sustancias activas farmacológicamente, por ejemplo, sustancias elegidas entre las descritas anteriormente.

En resumen, los compuestos de la presente invención pueden prepararse en una manera conocida *per se* o análogos con procedimientos conocidos.

### **Ensayos**

La capacidad de los compuestos para interactuar con el receptor histamina H3 puede determinarse mediante el ensayo de unión *in vitro* siguiente.

#### **Ensayo de unión**

El receptor H3 humano se clonó mediante PCR y se subclonó dentro del vector de expresión pcDNA3. Las células que expresan de manera estable el receptor H3 se generaron mediante la transfección de los vectores de expresión de H3 en células HEK 293 y usando G418 para seleccionar los clones H3. Los clones H3-HEK 293 humanos se cultivaron en DMEM (GIBCO-BRL) con glutamax, suero bovino fetal al 10%, penicilina/estreptavidina al 1% y 1 mg/ml de G 418 a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%. Antes de la recolección, las células confluentes se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (designada en la presente invención en adelante como PBS) y se incubaron con Versene

(proteínasa, GIBCO-BRL) durante aproximadamente 5 minutos. Las células se hicieron fluir con PBS y DMEM y la suspensión de células se recolectó en un tubo y se centrifugó durante 5-10 minutos a 1500 rpm en una Hereaus Sepatech Megafuge 1.0. El gránulo se volvió a suspender en 10-20 volúmenes de tampón Hepes (Hepes 20 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, pH 7,1 (KOH)) y se homogeneizó durante 10-20 segundos usando un homogeneizador Ultra-Turrax. El homogenato se centrifugó durante 30 minutos a 23.000 g. El gránulo se volvió a suspender en 5-10 ml de tampón Hepes, se homogeneizó 5-10 segundos con el Ultra-Turrax y se centrifugó durante 10 minutos a 23.000 g. Después de esta etapa de centrifugación, el gránulo de membrana se volvió a suspender en 2-4 ml de tampón Hepes, se homogeneizó con una jeringuilla o homogeneizador de Teflon, y se determinó la concentración de proteína. Las membranas se diluyeron hasta una concentración de proteína de 1-5 mg/ml en tampón Hepes, se repartieron en partes alícuotas y se mantuvieron a -80°C hasta su uso.

Partes alícuotas de la suspensión de membrana se incubaron durante 60 minutos a 25°C con [<sup>125</sup>I]-yodoproxifan 30 pM, un compuesto conocido que tiene alta afinidad por el receptor H3, y el compuesto de ensayo a diversas concentraciones. La incubación se interrumpió mediante dilución con medio enfriado en hielo, seguido de filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B previamente tratados durante 1 hora con polietilenoimina al 0,5%. La radioactividad retenida sobre los filtros se contó usando un contador Cobra II auto gamma. La radioactividad de los filtros es indirectamente proporcional a la afinidad de unión del compuesto de ensayo. Los resultados se analizaron mediante análisis de regresión no lineal.

Cuando se ensayaron, los compuestos presentes de la fórmula (I) muestran de manera general una alta afinidad de unión por el receptor histamina H3.

Preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen un valor IC<sub>50</sub> tal como se determinó mediante uno o más de los ensayos menores de 10 µM, más preferidos menores de 1 µM, e incluso más preferidos menores de 500 nM, tales como menores de 100 nM.

#### Ensayo funcional I

La capacidad de los compuestos para interactuar con el receptor histamina H3 como agonistas, agonistas inversos y/o antagonistas, se determinó mediante un ensayo funcional *in vitro* usando membranas procedentes de células HEK 293 que expresan los receptores H3 humanos.

El receptor H3 se clonó mediante PCR y se subclonó dentro del vector de expresión pcDNA3. Las células que expresan de manera estable el receptor H3 se generaron mediante la transfección de los vectores de expresión de H3 en células HEK 293 y usando G418 para seleccionar los clones H3. Los clones H3-HEK 293 humanos se cultivaron en DMEM con glutamax, suero bovino fetal al 10%, penicilina/estreptavidina al 1% y 1 mg/ml de G 418 a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%.

Las células que expresan el receptor H3 se lavaron una vez con PBS y se cultivaron usando Versene (GIBCO-BRL). Se agregó PBS y las células se centrifugaron durante 5 minutos a 188 g. El gránulo de células se volvió a suspender en tampón de estimulación hasta una concentración de  $1 \times 10^8$  células/ml. La acumulación de cAMP se midió usando el ensayo cAMP Flash Plate<sup>®</sup> (NEM<sup>™</sup> Life Science Products). El ensayo se realizó de manera general tal como se describe por el fabricante. En resumen, se agregaron 50 µl de suspensión de células a cada pocillo de la Flash Plate, la cual, contenía también 25 µl de isoprenalina 40 µM, para estimular la generación de cAMP, y 25 µl del compuesto de ensayo (tanto agonistas o agonistas inversos solamente, como agonista y antagonista en combinación). El ensayo puede llevarse cabo en "modo-agonista", lo cual significa que el compuesto de ensayo se agrega, en concentración creciente, sobre sí mismo, a las células, y se mide la cAMP. Si la cAMP se incrementa, es un agonista inverso; si la cAMP no cambia, es un antagonista neutro, y si la cAMP se reduce, es un agonista. El ensayo puede llevarse a cabo igualmente en el "modo antagonista", lo cual significa que un compuesto de ensayo se agrega, en concentraciones crecientes, conjuntamente con concentraciones crecientes de un agonista H3 conocido (por ejemplo, RAMHA). Si el compuesto es un antagonista, las concentraciones crecientes sobre él ocasionan un desplazamiento de protección real en las curvas de dosis-respuesta del agonista H3. El volumen final en cada pocillo es de 100 µl. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron en agua. La mezcla se sacudió durante 5 minutos, y se dejó reposar durante 25 minutos a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con 100 µl de "Detection Mix" por pocillo. A continuación, las placas se sellaron con plástico, se sacudieron durante 30 minutos, se dejaron reposar durante una noche, y finalmente se contó la radioactividad en el Cobra II aunto gamma topcounter. Los valores EC<sub>50</sub> se calcularon mediante análisis de regresión no lineal de curvas de dosis-respuesta (6 puntos mínimo), usando GraphPad Prism. Los valores Kb se calcularon mediante análisis de representación de Schild.

Preferiblemente, los antagonistas y agonistas de acuerdo con la invención tienen un valor IC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub> menor de 10 µM, más preferido menor de 1 µM, e incluso más preferido menor de 500 nM, tal como menor de 100 nM.

#### Ensayo funcional II

La capacidad de los compuestos para unirse e interactuar con el receptor H3 humano como agonistas, agonistas inversos y/o antagonistas, se determinó mediante un ensayo funcional, denominado ensayo [<sup>35</sup>S]GPTγS. El ensayo mide la activación de proteínas G mediante la catalización del intercambio de 5'-difosfato de guanosina (designado en la presente invención en adelante como GDP) por 5'-trifosfato de guanosina (designado en la presente invención

en adelante como GTP) en la subunidad  $\alpha$ . Las proteínas G unidas a GTP se disocian en dos subunidades, G<sub>TP</sub> y G, las cuales, a su vez, regulan las enzimas intracelulares y los canales de iones. La GTP es rápidamente hidrolizada por la subunidad G (GTPasas) y la proteína G es desactivada y está dispuesta para un nuevo ciclo de intercambio GTP. Con el fin de estudiar la función de la activación del receptor acoplado a la proteína G inducida por el ligando (GPCR) mediante un incremento en el intercambio del nucleótido guanina en las proteínas G, se determinó la unión de [<sup>35</sup>S]-guanosina-5'-O-(3-tio) trifosfato (designado en la presente invención en adelante como [<sup>35</sup>S]GTP S), a un análogo no hidrolizado de GTP. Este procedimiento puede monitorizarse *in vitro* mediante la incubación de membranas de células que contengan el receptor H3 acoplado con proteína G con GDP y [<sup>35</sup>S]GTPγS. Las membranas de células se obtuvieron a partir de células CHO que expresan de manera estable el receptor H3 humano. Las células se lavaron dos veces en PBS, se cultivaron con PBS + EDTA 1 mM, pH 7,4 y se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 minutos. El gránulo de células se homogeneizó en 10 ml de tampón Hepes enfriado en hielo (Hepes 20 mM, EDTA 10 mM, pH 7,4 (NaOH)) usando un homogeneizador Ultra-Turrax durante 30 segundos y se centrifugó durante 15 minutos a 20.000 rpm. Después de esta etapa de centrifugación, el gránulo de membranas se volvió a suspender en 10 ml de tampón Hepes enfriado en hielo (Hepes 20 mM, EDTA 0,1 mM, pH 7,4 (NaOH)) y se homogeneizó tal como se ha descrito anteriormente. Este procedimiento se repitió dos veces, excepto para la última etapa de homogeneización, la concentración de proteínas se determinó y las membranas se diluyeron hasta una concentración de proteínas de 2 mg/ml, se repartieron en partes alícuotas y se mantuvieron a -80°C hasta su uso.

Con el fin de estudiar la presencia y potencia de un agonista inverso/antagonista, se agregó el ligando agonista del receptor H3 R- $\alpha$ -metil histamina (designado en la presente invención en adelante como RAMHA). Se midió la capacidad del compuesto de ensayo para contrarrestar el efecto de RAMHA. Cuando se estudió el efecto de un agonista, no se agregó RAMHA al medio de ensayo. El compuesto de ensayo se diluyó en el tampón de ensayo (Hepes 20 mM, NaCl 120 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, pH 7,4 (NaOH)), a diversas concentraciones, seguido de la adición de RAMHA 10<sup>-8</sup> nM (únicamente en el caso en el que se examinó un agonista inverso/antagonista), GDP 3  $\mu$ M, 2,5  $\mu$ g de membranas, 0,5 mg de esférulas SPA y [<sup>35</sup>S]GTPγS 0,1 nM, y se incubó durante 2 horas mediante agitación suave a temperatura ambiente. Las placas se centrifugaron a 1500 rpm durante 10 minutos y la radioactividad se midió usando un Top-counter. Los resultados se analizaron mediante regresión no lineal y se determinó el valor IC<sub>50</sub>.

La RAMHA y otros agonistas H3 estimulan la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS a las membranas que expresan el receptor H3 en el ensayo antagonista/agonista inverso, la capacidad de incrementar las cantidades del compuesto de ensayo para inhibir la unión incrementada de [<sup>35</sup>S]GTPγS por RAMHA 10<sup>-8</sup> M se midió como una disminución en la señal de radioactividad. El valor IC<sub>50</sub> determinado para un antagonista es la capacidad de este compuesto para inhibir el efecto de RAMHA 10<sup>-8</sup> M un 50%. En el ensayo agonista, la capacidad de cantidades crecientes del compuesto de ensayo se determinó como un incremento en la señal de radioactividad. El valor EC<sub>50</sub> determinado para un agonista, es la capacidad de este compuesto para incrementar la señal un 50% de la señal máxima que se obtiene mediante RAMHA 10<sup>-5</sup> M.

Preferiblemente, los antagonistas y agonistas de acuerdo con la invención tienen un valor IC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub> menor de 10  $\mu$ M, más preferido menor de 1  $\mu$ M, e incluso más preferido menor de 500 nM, tal como menor de 100 nM.

#### **Ensayo de inhibición de la ingesta de alimento**

En este tipo de ensayo, las ratas se aclimataron al medio ambiente experimental durante 1-2 semanas antes del comienzo de los experimentos. Aproximadamente 7-10 días antes del registro de la ingesta de alimento, el acceso al alimento se restringió a 5-7 horas por día. El agua se dejó de libre disposición. El día del ensayo, los grupos (n = 10) de animales recibieron administraciones únicas de antagonistas del receptor histamina H3 poco antes de la presentación del alimento. Después de esto, se registró el consumo de alimento durante 3 horas. Los compuestos preferidos son aquellos que producen una reducción estadísticamente significativa de ingesta de alimento acumulada de 3 horas. Los compuestos los más preferidos son aquellos que disminuyen la ingesta de alimento acumulada de 3 horas en 10-20% y los compuestos los más preferidos reducen la ingesta de alimento acumulada de 3 horas en más del 20% sin sedación de los animales.

#### **Ensayo de reducción del peso corporal**

Este ensayo se llevó a cabo en ratas que habían llegado a ser obesas debido a un sobre-consumo de energía dietética, es decir, un balance de energía positivo sostenido. Los animales se expusieron al compuesto de ensayo durante 7 días. Los compuestos preferidos son aquellos que producen una disminución estadísticamente significativa del peso corporal comparada con las ratas de control administradas con vehículo. Los compuestos más preferidos son aquellos que producen una reducción de peso de al menos 4% comparado con el grupo de control de vehículo, y los compuestos los más preferidos son aquellos que reducen el peso corporal en más del 8% comparado con las ratas de control de vehículo.

#### **Comentarios generales**

Todos epígrafes y sub-epígrafes se han usado en la presente invención únicamente por motivos de conveniencia y no deberían considerarse en modo alguno como limitativos de la invención.

El uso de uno cualquiera y la totalidad de los ejemplos, o de lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en la presente invención, están destinados únicamente a iluminar mejor la invención y no plantean una limitación del ámbito de la invención, salvo que de alguna otra forma se reivindique lo contrario. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debería considerarse como indicativo de ningún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

En la presente invención, la palabra "comprende" debe interpretarse en su sentido más amplio queriendo significar "incluye", "contiene" o "comprende" (Directrices EPO C 4.13).

Esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia sujeto mencionada en las reivindicaciones adjuntas a la misma, tal como se permite por la ley aplicable.

#### 10 **Procedimientos experimentales generales**

Los espectros de RMN se registraron a 300 y 400 MHz sobre un instrumento Bruker DRX300, Advance 300, DRX400 o AV400 equipado con cabezales de sonda inversa-selectiva (SEI,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) de 5 mm, inversa de banda ancha (BBI,  $^1\text{H}$ , banda ancha) de 5 mm y cuádruplo nuclear (QNP,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) de 5 mm, respectivamente. Los desplazamientos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) de excitación atenuada a partir de tetrametilsilano como patrón de referencia interno.

**Procedimiento A de HPLC.** Los análisis RP se llevaron a cabo sobre un sistema Merck-Hitachi series 7000 (bomba Merck-Hitachi L-71 y auto-muestreador Merck-Hitachi L-7200 o inyector de muestras Rheodyne) usando un Hibar<sup>TM</sup> RT 250-4, Lichrosorb<sup>TM</sup> RP-18, de 5,0  $\mu\text{m}$ , 4,0 x 250 mm; gradiente de elución, 20% a 80% de disolvente B (TFA al 0,1% en acetonitrilo) en disolvente A (TFA al 0,1% en agua) dentro de los 30 min, 1,0 ml/min, detección a 210 nm, temperatura 30°C.

**Procedimiento B de HPLC.** La purificación RP se llevó a cabo sobre un sistema Gilson (3 bombas Gilson 306, detector Gilson 170 y un manipulador de líquidos Gilson 215) usando un Waters XTerra<sup>®</sup> Prep RP<sub>18</sub> (10  $\mu\text{m}$ , 30 mm x 150 mm) con gradiente de elución, 5% a 95% de disolvente B (acetonitrilo) en disolvente A (TFA al 0,05% en agua) dentro de los 15 min, 40 ml/min, detección a 210 nm, temperatura ambiente. Las fracciones reunidas o bien se evaporaron hasta sequedad, o bien se evaporaron en vacío hasta eliminación del acetonitrilo y, a continuación, se congelaron y criodesecaron.

**Procedimiento C de HPLC.** Los análisis RP se llevaron a cabo sobre un Shimadzu LC-20 usando un YMC-ODS, de 5,0  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 50 mm; gradiente de elución, 0% a 30% de disolvente B (TFA al 0,1% en acetonitrilo) en disolvente A (TFA al 0,1% en agua) dentro de los 6 min y, a continuación, se mantuvieron durante 2 min, 2,5 ml/min, detección a 220 nm, temperatura 30°C.

**Procedimiento D de HPLC.** Los análisis RP se llevaron a cabo sobre un Shimadzu LC-20 usando un YMC-ODS, de 5,0  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 50 mm; gradiente de elución, 0% a 60% de disolvente B (TFA al 0,1% en acetonitrilo) en disolvente A (TFA al 0,1% en agua) dentro de los 8 min y, a continuación, se mantuvieron durante 2 min, 2,5 ml/min, detección a 220 nm, temperatura 30°C.

**Procedimiento E de HPLC.** Los análisis RP se llevaron a cabo sobre un Shimadzu usando un YMC-ODS, de 5,0  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 50 mm; gradiente de elución, 10% a 80% de disolvente B (TFA al 0,1% en acetonitrilo) en disolvente A (TFA al 0,1% en agua) dentro de los 6 min y, a continuación, se mantuvieron durante 2 min, 2,5 ml/min, detección a 220 nm, temperatura 30°C.

**Procedimiento F de HPLC.** La purificación RP se llevó a cabo sobre un sistema Gilson Nebula Series usando un Luna, de 5,0  $\mu\text{m}$ , 21,2 x 250 mm; gradiente de elución, 5% a 30% de disolvente B (TFA al 0,1% en acetonitrilo) en disolvente A (TFA al 0,1% en agua) dentro de los 15 min, 80 ml/min, detección a 220 nm, temperatura 25°C, volumen de inyección 30 ml. Las fracciones reunidas se evaporaron en vacío hasta la eliminación del acetonitrilo y, a continuación, se congelaron y secaron.

**Procedimiento G de HPLC.** Columna: Waters Xterra MS C-18 x 3 mm d.i. Tampón: gradiente lineal 5% - 95% en 4 min, acetonitrilo, TFA al 0,01%, velocidad de flujo 1,0 ml/min. Detección 210 nm (salida de análogo a partir de detector de matriz de diodo), Modo de ionización de detección MS API-ES, escáner 100-1000 uma (unidad de masa atómica), etapa de 0,1 uma.

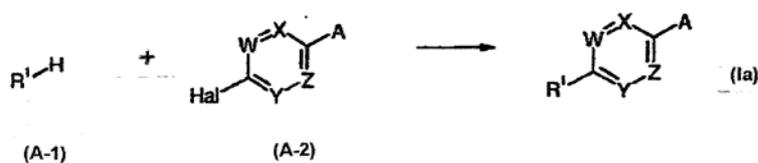
**Síntesis mediante microondas.** Cuando se aplicó la síntesis en estufa de microondas, la reacción se calentó mediante irradiación por microondas en recipientes para microondas sellados en un Emyrs Optimizer EPX en modo sencillo de PersonalChemistry<sup>®</sup>.

Los ejemplos que siguen a continuación y los procedimientos generales descritos en la presente invención se refieren a compuestos intermedios y a productos finales para la fórmula general I identificada en la memoria descriptiva y en los esquemas de síntesis. La preparación de los compuestos de la fórmula general I se describe en detalle usando los ejemplos siguientes. De manera ocasional, la reacción puede no ser aplicable tal como se describe a cada compuesto incluido dentro del ámbito divulgado de la invención. Los compuestos para los cuales esto ocurra serán

fácilmente reconocidos por los expertos en la técnica, En estos casos, las reacciones pueden llevarse a cabo de manera satisfactoria mediante modificaciones convencionales conocidas para los expertos en la técnica, tales como mediante la apropiada protección de los grupos interferidores, mediante el cambio a otros reactivos convencionales, o mediante modificación de la rutina de las condiciones de reacción. Como alternativa, serán aplicables otras reacciones divulgadas en la presente invención o de alguna forma convencionales para la preparación de los compuestos correspondientes de la invención. En todos los procedimientos de preparación, todos los materiales de partida son conocidos o pueden ser preparados por una persona experta en la técnica de manera análoga a con la preparación de compuestos conocidos similares o mediante los Procedimientos Generales A a N descritos en la presente invención. Los ejemplos siguientes se ofrecen a modo de ilustración, no de limitación.

#### 10 Procedimiento General A

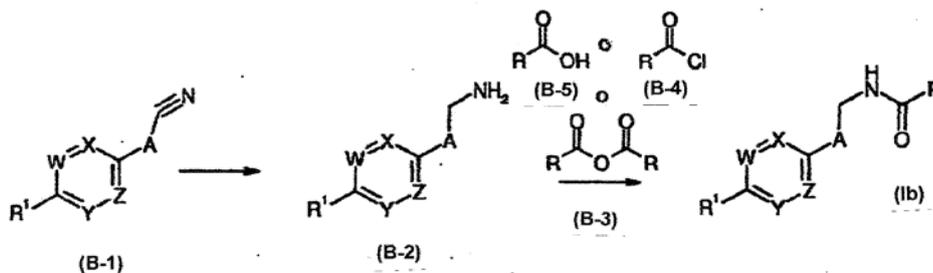
Los compuestos de los Ejemplos 23 a 28 y 64, cuyos compuestos se designan en la presente invención con la fórmula Ia, pueden prepararse tal como se describe a continuación:



Una amina de fórmula A-1, en la que R<sup>1</sup> es tal como se define en la presente invención, puede hacerse reaccionar con un heteroarilo sustituido con halógeno de la fórmula A-2 en la que A, X, Y, Z, y W es cada uno tal como se define en la presente invención, y Hal representa cloro o bromo, para proporcionar un compuesto de fórmula Ia. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dimetil sulfóxido, a una temperatura de hasta reflujo. Los compuestos de fórmula A-2 pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos descritos, por ejemplo, en la Patente WO 03/066604A2, *Tetrahedron*, vol. 56, págs. 9655-9662, (2000), y *Tetrahedron Lett.*, vol. 42, págs. 2779-2781, (2001).

#### Procedimiento General B

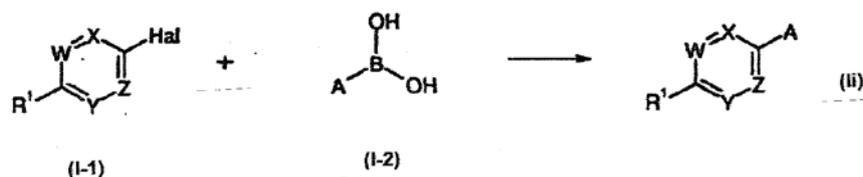
Los compuestos de los Ejemplos 65, 207, 210 y 211, cuyos compuestos se designan con la fórmula Ib, pueden prepararse tal como se describe a continuación:



Una amina de fórmula B-2, en la que X, Y, Z, W y R<sup>1</sup> son cada uno tal como se definen en la presente invención, y A representa un grupo arilo o heteroarilo, puede acilarse con un derivado de ácido carboxílico activado, para proporcionar un compuesto de fórmula Ib. Dicho derivado de ácido carboxílico activado puede ser un cloruro o anhídrido de ácido carboxílico de fórmula B-4 o B-3, respectivamente. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano o ácido acético, a una temperatura de hasta reflujo. Igualmente, puede hacerse reaccionar un ácido carboxílico de fórmula B-5 con una amina de fórmula B-2 para proporcionar una amida de fórmula Ib. Esta reacción puede llevarse a cabo mediante la activación del ácido carboxílico, por ejemplo, con HOBt/EDAC en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, THF y a una temperatura de hasta reflujo. Los compuestos de fórmula B-2 pueden prepararse mediante hidrogenación de un nitrilo de fórmula B-1, en la que X, Y, Z, W y R<sup>1</sup> son tal como se definen en la presente invención, y A representa un grupo arilo o heteroarilo. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura de hasta reflujo en la presencia de un agente de reducción tal como, por ejemplo, LiAlH<sub>4</sub>. Los compuestos de fórmula B-1 pueden prepararse de acuerdo con otro Procedimiento(s) General(es) descrito en la presente invención.

#### Procedimiento General I

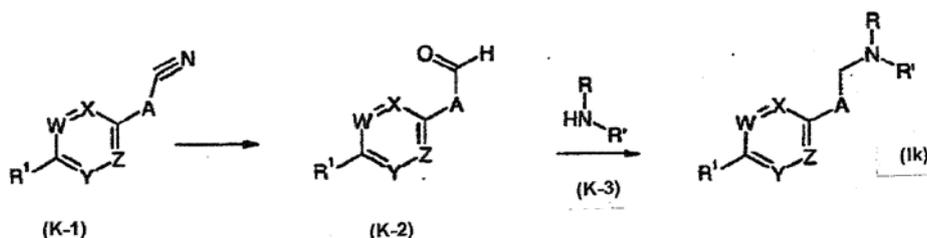
Los compuestos de los Ejemplos 84 a 90, cuyos compuestos se designan con la fórmula Ii, pueden prepararse tal como se describe a continuación:



Un compuesto de fórmula I-1, en la que X, Y, Z, W y R<sup>1</sup> son cada uno tal como se definen en la presente invención, y Hal representa cloro, bromo o yodo, puede hacerse reaccionar con un derivado de ácido borónico de la fórmula I-2, o un derivado de éster de ácido borónico correspondiente, en el que A es tal como se define en la presente invención, para proporcionar un compuesto de fórmula II. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo/agua, a una temperatura de hasta 150°C en la presencia de un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, dicloruro de bistrifenilfosfinpaladio(II) y carbonato sódico. Igualmente, esta reacción puede llevarse a cabo de otra manera partiendo de reactantes en los que los restos halógeno y borónico se han intercambiado. Esta reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones similares a las descritas anteriormente.

#### 10 Procedimiento General K

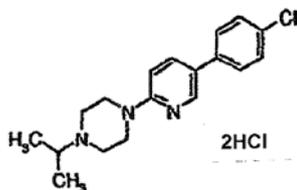
El compuesto del Ejemplo 168, cuyo compuesto se designa en la presente invención con la fórmula Ik, puede prepararse tal como se describe a continuación:



Un carboxaldehído de fórmula K-2, en la que A, X, Y, Z, W y R<sup>1</sup> son cada uno tal como se definen en la presente invención, puede hacerse reaccionar con una amina de fórmula R'R''NH bajo condiciones de reducción para proporcionar una amina de fórmula Ik. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura de hasta reflujo. El agente de reducción puede ser, por ejemplo, NaCNBH<sub>3</sub> o NaBH(OAc)<sub>3</sub>, eventualmente en la presencia de un catalizador ácido, tal como, por ejemplo, ácido acético. Un carboxaldehído de fórmula K-2 puede prepararse a partir de un nitrilo de fórmula K-1, en la que A, X, Y, Z, W y R<sup>1</sup> son tal como se definen en la presente invención. Esta reacción puede llevarse a cabo en la presencia de un agente de reducción, por ejemplo, DIBAL-H o LiAlH<sub>4</sub> en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, THF, a una temperatura de desde -40°C hasta reflujo. Los compuestos de fórmula K-1 pueden prepararse de acuerdo con otro Procedimiento(s) General(es) descrito en la presente invención.

#### Ejemplo 1 (Procedimiento General A)

25 1-[5-(4-clorofenil)piridin-2-il]-4-isopropilpiperacina, diclorhidrato, ejemplo de referencia



Una mezcla de 2-cloro-5-(4-clorofenil)piridina (500 mg, 2,23 mmol), DMSO (2,0 ml) y 1-isopropilpiperacina (3 ml, 23,4 mmol) se agitó y calentó sobre un baño de aceite a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (75 ml), y el sólido se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (Kieselgel 60, malla 0,040-0,63), eluyéndose con una mezcla de acetato de etilo y metanol (4:1). La recogida de las fracciones adecuadas proporcionó 600 mg (85%) de 1-[5-(clorofenil)piridin-2-il]-4-isopropilpiperacina.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10(d, 6H), 2,63-2,68(m, 4H), 2,75(hept, 1H), 3,59-3,66(m, 4H), 6,69(d, 1H), 7,35-7,45(m, 4H), 7,67(dd, 1H), 8,40(d, 1H).

La base libre se disolvió en una mezcla de una solución de ácido clorhídrico 0,5 N y etanol. Cuando se disolvió, la mezcla se evaporó y, a continuación, se volvió a evaporar con etanol. El residuo sólido se recrystalizó a partir de etanol (50 ml), proporcionando 740 mg (81%) de 1-[5-(4-clorofenil)piridin-2-il]-4-isopropilpiperacina, diclorhidrato.

5 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,32(d, 6H), 3,05-3,22(m, 2H), 3,45-3,67(m, 5H), 4,49-4,61(m, 2H), 4,9(s ancho, 6H), 7,23-7,31(m, 1H), 7,52(d, 2H), 7,73(d, 2H), 8,13-8,19(m, 1H), 8,42-8,46(m, 1H), 11,4(s ancho, 1H).

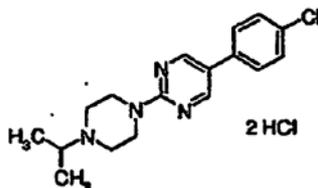
Microanálisis para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>, 2 x HCl, 2,5 x H<sub>2</sub>O:

Calculado: C: 49,84% H: 6,74% N: 9,69%;

Encontrado: C: 49,82% H: 6,66% N: 9,36%.

### Ejemplo 23 (Procedimiento General A)

10 5-(4-clorofenil)-2-(4-isopropilpiperacina-1-il)pirimidina, diclorhidrato.



El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 2-cloro-5-(4-clorofenil)pirimidina y 1-isopropilpiperacina.

15 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,33(d, J=6,41 Hz, 6H), 3,08(m, 2H), 3,53(m, 5H), 4,82(d, J=13,94 Hz, 2H), 7,54(d, J=8,67 Hz, 2H), 7,74(d, J=8,67 Hz, 2H), 8,82(s, 2H).

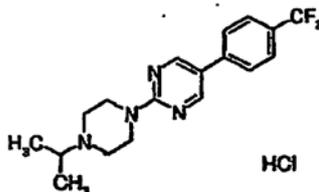
Microanálisis para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>Cl, 2 x HCl:

Calculado: C: 52,39% H: 5,95% N: 14,37%;

Encontrado: C: 52,90% H: 6,04% N: 14,18%.

### Ejemplo 24 (Procedimiento General A)

20 2-(4-isopropilpiperacina-1-il)-5-(4-trifluorometilfenil)pirimidina, clorhidrato.



El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 2-cloro-5-(4-trifluorometilfenil)pirimidina y 1-isopropilpiperacina.

25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31(d, J=6,57 Hz, 6H), 3,05(m, 2H), 3,51(m, 5H), 4,82(d, J=14,65 Hz, 2H), 7,81(d, J=8,08 Hz, 2H), 7,93(d, J=8,08 Hz, 2H), 8,89(m, 2H), 11,23(s ancho, 1H).

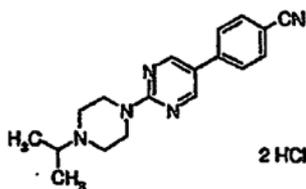
Microanálisis para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, 1,75 x HCl:

Calculado: C: 52,20% H: 5,54% N: 13,53%;

Encontrado: C: 52,41% H: 5,54% N: 13,26%.

### Ejemplo 26 (Procedimiento General A)

30 4-[2-(4-isopropilpiperacina-1-il)pirimidin-5-il]benzonitrilo, diclorhidrato.



El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 2-cloro-5-(4-cianofenil)pirimidina y 1-isopropilpiperacina.

5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31(d, J=6,57 Hz, 6H), 3,07(m, 2H), 3,52(m, 5H), 4,81(d, J=14,15 Hz, 2H), 7,93(s, 4H), 8,91(m, 2H), 1,34(s ancho, 1H).

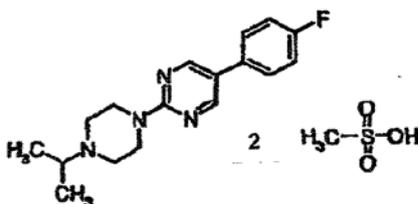
Microanálisis para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>, 2 x HCl, 0,75 x H<sub>2</sub>O:

Calculado: C: 54,90% H: 6,27% N: 17,78%;

Encontrado: C: 55,23% H: 6,45% N: 17,54%.

#### Ejemplo 26 (Procedimiento General A)

10 5-(4-fluorofenil)-2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidina, dimetanosulfonato.



El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 2-cloro-5-(4-fluorofenil)pirimidina y 1-isopropilpiperacina.

15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 1,29(d, J=7,07 Hz, 6H), 2,39(s, 6H), 3,10(m, 2H), 3,32(t, J=12,38 Hz, 2H), 3,55(m, 3H), 7,31(t, J=8,84 Hz, 2H), 7,73(dd, J=8,84, 5,31 Hz, 2H), 8,79(s, 2H), 9,52(s ancho, 1H).

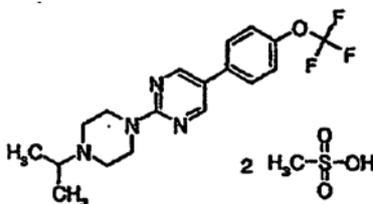
Microanálisis para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>F, 2 x CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H:

Calculado: C: 46,33% H: 5,93% N: 11,37%;

Encontrado: C: 46,05% H: 6,07% N: 11,08%.

#### Ejemplo 27 (Procedimiento General A)

20 2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-(4-fluorometoxifenil)pirimidina, dimetanosulfonato.



El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 2-cloro-5-(4-trifluorometoxifenil)pirimidina y 1-isopropilpiperacina.

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 1,31(d, J=6,57 Hz, 6H), 2,41(s, 6H), 3,12(m, 2H), 3,34(t, J=12,13 Hz, 2H), 3,56(m, 3H), 4,89(d, J=14,15 Hz, 2H), 7,48(d, J=8,08 Hz, 2H), 7,83(d, J=8,59 Hz, 2H), 8,84(s, 2H).

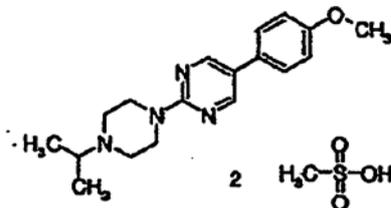
Microanálisis para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O, 2 x CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, 0,75 x H<sub>2</sub>O:

Calculado: C: 41,99% H: 5,37% N: 9,79%;

Encontrado: C: 42,17% H: 5,34% N: 9,74%.

### Ejemplo 28 (Procedimiento General A)

2-(4-isopropilpiperacín-1-il)-5-(4-metoxifenil)pirimidina, dimetanosulfonato.

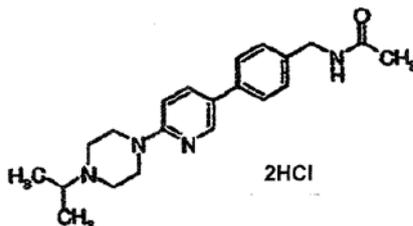


- 5 El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 2-cloro-5-(4-metoxifenil)pirimidina y 1-isopropilpiperacina.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29(d, J=6,57 Hz, 6H), 2,40(s, 6H), 3,07(m, 2H), 3,31(t, J=12,13 Hz, 2H), 3,54(m, J=11,37 Hz, 11,37 Hz, 3H), 3,79(s, 3H), 4,81(d, J=14,15 Hz, 2H), 7,03(d, J=8,59 Hz, 2H), 7,61(d, J=9,10 Hz, 2H), 8,75(s, 2H), 9,52(s ancho, 1H).

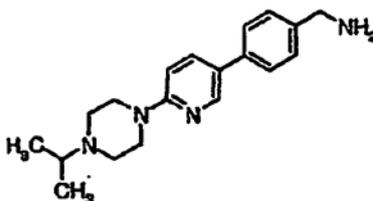
### 10 Ejemplo 39 (Procedimiento General B)

N-{4-[6-(4-isopropilpiperacín-1-il)piridin-3-il]bencil}acetamida, diclorhidrato, ejemplo de referencia.



Etapas 1:

4-(6-[4-isopropilpiperacín-1-il)piridin-3-il]bencilamina



- 15 Una mezcla de una solución 1 M de LiAlH<sub>4</sub> en THF (1,1 ml, 1,1 mmol) y THF seco (10 ml) se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó, gota a gota, una solución de 4-(6-(4-isopropilpiperacín-1-il)piridin-3-il)benzonitrilo (306 mg, 1,0 mmol, preparada tal como se ha descrito en el Ejemplo 10) en THF seco (5 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se interrumpió con NaOH 1 N. La mezcla se filtró y los volátiles se eliminaron. El residuo se volvió a evaporar con THF, proporcionando 310 mg (100%) de 4-(6-(4-isopropilpiperacín-1-il)piridin-3-il)bencilamina.

20 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10(d, 6H), 2,63-2,68(m, 4H), 2,75(hept, 1H), 3,59-3,64(m, 4H), 3,90(s, 2H), 6,70(d, 1H), 7,34(d, 2H), 7,48(d, 2H), 7,71(dd, 1H), 8,44(d, 1H).

Etapas 2:

- 25 Una mezcla de la bencilamina anterior (310 mg, 1,0 mmol), ácido acético glacial (15 ml) y anhídrido acético (0,2 ml, 2,1 mmol), se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, y el residuo se agitó con una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y carbonato sódico 2 M (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se evaporó, proporcionando un residuo sólido, el cual se agitó con

una pequeña porción de acetonitrilo. El sólido se aisló mediante filtración y se secó, proporcionando 250 mg (71%) de N-[4-[6-(4-isopropilpiperacina-1-il)piridin-3-il]bencil]acetamida.

P.fus. = 188-190°C.

5 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10(d, 6H), 2,03(s, 3H), 2,64-2,68(m, 4H), 2,75(hept, 1H), 3,58-3,66((m, 4H), 4,46(d, 2H), 5,83(s ancho, 1H), 6,72(d, 1H), 7,33(d, 2H), 7,47(d, 2H), 7,68(dd, 1H), 8,43(d, 1H).

La base libre (250 mg) se disolvió en una solución de ácido clorhídrico 0,5 N. Una vez disuelta, la mezcla se evaporó y, a continuación, se volvió a evaporar con acetonitrilo. El residuo sólido se agitó con acetato de etilo, se filtró y se secó, proporcionando 270 mg (69%) del compuesto del epígrafe.

10 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,32(d, 6H), 1,89(s, 3H), 3,05-3,21(m, 2H), 3,46-3,66((m, 5H), 4,28(d, 2H), 4,48-4,59(m, 2H), 7,27(d, 1H), 7,34(d, 2H), 7,64(d, 2H), 8,16(d, 1H), 8,40(s, 1H), 8,45(t, 1H), 11,3(s ancho, 1H).

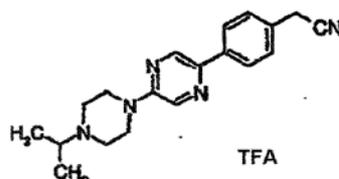
Microanálisis para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O, 2 x HCl, 1,5 x H<sub>2</sub>O:

Calculado: C: 55,75% H: 7,35% N: 12,38%;

Encontrado: C: 55,53% H: 7,38% N: 12,17%.

### Ejemplo 57 (Procedimiento General I)

15 [4-(4-isopropil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiracina-5'-il)fenil]acetonitrilo, trifluoroacetato



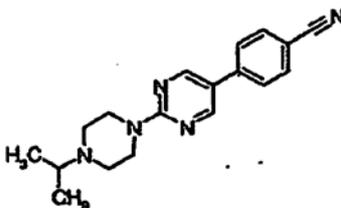
20 Se mezclaron ácido 4-cianometilfenilborónico (0,137 g, 0,85 mmol), 5-bromo-4-isopropil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1.2']bipiracina (0,242 g, 0,85 mmol), dicloruro de bistrifenilfosfinpaladio(II) (0,035 g, 0,080 mmol) y una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 N en H<sub>2</sub>O (1,7 ml) en acetonitrilo (2 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno en un recipiente de microondas de 5 ml. La mezcla de reacción se calentó durante 600 segundos a 120°C en una estufa de microondas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se disolvió en una mezcla de H<sub>2</sub>O y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se agregó ácido trifluoroacético. Los volátiles se evaporaron y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó de acuerdo con el Procedimiento B de HPLC preparativa, proporcionando 35 mg (10%) del compuesto del epígrafe.

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40(d, J=6,57 Hz, 6H), 2,92-3,03(m, 2H), 3,54-3,65(m, 5H), 3,81(s, 2H), 4,48(d, J=13,64 Hz, 2H), 7,42(d, J=8,08 Hz, 2H), 7,91(d, J=8,08 Hz, 2H), 8,24(s, 1H), 8,55(s, 1H), 12,43-13,00(m, 1H).

RMN-<sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16,96, 23,78, 42,43, 47,58 58,32, 118,13, 126,86, 128,92, 130,44, 130,50, 136,78, 139,24, 142,57, 152,99.

### Ejemplo 64 (Procedimiento General A)

30 4-[2-(4-isopropilpiperacina-1-il)pirimidin-5-il]benzonitrilo



El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, partiendo de 1-isopropilpiperacina y 4-(2-cloropirimidin-5-il)benzonitrilo.

35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,34(s ancho, 1H), 8,91(s, 2H), 7,92(s, 4H), 4,81(d, 2H), 3,63-3,43(m, 5H), 3,12-3,01(m, 2H), 1,31(d, 6H).

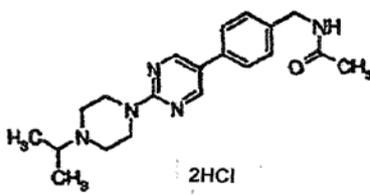
Microanálisis para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>, 2 x HCl, 0,75 x H<sub>2</sub>O:

Calculado: C: 54,90% H: 6,27% N: 17,78%;

Encontrado: C: 55,23% H: 6,45% N: 17,54%.

### Ejemplo 65

N-{4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}acetamida, diclorhidrato



5

El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, partiendo de 4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]benzonitrilo.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79(s, 2H), 7,53(d, 2H), 7,45(d, 2H), 5,06(d, 2H), 4,47(s, 2H), 4,15-4,01(m, 2H), 3,65-3,52(m, 3H), 3,32-3,19(m, 2H), 2,13(s, 3H), 1,48(d, 6H).

10 HPLC (Procedimiento A): t<sub>r</sub> = 6,66 min (100%).

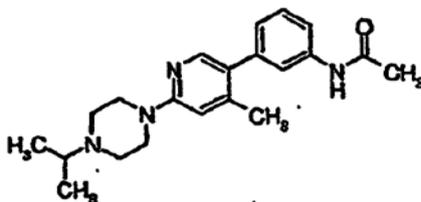
Microanálisis para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O, 4 x H<sub>2</sub>O:

Calculado: C: 48,19% H: 7,48% N: 14,05%;

Encontrado: C: 48,19% H: 7,03% N: 13,66%.

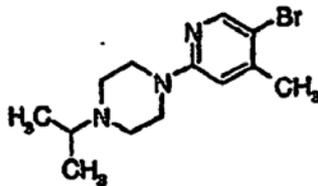
### Ejemplo 68 (Procedimiento General I)

15 N-{3-[6-(4-isopropilpiperacin-1-il)-4-metilpiridin-3-il]fenil}acetamida, ejemplo de referencia



Etapas 1:

1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-4-isopropilpiperacina



20 A una solución de 2,5-dibromo-4-metilpiridina (5,0 g, 20 mmol) e isopropilpiperacina (25,6 g, 200 mmol), se agregó piridina (2,06 g, 206 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó salmuera y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera y ácido clorhídrico 0,5 N. La capa ácida se hizo alcalina con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta pH 8 y, a continuación, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto orgánico se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró, proporcionando 5,4 g (90%) de 1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-4-isopropilpiperacina.

25 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15(s, 1H), 6,51(s, 1H), 3,50(t, 4H), 2,81-2,65(m, 1H), 2,61(t, 4H), 2,29(s, 3H), 1,08(d, 6H).

Etapas 2:

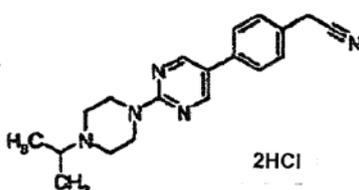
5 A una solución de 1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)-4-isopropilpiperacina (0,59 g, 2 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml), se agregó ácido 3-acetilaminofenilborónico (430 mg, 2,4 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (231 mg, 0,2 mmol) y TEA (404 mg, 4 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se calentó a 100°C durante 4 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentraron y purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndose con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1). Esto proporcionó 138 mg (15%) del compuesto del epígrafe.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00(s, 1H), 7,57-7,50(m, 2H), 7,50-7,29(m, 2H), 7,00(d, 1H), 6,52(s, 1H), 3,59(t, 4H), 2,79-2,70(m, 1H), 2,66(t, 4H), 2,30(s, 3H), 2,16(s, 3H), 1,10(d, 6H).

10 HPLC (Procedimiento D): t<sub>r</sub> = 3,90 min (96%).

#### Ejemplo 84 (Procedimiento General I)

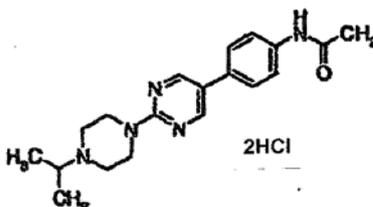
{4-[2-(4-isopropilpiperacina-1-il)pirimidin-5-il]fenil}acetonitrilo, diclorhidrato



15 El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 57, partiendo de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperacina-1-il)pirimidina y ácido 4-cianometilborónico.

#### Ejemplo 85 (Procedimiento General I)

N-{4-[2-(4-isopropilpiperacina-1-il)pirimidin-5-il]fenil}acetamida, diclorhidrato



20 El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 57, partiendo de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperacina-1-il)pirimidina y ácido 4-acetamidofenilborónico.

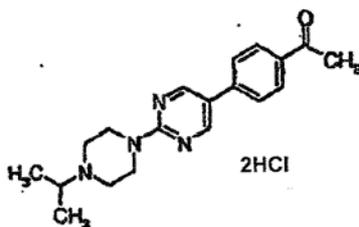
P.fus.: >275°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,65(s, 2H), 7,65(d, 2H), 7,50(d, 2H), 5,0(m, 2H), 3,65-3,55(m, 3H), 3,35-3,25(m, 2H), 3,20-3,10(m, 2H), 2,15(s, 3H), 1,40(d, 6H).

HPLC-MS (Procedimiento G): M+1 = 330; t<sub>r</sub> = 0,919 min.

#### 25 Ejemplo 86 (Procedimiento General I)

1-{4-[2-(4-isopropilpiperacina-1-il)pirimidin-5-il]fenil}etanona, diclorhidrato



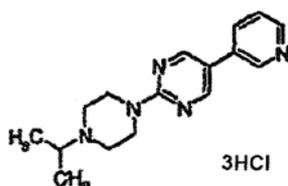
El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 57, partiendo de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidina y ácido 4-acetilfenilborónico.

5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,75(s, 2H), 8,10(d, 2H), 7,70(d, 2H), 5,10-5,00(m, 2H), 3,65-3,55(m, 3H), 3,40-3,30(m, 2H), 3,25-3,15(m, 2H), 2,65(s, 3H), 1,40(d, 6H).

HPLC-MS (Procedimiento G): M+1 = 322; t<sub>r</sub> = 1,07 min.

#### Ejemplo 87 (Procedimiento General I)

2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-piridin-3-ilpirimidina, triclorhidrato



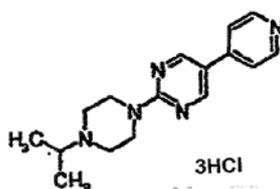
10 El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 57, partiendo de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidina y ácido 3-piridilborónico.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,15(s, 1H), 8,85(s, 2H), 8,80(m, 2H), 8,05(m, 1H), 5,15-5,05(m, 2H), 3,65-3,55(m, 3H), 3,45-3,35(m, 2H), 3,25-3,10(m, 2H), 1,40(d, 6H).

HPLC-MS (Procedimiento G): M+1 = 284; t<sub>r</sub> = 0,38 min.

#### 15 Ejemplo 88 (Procedimiento General I)

2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-piridin-4-ilpirimidina, triclorhidrato



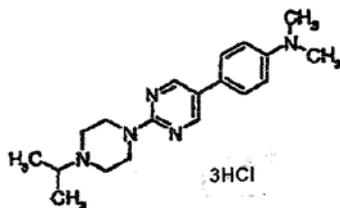
El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 57, partiendo de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidina y ácido 4-piridilborónico.

20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,10(s, 2H), 8,80(d, 2H), 8,30(d, 2H), 5,25-5,05(m, 2H), 3,70-3,55(m, 3H), 3,55-3,35(m, 2H), 3,35-3,15(m, 2H), 1,40(d, 8H).

HPLC-MS (Procedimiento G): M+1 = 284; t<sub>r</sub> = 0,337 min.

#### Ejemplo 89 (Procedimiento General I)

[4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]fenil]dimetilamina, triclorhidrato



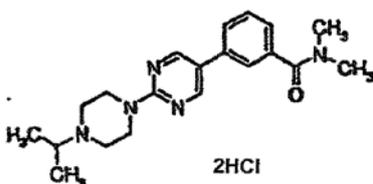
El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 57, partiendo de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidina y ácido N,N-dimetilaminofenilborónico.

5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70(s, 2H), 7,75(d, 2H), 7,55(d, 2H), 5,10-5,00(m, 2H), 3,65-3,55(m, 3H), 3,40-3,30(m, 2H), 3,25(s, 6H), 3,22-3,10(m, 2H), 1,40(d, 6H).

HPLC-MS (Procedimiento G): M+1 = 326; t<sub>r</sub> = 0,729 min.

#### Ejemplo 90 (Procedimiento General I)

3-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]-N,N-dimetildenzamida, diclorhidrato



10 El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 57, partiendo de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidina y ácido 3-(dimetilaminocarbonil)fenilborónico.

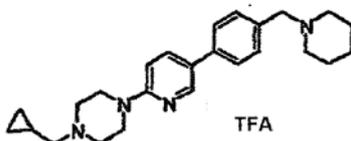
P.fus.: 217-220°C.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70(s, 2H), 7,70(d, 1H), 7,65(s, 1H), 7,55(d,d, 1H), 7,40(d, 1H), 5,05-4,95(m, 2H), 3,65-3,55(m, 3H), 3,35-3,25(m, 2H), 3,20-3,10(m, 2H), 3,12(s, 3H), 3,05(s, 3H), 1,40(d, 6H).

15 HPLC-MS (Procedimiento G): M+1 = 354; t<sub>r</sub> = 0,938 min.

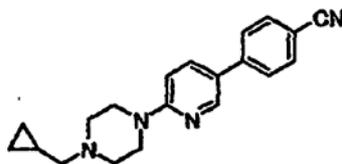
#### Ejemplo 153 (Procedimiento General K)

1-ciclopropilmetil-4-[5-(4-piperidin-1-ilmetilfenil)piridin-2-il]piperacina, trifluoroacetato, ejemplo de referencia



Etapa 1:

20 4-[6-(4-ciclopropilmetilpiperacin-1-il)piridin-3-il]benzonitrilo

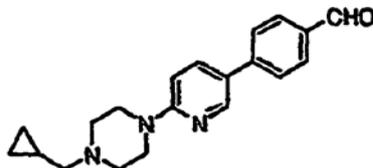


Se mezcló 1-ciclopropilmetilpiperacina (13,9 g, 94 mmol) con 4-(6-cloropiridin-3-il)benzonitrilo (5 g, 23 mmol). La mezcla se calentó a 140°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante

cromatografía de columna (EtOAc:éter de petróleo = 1:1) sobre gel de sílice, proporcionando 2,7 g (43%) de 4-[6-(4-ciclopropilmetilpiperacín-1-il)piridin-3-il]benzonitrilo.

Etapa 2:

4-[6-(4-ciclopropilmetilpiperacín-1-il)piridin-3-il]benzaldehído



5

Una solución de 4-[6-(4-ciclopropilmetilpiperacín-1-il)piridin-3-il]benzonitrilo (2,0 g, 6,3 mmol) disuelta en THF (40 ml), se agregó DIBAL-H (25 ml, 1 N) a  $-40^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó durante 2 horas a  $-40^{\circ}\text{C}$  y, a continuación, se agregó  $\text{CH}_3\text{OH}$  (15 ml), agua (100 ml) y NaOH 1 N (15 ml) a  $-40^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 1,7 g (51%) de 4-[6-(4-ciclopropilmetilpiperacín-1-il)piridin-3-il]benzaldehído.

10

Etapa 3:

A una solución de 4-[6-(4-ciclopropilmetilpiperacín-1-il)piridin-3-il]benzaldehído (1,7 g, 3,18 mmol) disuelta en THF (15 ml), se agregó agua (0,05 ml), piperidina (0,33 g, 3,8 mmol), ácido acético (0,01 ml) y  $\text{NaCNBH}_4$  (400 mg, 6,4 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a  $60^{\circ}\text{C}$  y se concentró, proporcionando un producto bruto, el cual se purificó adicionalmente mediante el Procedimiento F de HPLC, proporcionando 540 mg (26%) del compuesto del epígrafe en forma de una sal TFA.

15

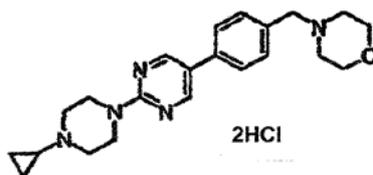
RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,28(d, 1H), 8,20(d, 1H), 7,56(d, 2H), 7,45(d, 2H), 7,31(d, 1H), 4,27-4,21(m, 2H), 4,13(m, 2H), 3,77-3,72(m, 2H), 3,59-3,51(m, 2H), 3,20-3,13(m, 4H), 3,00(d, 2H), 2,82-2,75(m, 2H), 1,77-1,42(m, 5H), 1,29-1,25(m, 1H), 1,00-0,95(m, 1H), 0,62-0,58(m, 2H), 0,26-0,24(m, 2H).

20

HPLC (Procedimiento D):  $t_r$  = 3,76 min (96%).

#### Ejemplo 168 (Procedimiento General K)

4-{4-[2-(4-ciclopropilpiperacín-1-il)pirimidin-5-il]bencil}morfolina, diclorhidrato



25

El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 153, partiendo de 4-[2-(4-ciclopropilpiperacín-1-il)pirimidin-5-il]benzaldehído y morfolina.

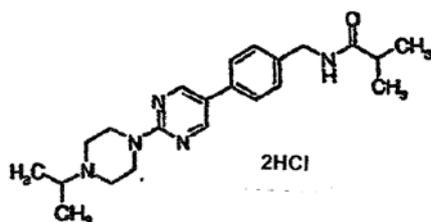
RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,6(s ancho, 1H), 11,3(s ancho, 1H), 8,85(s, 2H), 7,81-7,71(m, 4H), 4,82-4,69(m, 2H), 4,40-4,30(m, 2H), 4,00-3,77(m, 4H), 3,61-3,42(m, 4H), 3,34-3,00(m, 6H), 2,92-2,79(m, 1H), 1,25-1,15(m, 2H), 0,88-0,77(m, 2H).

HPLC (Procedimiento Rx):  $t_r$  = 3,88 min (98%).

30

#### Ejemplo 207 (Procedimiento General B)

N-4-[2-(4-isopropilpiperacín-1-il)pirimidin-5-il]bencil]isobutiramida, diclorhidrato



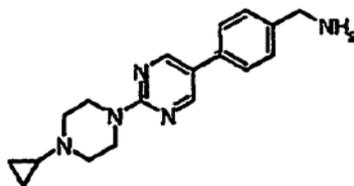
El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, partiendo de 4-(6-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]benzonitrilo.

P.fus.: 287-289°C.

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,06(s ancho, 1H), 8,68(s, 2H), 7,47-7,38(m, 4H), 6,07(s ancho, 1H), 5,12(d, 2H), 4,52-4,47(m, 2H), 4,25-4,12(m, 2H), 3,60-3,44(m, 3H), 3,11-2,76(m, 2H), 2,52-2,38(m, 1H), 1,49(d, 6H), 1,21(d, 6H).

#### Ejemplo 210 (Procedimiento General B)

4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencilamina



- 10 El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, partiendo de 4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]benzonitrilo.

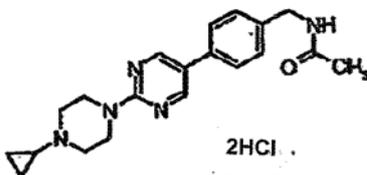
P.fus.: 150-152°C.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55(s, 2H), 7,45(d, 2H), 7,39(d, 2H), 3,91(s, 2H), 3,86-3,83(m, 4H), 2,72-2,68(m, 4H), 1,69-1,61(m, 1H), 1,5(s ancho, 2H), 0,52-0,46(m, 4H).

- 15 HPLC (Procedimiento Rx): t<sub>r</sub> = 3,29 min (99%).

#### Ejemplo 211 (Procedimiento General B)

N-4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil]acetamida, diclorhidrato



- 20 El compuesto del epígrafe se preparó mediante un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, partiendo de 4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencilamina y anhídrido acético.

P.fus.: 235-236°C.

HPLC (Procedimiento Rx): t<sub>r</sub> = 7,11 min (100%).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

- 5- (4-clorofenil)-2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidina;  
 2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-(4-trifluorometilfenil)pirimidina;  
 5 4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]benzonitrilo;  
 5-(4-fluorofenil)-2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidina;  
 2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-(4-trifluorometoxilfenil)pirimidina;  
 2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-(4-metoxilfenil)pirimidina;  
 4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]benzonitrilo;  
 10 N-{4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}acetamida;  
 {4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-6-il]fenil}acetoneitrilo;  
 N-{4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]fenil}acetamida;  
 1-{4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]fenil}etanona;  
 2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-piridin-3-ilpirimidina;  
 15 2-(4-isopropilpiperacin-1-il)-5-piridin-4-ilpirimidina;  
 {4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]fenil}dimetilamina;  
 3-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]-N,N-dimetilbenzamida;  
 4-{4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}morfolina;  
 N-{4-[2-(4-isopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}isobutiramida;  
 20 4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencilamina; y  
 N-{4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}acetamida;

o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de las mismas.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-{4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}acetamida o una sal o solvato aceptable farmacéuticamente de la misma.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el compuesto es una sal diclorhidrato de N-{4-[2-(4-ciclopropilpiperacin-1-il)pirimidin-5-il]bencil}acetamida.

4. Una combinación de un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y una o más sustancias activas adicionales.

30 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una combinación de acuerdo con la reivindicación 4, y un vehículo, diluyente, adyuvante o excipiente aceptable farmacéuticamente.

35 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicha composición comprende desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 1000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 500 mg, y especialmente preferido desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg del compuesto.

7. Un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una combinación tal como se define en la reivindicación 4, o una composición tal como se define en la reivindicación 5 ó 6 para uso en terapia.

40 8. Un compuesto, combinación o composición de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en la reducción de peso, la supresión del apetito o para la inducción a la saciedad, el tratamiento de trastornos o enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, trastornos de la alimentación, tolerancia a la glucosa descompensada (IGT), diabetes tipo 2, rinitis alérgica, úlcera, anorexia, enfermedad de Alzheimer, narcolepsia o trastornos de déficit de atención, para uso en el retardo o prevención de la progresión desde la IGT a la diabetes tipo 2, o

para uso en el retardo o prevención de la progresión desde la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a la diabetes tipo 2 que requiere insulina.

- 5 **9.** Uso de un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una combinación tal como se define en la reivindicación 4, o una composición tal como se define en la reivindicación 5 ó 6, en la fabricación de un medicamento para la reducción de peso, la supresión del apetito o para la inducción a la saciedad, el tratamiento de trastornos o enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en sobrepeso, obesidad, trastornos de la alimentación, tolerancia a la glucosa descompensada (IGT), diabetes tipo 2, rinitis alérgica, úlcera, anorexia, enfermedad de Alzheimer, narcolepsia o trastornos de déficit de atención, para uso en el retardo o prevención de la progresión desde la IGT a la diabetes tipo 2, o para uso en el retardo o prevención de la progresión desde la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a la diabetes tipo 2 que requiere insulina.
- 10