

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 011**

51 Int. Cl.:  
**C07D 207/06** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**A61K 31/4025** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08838702 .2**  
96 Fecha de presentación: **14.10.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2215058**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.08.2010**

54 Título: **N-fenil-bipirrolidin ureas sustituidas y uso terapéutico de las mismas**

30 Prioridad:  
**17.10.2007 US 980606 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.04.2012**

73 Titular/es:  
**SANOFI**  
**174, AVENUE DE FRANCE**  
**75013 PARIS, FR**

72 Inventor/es:  
**CZECHIZKY, Werngard;**  
**GAO, Zhongli;**  
**HURST, William J.;**  
**SCHWINK, Lothar y**  
**STENGELIN, Siegfried**

74 Agente/Representante:  
**de Elizaburu Márquez, Alberto**

ES 2 378 011 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

N-fenil-bipirrolidin ureas sustituidas y uso terapéutico de las mismas

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION****Campo de la Invención**

5 La presente invención se refiere a una serie de N-fenil-bipirrolidin ureas sustituidas. Los compuestos de esta invención son moduladores de los receptores H3 y, por lo tanto, son útiles como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento y/o prevención de una diversidad de enfermedades moduladas por los receptores H3, incluyendo enfermedades asociadas con el sistema nervioso central. Además, la presente invención también describe métodos para la preparación de N-fenil-bipirrolidin ureas sustituidas e intermedios para ello.

**Descripción de la técnica**

15 La histamina es una molécula mensajera ubicua liberada por los mastocitos, células de tipo enterocromafina y las neuronas. Las acciones fisiológicas de la histamina están mediadas por cuatro receptores definidos farmacológicamente (H1, H2, H3 y H4). Todos los receptores de histamina presentan siete dominios transmembrana y son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR).

20 El receptor H1 fue el primer miembro de la familia de receptores de histamina en definirse farmacológicamente, con el desarrollo de antihistamínicos clásicos (antagonistas), tales como difenhidramina y fexofenadina. Si bien el antagonismo de los receptores H1 del sistema inmunitario se usa comúnmente para el tratamiento de reacciones alérgicas, el receptor H1 también se expresa en diversos tejidos periféricos y en el sistema nervioso central (SNC). En el cerebro, el receptor H1 está implicado en el control de la vigilia, el estado de ánimo, el apetito y la secreción hormonal.

25 El receptor H2 también se expresa en el SNC, donde puede modular varios procesos, incluyendo las funciones cognitivas. No obstante, los antagonistas del receptor H2 se han desarrollado principalmente para mejorar úlceras gástricas, inhibiendo la secreción de ácido gástrico mediada por histamina por las células parietales. Los antagonistas clásicos de H2 incluyen cimetidina, ranitidina y famotidina.

Debe observarse también que la función del receptor H4 sigue estando mal definida, pero puede implicar la regulación inmunitaria y los procesos inflamatorios.

30 Los receptores H3 también se han identificado farmacológicamente en el SNC, corazón, pulmón y estómago. El receptor H3 difiere significativamente de otros receptores de histamina, presentando una baja homología de secuencia (H1: 22%, H2: 21%, H4: 35%). El receptor H3 es un autorreceptor presináptico en las neuronas histaminérgicas del cerebro y un heterorreceptor presináptico en las neuronas que no contienen histamina en ambos sistemas nerviosos central y periférico. Además de la histamina, el receptor H3 también modula la liberación y/o síntesis de otros neurotransmisores, incluyendo acetilcolina, dopamina, norepinefrina y serotonina. Cabe destacar que la modulación presináptica de la liberación de histamina por el receptor H3 permite una regulación significativa de los receptores H1 y H2 en el cerebro. Modulando múltiples rutas de señalización de neurotransmisores, el receptor H3 puede contribuir a una diversidad de procesos fisiológicos. En realidad, un amplio número de datos preclínicos indican que el receptor H3 desempeña un papel en las funciones cognitivas, el ciclo sueño-vigilia y la homeostasis de la energía.

45 Los moduladores de la función de H3 pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad y de trastornos del sistema nervioso central (esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, déficit de la atención/trastorno de hiperactividad, enfermedad de Parkinson, depresión y epilepsia), trastornos del sueño (narcolepsia e insomnio), trastornos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio), trastornos respiratorios (asma) y trastornos gastrointestinales. Véase, en general, Hancock, *Biochem. Pharmacol.* 2006 Abr 14; 71(8):1103-13 y Esbenshade et al. *Mol Interv.* 2006 Abr; 6(2):77-88, 59.

50 Recientemente, se ha descrito que los compuestos que están relacionados estructuralmente en cierta medida con los compuestos de la presente invención son antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH), véase específicamente la Patente de Estados Unidos 7.223.788. Se debe señalar, no obstante, que no se ha descrito la actividad de los compuestos descritos en ese documento en el sitio del receptor H3.

Por consiguiente, es un objeto de esta invención proporcionar una serie de N-fenil-bipirrolidin ureas sustituidas como ligandos selectivos del receptor H3 para el tratamiento de trastornos del SNC regulados por el receptor H3.

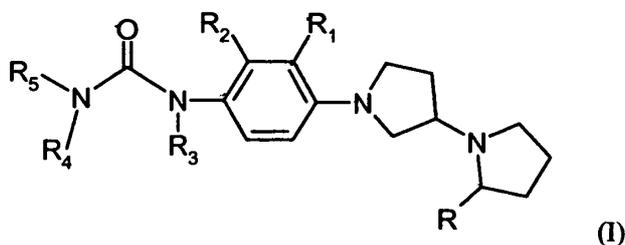
5 También es un objeto de esta invención proporcionar procesos para la preparación de las N-fenil-bipirrolidin ureas sustituidas descritas en la presente memoria.

Otros objetivos y un alcance mayor de la aplicación de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que aparece a continuación.

### COMPENDIO DE LA INVENCION

10 Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I) son útiles como antagonistas y/o agonistas inversos del receptor H3. Los compuestos de fórmula I no se describen específicamente, ni se ejemplifican, ni se sugiere su actividad como antagonistas/agonistas inversos del receptor H3, en la Patente de Estados Unidos 7.223.788 que se ha mencionado anteriormente en la presente memoria. Además, se ha descubierto ahora sorprendentemente que los compuestos de fórmula (I) son activos selectivamente sólo en los receptores H3 y exhiben baja actividad en el sitio receptor de MCH-1, aspecto que resulta incluso más evidente a partir de la descripción detallada que sigue.

15 Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



en el que

20 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes e independientemente uno de otro se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o CF<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, n-hexilo, fenilo, bencilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y tiofen-2-ilmetilo; donde dichos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> están opcionalmente sustituidos una o más veces con un sustituyente seleccionado entre halógeno o CN; con la condición de que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sean simultáneamente hidrógeno; o

25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, 1,3-dihidro-isoindolilo, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido una o más veces con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, fenilo, N-acetilo y N-acetil-metilamino.

30 Esta invención incluye además diversas sales de los compuestos de fórmula (I), incluyendo diversos enantiómeros o diastereómeros de los compuestos de fórmula (I).

En otros aspectos de esta invención, se proporcionan también diversas composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I), así como también su uso terapéutico para aliviar diversas enfermedades mediadas total y/o parcialmente por los receptores H3.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La terminología, tal y como se emplea en la presente memoria, tiene los siguientes significados:

40 Como se usa en la presente memoria, la expresión "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" incluye grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo, pentilo y hexilo de cadena lineal o ramificada. Son grupos alquilo particulares metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y *tert*-butilo. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "alcoxycarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "alquilcarbamoil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "dialquilcarbamoil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "mono- o di-

alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "aminoalquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "difenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "fenilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)", "fenilcarbonilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" y "fenoxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior.

5 Tal como se emplea en esta memoria, la expresión cicloalquilo incluye todos los radicales cíclicos conocidos. Los ejemplos representativos de "cicloalquilo" incluyen, sin ninguna limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Las expresiones derivadas, tales como cicloalcoxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilarilo, cicloalquilcarbonilo deben interpretarse en consecuencia.

10 Como se usa en la presente memoria, la expresión "alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" incluye etenilo y grupos propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo de cadena lineal o ramificada. De forma análoga, la expresión "alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)" incluye etinilo y propinilo, y grupos butinilo, pentinilo y hexinilo de cadena lineal o ramificada.

15 Como se usa en la presente memoria, la expresión "acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" tiene el mismo significado que "alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", que también puede representarse estructuralmente como "R-CO-", donde R es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) como se ha definido en la presente memoria. Además, la expresión "alquilcarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" significa lo mismo que acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Específicamente, "acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" se refiere a formilo, acetilo o etanoilo, propanoilo, n-butanoilo, etc. Las expresiones derivadas tales como "aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" y "aciloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior.

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión "perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" significa que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están reemplazados por átomos de flúor. Los ejemplos ilustrativos incluyen grupos trifluorometilo y pentafluoroetilo y grupos heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo y tridecafluorohexilo de cadena lineal o ramificada. La expresión derivada "perfluoroalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse de acuerdo con lo anterior.

25 Como se usa en la presente memoria, la expresión "arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)" se refiere a fenilo o naftilo sustituido o sin sustituir. Los ejemplos específicos de fenilo o naftilo sustituido incluyen o-, p-, m-tolilo, 1,2-, 1,3-, 1,4-xililo, 1-metilnaftilo, 2-metilnaftilo, etc. "Fenilo sustituido" o "naftilo sustituido" también incluyen cualquiera de los posibles sustituyentes, como se describe a continuación en la presente memoria o uno conocido en la técnica. La expresión derivada, "aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-sulfonilo", debe interpretarse de acuerdo con lo anterior.

30 Como se usa en la presente memoria, la expresión "aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" se refiere a que el grupo arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) como se ha definido en la presente memoria está unido además a un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen bencilo, feniletilo, 2-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo y similares.

35 Tal y como se utiliza en la presente memoria, la expresión "heteroarilo" incluye todos los radicales aromáticos que contienen heteroátomos conocidos. Los radicales heteroarilo de 5 miembros representativos incluyen furanilo, tienilo o tiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y similares. Los radicales heteroarilo de 6 miembros representativos incluyen radicales piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares. Los ejemplos representativos de radicales heteroarilo bicíclicos incluyen radicales benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, piridofuranilo, piridotienilo y similares.

40 Como se usa en este documento, la expresión "heterociclo" incluye todos los radicales cíclicos conocidos que contienen heteroátomos reducidos. Los radicales heterociclo de 5 miembros representativos incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, 2-tiazolinilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidrooxazolilo y similares. Los radicales heterociclo de 6 miembros representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y similares. Otros radicales heterociclo diversos incluyen, sin limitación, aziridinilo, azepanilo, diazepanilo, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo y triazocanilo y similares.

"Halógeno" significa cloro, flúor, bromo y yodo.

Tal y como se usa en esta memoria, "paciente" significa un animal de sangre caliente, tal como por ejemplo, ratas, ratones, perros, gatos, cobayas, y primates tales como los seres humanos.

50 Como se usa en la presente memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico, que se mezcla con el compuesto de la presente invención, con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación que se pueda administrar al paciente. Es un ejemplo de dicho vehículo un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza de forma típica para la administración parenteral.

55 El término "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se emplea en esta memoria, significa que las sales de los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en preparaciones medicinales. Sin

embargo, pueden resultar útiles otras sales en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen las sales de adición de ácidos que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfámico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido cinámico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido carbónico o ácido fosfórico. También pueden formarse sales de metales ácidos, tales como monohidrogeno-ortofosfato de sodio e hidrogenosulfato de potasio. Además, las sales formadas de esta manera pueden estar presentes como sales mono- o di-ácidas, y pueden existir en forma sustancialmente anhidra o pueden estar hidratadas. Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o de potasio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o de magnesio, y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

Como se emplea en esta memoria, el término "profármaco" tendrá el significado generalmente aceptado en la técnica. Dicha definición incluye un producto químico farmacológicamente inactivo que cuando se metaboliza o transforma químicamente por un sistema biológico tal como el sistema de un mamífero, se convierte en una sustancia farmacológicamente activa.

La expresión "estereoisómeros" es un término general utilizado para todos los isómeros de las moléculas individuales que se diferencian sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye típicamente los isómeros de imagen especular que habitualmente se forman debido a al menos un centro asimétrico (enantiómeros). Cuando los compuestos según la invención tienen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros, y también algunas moléculas individuales pueden existir como isómeros geométricos (cis/trans). De forma similar, ciertos compuestos de esta invención pueden existir en una mezcla de dos o más formas estructuralmente diferenciadas que están en equilibrio rápido, que habitualmente se conocen como tautómeros. Los ejemplos representativos de tautómeros incluyen tautómeros ceto-enol, tautómeros fenol-ceto, tautómeros nitroso-oxima, tautómeros imina-enamina, etc. Debe entenderse que todos estos isómeros y sus mezclas en cualquier proporción se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Como se usan en la presente memoria, "R" y "S" son términos usados comúnmente en la química orgánica para denotar una configuración específica de un centro quiral. El término "R" (rectus) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de prioridades de grupos en la dirección de las agujas del reloj (de mayor al segundo menor) cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. El término "S" (sinister) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de prioridades de grupos en dirección contraria de las agujas del reloj (de mayor al segundo menor) cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. La prioridad de los grupos se basa en reglas de secuencia en las que la prioridad se basa en primer lugar en el número atómico (en orden de número atómico decreciente). Una lista y un análisis de las propiedades se incluye en Stereochemistry of Organic Compounds, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen y Lewes N. Mander, editores, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994.

Además del sistema (R)-(S), el sistema D-L más antiguo también puede utilizarse en esta memoria para indicar la configuración absoluta, en especial con respecto a los aminoácidos. En este sistema, una fórmula en proyección Fischer se orienta para que el carbono número 1 de la cadena principal esté arriba. El prefijo "D" se usa para representar la configuración absoluta del isómero en la que el grupo funcional (determinante) se encuentra en el lado derecho del carbono del centro quiral y "L", es el isómero en el que se encuentra en el lado izquierdo.

El término "solvato" como se emplea en esta memoria, significa un agregado que consiste en un ión o molécula de soluto con una o más moléculas de disolvente. Igualmente, un "hidrato" significa un ión o molécula de soluto con una o más moléculas de agua.

En un sentido amplio, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En algunas de las realizaciones específicas que se dan a conocer en la presente memoria, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, hidroxilo, -CO<sub>2</sub>H, un éster, una amida, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, perfluoroalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, Cl, Br, I, F, -NH-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>. Sin embargo, en estas realizaciones también se puede utilizar cualquier otro sustituyente adecuado conocido por los expertos en la materia.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz para tratar la enfermedad, trastorno o afección mencionado.

La expresión "enfermedades neurodegenerativas" incluye la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, y la enfermedad de Huntington.

- 5 La expresión "ataque nervioso" se refiere a cualquier daño al tejido nervioso y cualquier minusvalía o muerte que resulte de ello. La causa del ataque nervioso puede ser metabólica, tóxica, neurotóxica, iatrogénica, térmica o química, e incluye, sin limitación, isquemia, hipoxia, accidentes cerebrovasculares, traumatismos, cirugía, presión, efecto de masa, hemorragia, radiación, vasoespasmos, enfermedad neurodegenerativa, infección, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), procesos de mielinación/desmielinación, epilepsia, trastornos cognitivos, anomalías del glutamato y sus efectos secundarios.

El término "neuroprotector" se refiere al efecto de reducir, detener o mejorar el ataque nervioso, y proteger, reanimar o revivir tejido nervioso que ha sufrido un ataque nervioso.

- 15 La expresión "evitar la neurodegeneración" incluye la capacidad de prevenir la neurodegeneración en pacientes diagnosticados con una enfermedad neurodegenerativa, o que están en riesgo de sufrir una enfermedad neurodegenerativa. La expresión también incluye prevenir una posterior neurodegeneración en pacientes que ya sufren o tienen síntomas de una enfermedad neurodegenerativa.

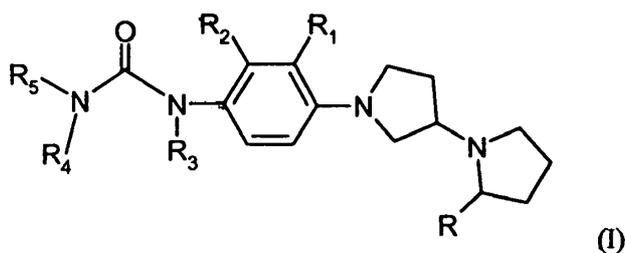
El término "tratar" se refiere a:

- 20 (i) prevenir una enfermedad, trastorno o afección para que no se produzca en un paciente que pueda estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero que aún no se ha diagnosticado que lo padezca;

(ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y

(iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado.

- 25 Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



en el que

- R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes e independientemente uno de otro se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o CF<sub>3</sub>;
- 30 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, n-hexilo, fenilo, bencilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y tiofen-2-ilmetilo; donde dichos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> están opcionalmente sustituidos una o más veces con un sustituyente seleccionado entre halógeno o CN; con la condición de que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sean simultáneamente hidrógeno; o
- 35 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, 1,3-dihidro-isoindolilo, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido una o más veces con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, fenilo, N-acetilo y N-acetil-metilamino.
- 40 Esta invención incluye además diversas sales de los compuestos de fórmula (I), incluyendo diversos enantiómeros o diastereómeros de los compuestos de fórmula (I). Como se ha indicado anteriormente en la presente memoria y por medio de ejemplos específicos que se expondrán a continuación, todas las

sales que se puedan formar, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de esta invención. Como se ha indicado también anteriormente y se indicará a continuación en la presente memoria, todas las formas enantiómeras y diastereoisómeras concebibles de los compuestos de fórmula (I) son parte de esta invención.

- 5 En una de las realizaciones, se describe el compuesto de fórmula (I) de esta invención, en la que R y R<sub>2</sub> son metilo; R<sub>1</sub> es metilo o hidrógeno y R<sub>3</sub> es hidrógeno.
- En otra realización de esta invención, se describe el compuesto de fórmula (I), en la que R<sub>4</sub> es hidrógeno y R<sub>5</sub> es fenilo o bencilo, donde el fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre cloro o CN.
- 10 En otra realización más de esta invención se describe el compuesto de fórmula (I), en la que R<sub>4</sub> es hidrógeno y R<sub>5</sub> se selecciona entre n-hexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo o tiofen-2-ilmetilo.
- En otra realización más se describen compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman pirrolidina que está opcionalmente sustituida una vez con N-acetil-metilamino.
- 15 En otra realización más de esta invención se describe el compuesto de fórmula (I), en la que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidina, piperazina o morfolina, que están opcionalmente sustituidas una o más veces con metilo, etilo, fenilo o acetilo.
- En otra realización de esta invención se describe el compuesto de fórmula (I), en la que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman 1,3-dihidro-isoindolilo.
- 20 En un aspecto adicional de esta invención, se pueden enumerar, sin limitación, los siguientes compuestos incluidos en el alcance de la presente invención:
- 1-(3-ciano-fenil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-(3-ciano-fenil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 25 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-(3,5-dicloro-bencil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-(3,5-dicloro-bencil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-urea;
- 1-hexil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 30 1-ciclohexil-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-ciclohexil-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-ciclohexil-3-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-ciclohexilmetil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-ciclohexilmetil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 35 1-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-3-tiofen-2-ilmetil-urea;
- 1-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-3-tiofen-2-ilmetil-urea;

[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-carboxílico;

[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-carboxílico;

5 [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-1-carboxílico;

[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-1-carboxílico;

[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;

[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;

[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;

10 [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-fenil-piperazin-1-carboxílico;

[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico;

[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico;

[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-etil-piperazin-1-carboxílico;

15 [2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;

[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida de ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico; y

[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico.

20 Todos los compuestos mencionados anteriormente pueden también incluir las correspondientes sales siempre que sea posible, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos, incluidos por el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, sin limitación:

1-(3-ciano-fenil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;

25 1-(3-ciano-fenil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;

1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;

1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;

1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;

1-(3,5-dicloro-bencil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;

30 1-(3,5-dicloro-bencil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-urea;

1-hexil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;

- 1-ciclohexil-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;  
 1-ciclohexil-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;  
 1-ciclohexil-3-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;  
 1-ciclohexilmetil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;  
 5 1-ciclohexilmetil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;  
 1-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-3-tiofen-2-ilmetil-urea; y  
 1-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-3-tiofen-2-ilmetil-urea.

Nuevamente, todas las sales concebibles de los compuestos mencionados anteriormente, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de la presente invención.

- 10 En un aspecto adicional de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos dentro del alcance de la presente invención:

[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-carboxílico;

- 15 [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-carboxílico;

[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-1-carboxílico;

[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-1-carboxílico;

[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;

[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;

- 20 [3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;

[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-fenil-piperazin-1-carboxílico;

[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico;

[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico;

- 25 [2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-etil-piperazin-1-carboxílico;

[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;

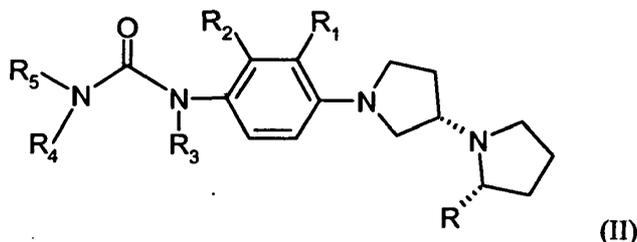
[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;

[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida de ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico; y

- 30 [3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico.

Nuevamente, todas las sales concebibles de los compuestos mencionados anteriormente, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de la presente invención.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede representarse mediante una forma esteroisomérica específica de fórmula (II):



en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

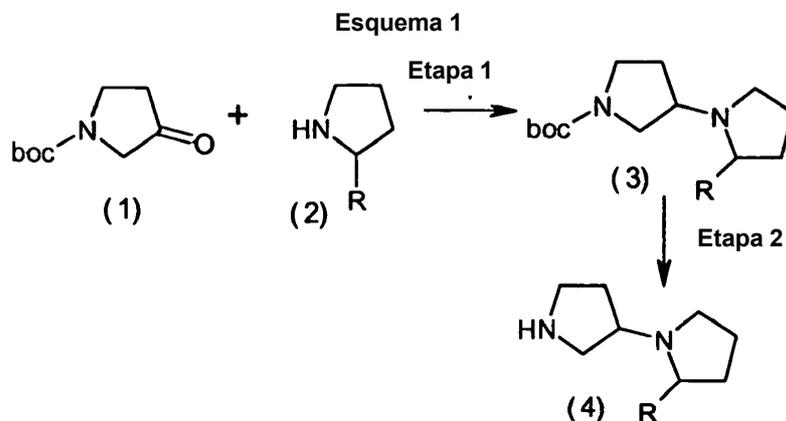
5 Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. De forma específica, varios de los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de esta invención son conocidos o están disponibles en el mercado. Los compuestos de esta invención, y varios de los compuestos precursores, también pueden prepararse mediante métodos usados para preparar compuestos similares, como se reseña en la bibliografía, y como se describe a continuación en la presente memoria. Por ejemplo, como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, se han descrito algunos compuestos estructuralmente similares en la Patente de Estados Unidos N° 7.223.788. Véase también R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH editores, 1989.

15 También es bien conocido que en diversas reacciones orgánicas puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, tales como, por ejemplo, los grupos amino, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional y conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, Inc., 1991. Por ejemplo, los grupos protectores de amino adecuados incluyen, sin limitación, sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que se pueden retirar posteriormente por hidrólisis o hidrogenación, según sea apropiado. Otros grupos protectores de amino adecuados incluyen trifluoroacetilo [-C(=O)CF<sub>3</sub>] que se puede retirar por hidrólisis catalizada con una base, o una resina de fase sólida unida a un grupo bencilo, como una resina de Merrifield unida a un grupo 2,6-dimetoxibencilo (enlazador de Ellman) o a un 2,6-dimetoxi-4-[2-(poliestirilmetoxi)etoxi]bencilo, que se puede retirar por hidrólisis catalizada con un ácido, por ejemplo, TFA.

Más específicamente, los compuestos descritos en la presente memoria y los diversos precursores utilizados para ello pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes procedimientos de los Esquemas 1-4, en los que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definieron para la Fórmula I, a menos que se indique lo contrario.

30 Por ejemplo, el Esquema 1 ilustra la preparación del intermedio [1,3']-pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (4), en la que R es como se define en la presente memoria. Primero, en la etapa 1, Esquema 1, se condensa una pirrolidinona adecuadamente protegida (por ejemplo *tert*-butiloxycarbonilo (boc)) de fórmula (1) con una pirrolidina sustituida deseada de fórmula (2) mediante cualquiera de los procedimientos de aminación reductora conocidos para formar un intermedio de fórmula (3). Por ejemplo, dichas reacciones de condensación en general se realizan en presencia de agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro en una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno. La reacción se puede realizar a temperaturas y presiones subambiente, ambiente o superambiente. Típicamente, dichas reacciones se realizan a temperatura ambiente y a presión atmosférica de nitrógeno. La mezcla de reacción se trata después usando procedimientos conocidos por el experto en la materia para aislar el intermedio de fórmula (3).

45 En la etapa 2, Esquema 1, el intermedio (3) se desprotege luego para formar la [1,3']-pirrolidinil-pirrolidina deseada de fórmula (4). Dichas reacciones de desprotección en general se realizan en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico a temperaturas sub-ambiente a ambiente, por ejemplo en el intervalo de temperaturas de aproximadamente -10°C hasta la temperatura ambiente. No obstante, pueden también utilizarse otras temperaturas de reacción adecuadas, dependiendo de la naturaleza del intermedio de fórmula (3).

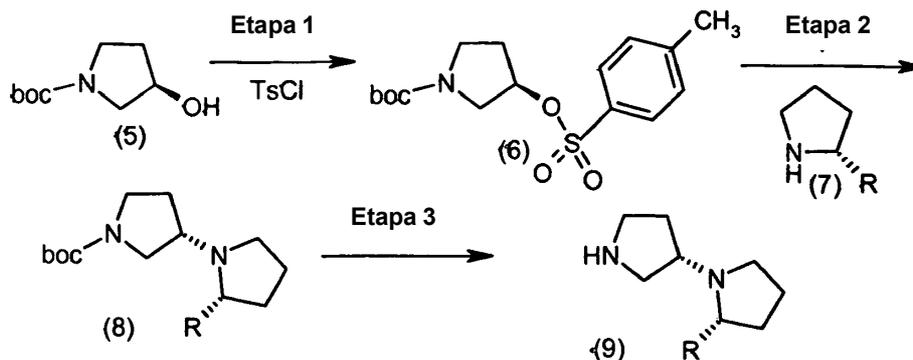


El Esquema 2 ilustra la preparación de isómeros enantioméricamente puros de la [1,3']pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (9), en la que R es como se define en la presente memoria. En la etapa 1, Esquema 2, se trata alcohol de pirrolidina adecuadamente protegida (por ejemplo boc) de fórmula (5) con cloruro de p-toluenosulfonilo para formar el intermedio de fórmula (6). Esta reacción se puede realizar usando procedimientos conocidos por el experto en la materia, como por ejemplo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y DMAP en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente un disolvente aprótico tal como diclorometano en condiciones de temperatura sub-ambiente o ambiente.

En la etapa 2, Esquema 2, el intermedio de fórmula (6) se condensa con una pirrolidina deseada de fórmula (7). Nuevamente, dichas reacciones de condensación se pueden realizar usando cualquiera de los procedimientos conocidos por el experto en la materia, con el fin de obtener el compuesto intermedio de fórmula (8). Típicamente, dichas reacciones de condensación se llevan a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en presencia de disolventes tales como acetonitrilo en condiciones de temperatura ambiente a super-ambiente.

En la etapa 3, Esquema 2, el intermedio de fórmula (8) se hace reaccionar después con un ácido, tal como ácido clorhídrico en un disolvente adecuado, tal como dioxano, para formar el isómero estereoespecífico deseado de [1,3']pirrolidinil-pirrolidina (9). Se ha descubierto ahora que los compuestos intermedios de fórmula (9) pueden formarse fácilmente de acuerdo con el procedimiento de esta invención con alta pureza enantiomérica, cuyos detalles específicos se proporcionan a continuación mediante diversos ejemplos. En general, la pureza enantiomérica se puede determinar por HPLC quiral.

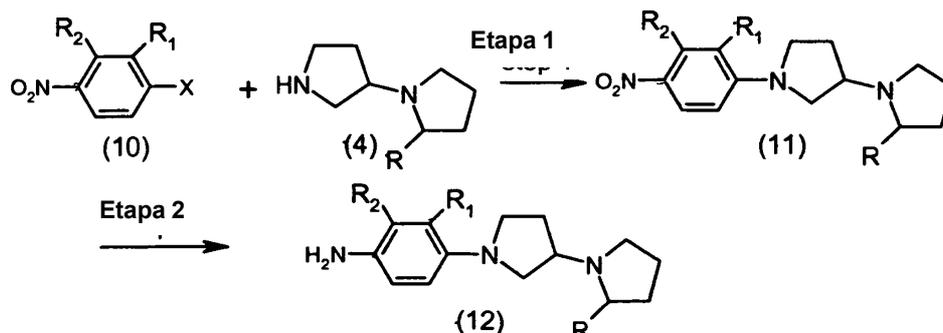
### Esquema 2



El Esquema 3 ilustra la preparación del intermedio de amino-fenil-pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (12), en la que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente. En la etapa 1, Esquema 3, se condensa el nitrobeneno adecuadamente sustituido de fórmula (10), en la que X es un grupo saliente adecuado, tal como Cl, F, Br o triflato (OTf), con la [1,3']pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (4) con el fin de formar un intermedio de fórmula (11). Dichas reacciones de condensación pueden realizarse nuevamente usando cualquiera de los procedimientos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, dicha reacción de condensación se puede realizar en un disolvente polar tal como DMSO en presencia de una base tal como carbonato potásico en condiciones de temperatura ambiente a super-ambiente.

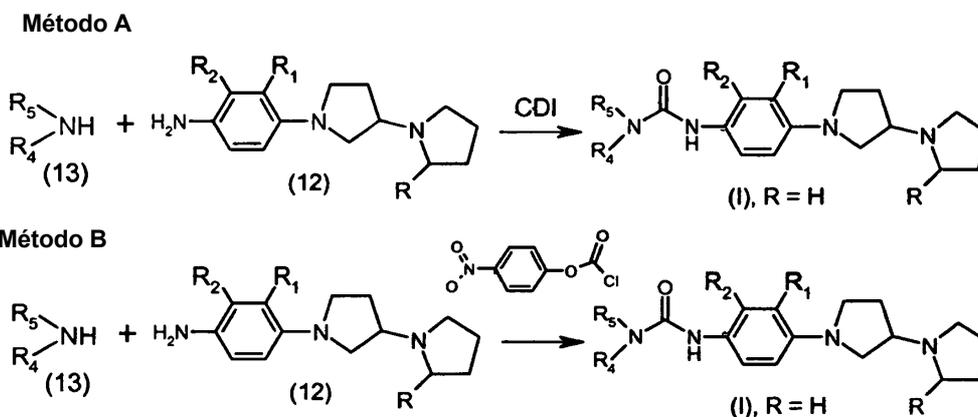
En la etapa 2, Esquema 3, el intermedio de fórmula (11) se reduce por hidrogenación u otros métodos químicos conocidos, tal como usando cloruro de estaño en ácido clorhídrico, para formar el intermedio clave (12).

Esquema 3



- 5 El Esquema 4 ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I) de esta invención. En el Método A, el intermedio de fórmula (12) se hace reaccionar con una amina de fórmula (13) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado que contiene carbonilo tal como, por ejemplo, carbonil diimidazol en presencia de un disolvente adecuado. De nuevo, estas reacciones pueden realizarse usando cualquiera de los procedimientos de acoplamiento conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, dicha reacción de acoplamiento puede realizarse en un disolvente polar tal como DMF en condiciones de temperatura ambiente a super-ambiente. En general, dichas reacciones se realizan a un intervalo de temperaturas de aproximadamente  $60^\circ\text{C}$  a  $120^\circ\text{C}$ .

Esquema 4



- 15 Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) también puede prepararse de acuerdo con el Método B, Esquema 4. En este enfoque, el intermedio de fórmula (12) se hace reaccionar con una amina de fórmula (13) en presencia de p-(clorocarboniloxi)-nitro-benceno. De nuevo, esta reacción puede realizarse usando cualquiera de los métodos conocidos por un experto en la materia. En general, dichas reacciones se realizan en un disolvente adecuado en condiciones de temperatura sub-ambiente a ambiente. Sin embargo, también pueden usarse temperaturas super-ambiente en ciertas situaciones dependiendo de la naturaleza de los intermedios de fórmula (12) y (13) empleados.

- 20 Como ya se observó anteriormente en la presente memoria, los compuestos de esta invención se pueden convertir fácilmente en sales. Más particularmente los compuestos de la presente invención son de carácter básico y, como tales, los compuestos de esta invención son útiles en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las sales de adición de ácidos pueden ser una forma de uso más conveniente; y, en la práctica, el uso de la forma de sal equivale intrínsecamente al uso de la forma de base libre. Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales de adición de ácido incluyen preferiblemente aquellos que producen, cuando se combinan con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones son atóxicos para el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibitorios beneficiosos inherentes a la base libre no se invalidan por efectos secundarios atribuibles a los aniones. Aunque se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto básico, las sales de adición de ácidos son útiles como fuentes de la forma de base libre aunque la sal particular, de por sí, se desee sólo

como un producto intermedio, por ejemplo, cuando la sal se forma sólo con fines de purificación e identificación o cuando se usa como producto intermedio en la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable por procedimientos de intercambio iónico.

5 En otro aspecto de esta realización, una enfermedad específica, un trastorno o una afección que puede tratarse con el compuesto de esta invención incluye, sin limitación, los siguientes: trastornos del sueño (los ejemplos específicos incluyen, sin limitación, narcolepsia, trastornos del sueño con alteración del ritmo circadiano, apnea obstructiva del sueño, movimientos periódicos de las extremidades y síndrome de las piernas inquietas, somnolencia excesiva y sopor debido a efectos colaterales de una medicación, etc.),  
10 trastornos neurológicos (los ejemplos específicos que se pueden enumerar incluyen, aunque sin limitarse a ellos, demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, epilepsia y dolor neuropático), trastornos neuropsicológicos y trastornos cognitivos (algunos de los ejemplos específicos incluyen, aunque sin limitación, esquizofrenia, déficit de la atención/trastorno de hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno afectivo estacional y deterioro cognitivo).

15 Como se describe a continuación en la presente memoria a modo de ejemplos específicos, los compuestos de fórmula (I) se unen a los receptores H3 y demuestran agonismo inverso frente a la actividad funcional de H3. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden tener utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones mejoradas por ligandos del receptor H3. Más específicamente, los compuestos de la presente invención son ligandos del receptor H3 que modulan la función del receptor H3 antagonizando la actividad del receptor. Además, los compuestos de esta  
20 invención pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o pueden ser antagonistas que bloquean completamente la acción de los agonistas activadores del receptor. Adicionalmente, los compuestos de esta invención pueden ser también agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor H3, o pueden ser agonistas que activan el receptor. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden actuar de manera diferencial como antagonistas,  
25 agonistas inversos y/o agonistas parciales, dependiendo del resultado funcional, del tono de histamina y/o del contexto tisular. Por consiguiente, las actividades diferenciales de estos compuestos pueden permitir su utilidad para mejorar los múltiples estados patológicos ya mencionados específicamente anteriormente.

30 Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención se proporciona un método para tratar una enfermedad en un paciente, seleccionándose dicha enfermedad entre el grupo que consiste en trastornos del sueño, demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, trastorno cognitivo, déficit de atención/trastorno de hiperactividad y depresión, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

35 Un especialista en la técnica apreciará con facilidad que las patologías y enfermedades indicadas expresamente en este documento no pretenden ser limitativas, sino ilustrar la eficacia de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se ha de entender que los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar cualquier enfermedad provocada por los efectos de los receptores H3. Es decir, como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención son moduladores de los receptores H3 y pueden administrarse de manera eficaz para mejorar cualquier estado patológico mediado en su totalidad o en parte por los receptores H3.

40 Todas las diversas realizaciones de los compuestos de esta invención dadas a conocer en la presente memoria se pueden usar en el método para tratar diversos estados patológicos, como se describe en la presente memoria. Como se ha indicado en la presente memoria, los compuestos usados en el método de esta invención son capaces de inhibir los efectos del receptor H3 y, con ello, aliviar los efectos y/o afecciones debidos a la actividad de los receptores H3.

45 En otra realización del método de esta invención, los compuestos de esta invención pueden administrarse mediante uno cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. De forma específica, los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal o tópica.

50 Finalmente, en otra realización más de esta invención, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), incluyendo los enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y las sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula I descrita en la presente memoria.

55 Como se describe en la presente memoria, las composiciones farmacéuticas de esta invención presentan actividad inhibitoria de H3 y, por lo tanto, son útiles para tratar cualquier enfermedad, afección o trastorno causado por los efectos de H3 en un paciente. De nuevo, como se ha descrito anteriormente, todas las realizaciones preferidas de los compuestos de esta invención, como se describen en la presente

memoria, se pueden utilizar para preparar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se encuentran en formas de dosificación unitaria, como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizados líquidos o en aerosoles dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, las composiciones pueden presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de liberación prolongada para inyección intramuscular. Se puede contemplar un polímero erosionable que contenga el principio activo. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el principio activo principal con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para formar comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, formando una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, significa que el ingrediente activo está disperso de modo uniforme por toda la composición, de forma que la composición puede subdividirse con facilidad en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Después, esta composición de preformulación sólida se subdivide para formar en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente, que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitaria aromatizadas contienen desde 1 a 100 mg, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 ó 100 mg, del ingrediente activo. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando éste último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir a la disgregación en el estómago, y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno, o que se retrase su liberación. Puede utilizarse una diversidad de materiales para estas capas o revestimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos polímeros con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante uno cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. En general, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal o tópica. Las administraciones preferidas de la composición farmacéutica de esta invención son por vía oral e intranasal. Para administrar la composición de esta invención se puede usar cualquiera de los métodos conocidos para administrar composiciones farmacéuticas mediante vía oral o intranasal.

En el tratamiento de los diversos estados patológicos como se describe en este documento, un nivel de dosificación adecuado es desde aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg diarios, preferiblemente desde aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg diarios, y en especial desde aproximadamente 0,05 a 20 mg/kg diarios. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Esta invención se ilustra más a fondo mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines ilustrativos y no limitan, de ninguna manera, el alcance de la presente invención.

### Ejemplos (Generales)

Tal como se utilizan en los ejemplos y preparaciones que aparecen a continuación, los términos y expresiones que se emplean en éstos tienen los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "µg" se refiere a microgramos, "pg" se refiere a picogramos, "lb" se refiere a libras, "oz" se refiere a onzas, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "µmol" se refiere a micromoles, "nmol" se refiere a nanomoles, "l" se refiere a litros, "ml" se

refiere a mililitros, "µl" se refiere a microlitros, "gal" se refiere a galones, "°C" se refiere a grados Celsius, "R<sub>f</sub>" se refiere a factor de retención, "mp" o "m.p." se refiere a punto de fusión, "desc." se refiere a descomposición, "bp" o "b.p." se refiere a punto de ebullición, "mm de Hg" se refiere a presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros, "nm" se refiere a nanómetros, "abs." se refiere a absoluto, "conc." se refiere a concentrado, "c" se refiere a concentración en g/ml, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida, "CDI" se refiere a 1,1'-carbonildiimidazol, "DCM" o "CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>" se refiere a diclorometano, "DCE" se refiere a 1,2-dicloroetano, "HCl" se refiere a ácido clorhídrico, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "PBS" se refiere a solución tamponada con fosfato, "IBMX" se refiere a 3-isobutil-1-metilxantina, "PEG" se refiere a polietilenglicol, "MeOH" se refiere a metanol, "MeNH<sub>2</sub>" se refiere a metilamina, "N<sub>2</sub>" se refiere a gas nitrógeno, "iPrOH" se refiere a alcohol isopropílico, "Et<sub>2</sub>O" se refiere a éter etílico, "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio, "heptano" se refiere a n-heptano, resina "HMBA-AM" se refiere a resina aminometílica de ácido 4-hidroximetilbenzoico, "PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>" se refiere a complejo de DCM y dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II), "HBTU" se refiere a hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "DIEA" se refiere a diisopropiletilamina, "CsF" se refiere a fluoruro de cesio, "MeI" se refiere a yoduro de metilo, "AcN", "MeCN" o "CH<sub>3</sub>CN" se refiere a acetonitrilo, "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "NMP" se refiere a -metil-2-pirrolidinona, "H<sub>2</sub>O" se refiere a agua, "BOC" se refiere a t-butiloxicarbonilo, "salmuera" se refiere a una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "µM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "N" se refiere a normal, "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento, "HRMS" se refiere a espectro de masas de alta resolución, "L.O.D." se refiere a pérdida en el secado, "µCi" se refiere a microcurios, "i.p." se refiere a la vía intraperitoneal, "i.v." se refiere a la vía intravenosa, anhid. = anhidro; ac = acuoso; min = minuto/s; h = horas; d = días; sat. = saturado; s = singlete; d = doblete; t = triplete; c = cuartete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes; a = ancho; CL = cromatografía líquida; EM = espectrometría de masas; ESI/MS = ionización por electropulverización/espectrometría de masas; TR = tiempo de retención; M = ión molecular, "~" = aproximadamente.

Las reacciones se realizan, en general, en una atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan al vacío en un evaporador rotatorio. Los análisis de TLC se realizan en placas de gel de sílice 60 F254 de EM Science, con observación mediante irradiación de UV. La cromatografía de resolución rápida se realiza utilizando cartuchos de gel de sílice precargados de Alltech. Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se realizan a 300 MHz en un espectrómetro Gemini 300 o Varian Mercury 300 con una sonda ASW de 5 mm, y habitualmente se registran a temperatura ambiente en un disolvente deuterado, tal como D<sub>2</sub>O, DMSO-D<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub>, a menos que se indique lo contrario. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

Los experimentos de Cromatografía Líquida de Alta Presión - Espectrometría de Masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (T<sub>R</sub>) e iones másicos asociadas se realizan usando uno de los siguientes métodos:

Los espectros de masas (EM) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass. En general, el método utilizado fue ionización por electropulverización positiva, masa de exploración m/z de 100 a 1000.

La cromatografía líquida se efectuó en un Hewlett Packard 1100 Series Binary Pup.f. & Degasser; los detectores auxiliares utilizados fueron: detector UV Hewlett Packard 1100 Series, longitud de onda = 220 nm y la temperatura del detector Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) = 46°C, presión de nitrógeno = 4 bar.

LCT: Gradiente de (AcN+0,05% de TFA):(H<sub>2</sub>O+0,05% de TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min). Columna: YMC Jsphere 33 x 2, 4 µM, 1 ml/min.

MUX: Columna: YMC Jsphere 33 x 2, 1 ml/min.

Gradiente de (AcN+0,05% de TFA):(H<sub>2</sub>O+0,05% de TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min).

LCT2: YMC Jsphere 33 x 2 4 µM, (AcN+0,05% de TFA):(H<sub>2</sub>O+0,05% de TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min).

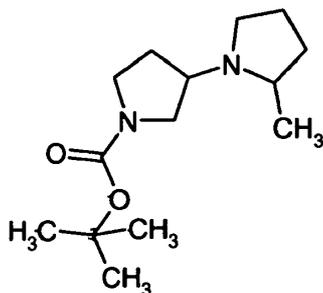
QU: YMC Jsphere 33 x 2 1 ml/min, (AcN+ácido fórmico al 0,08%):(H<sub>2</sub>O+ácido fórmico 0,1%) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,0 min)

Los siguientes ejemplos describen los procedimientos utilizados para la preparación de diversos materiales de partida empleados en la preparación de los compuestos de esta invención.

## 5 COMPUESTOS INTERMEDIOS

### Compuesto intermedio (i)

#### Éster terc-butílico de ácido 2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico

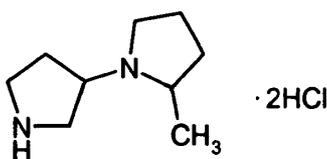


10 A una solución de N-BOC-3-pirrolidinona (4,22 g, 22,9 mmol) y 2-metilpirrolina (1,95 g, 22,9 mmol) (la sal de HCl se preparó por adición de 22,9 ml de HCl 1 M en éter a la solución en DCM de 2-metilpirrolina, luego se evaporó) en DCE (60 ml) se le añadió lentamente triacetoxiborohidruro sódico en N<sub>2</sub> a ta. La solución lechosa de color amarillo se agitó a ta durante una noche. LC/MS - m/z 255 y 199 (base y M-tBu).

15 La reacción se interrumpió con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub>. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (5 ml x 2), se secaron (carbonato potásico anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con DCM y MeOH al 7,5% en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un líquido, 5,50 g (rendimiento: 94%). MS: 255 (M+H<sup>+</sup>); CCF: 0,5 (MeOH al 10% en DCM).

### 20 Compuesto intermedio (ii)

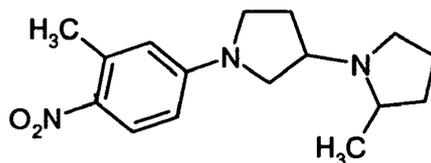
#### Hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



25 Se trató éster terc-butílico del ácido 2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico (Intermedio (i)) obtenido anteriormente, 5,50 g, 21,62 mmol) con 20 ml de HCl 4 M en dioxano a 0°C. La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante una noche. El análisis por TLC (MeOH al 10% en DCM) no detectó el material de partida. Se pasó N<sub>2</sub> por la solución con agitación. La descarga se pasó por una solución de KOH para absorber el HCl durante 30 min. Los disolventes se retiraron por evaporación a sequedad para obtener el compuesto del título en forma de un material gomoso higroscópico, 5,3 g (~100%). Este material se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes, como se ilustra a continuación.

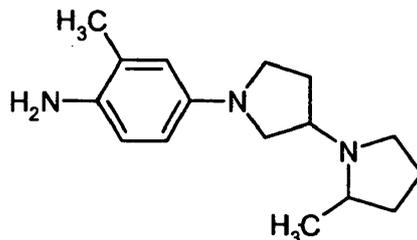
30 LCMS: T<sub>R</sub> = 0,35 minutos, MS: 155 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): 4,30 (m), 3,85 (m), 3,76 (s), 3,5 (m), 3,46 (m), 3,32 (m), 2,66 (m), 2,28 (m), 2,10 (m), 1,46 (bs).

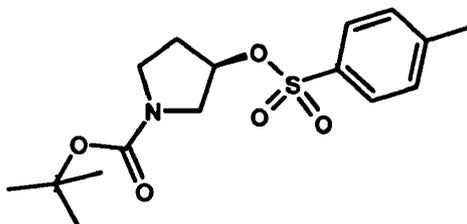
**Compuesto intermedio (iii)****2-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3']bipirrolidinilo**

5 El hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo (Intermedio (ii) obtenido anteriormente, 5,3 g, 21,6 mmol, 1,12 equiv.) se disolvió en DMSO anhidro (30 ml). A esta solución se le añadió 5-fluoro-2-nitrotolueno (3,00 g, 18,78 mmol, 1 equiv.), seguido de carbonato potásico en polvo (8,9 g, 65 mmol). La suspensión se calentó en un baño de aceite hasta 85°C durante 4 h, momento en que se consumió el material de partida según se determinó mediante análisis por TLC (MeOH al 5% en DCM) y LC/MS. A la suspensión se le añadieron 20 ml de agua y 50 ml de DCM. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo  
10 adicionalmente con DCM (20 ml x 2). Se lavaron los extractos de DCM combinados con bicarbonato de sodio (20 ml) y salmuera (15 ml x 2), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5% en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo después del secado, 5,47 g (100%). MS: 290 (M+H<sup>+</sup>).

15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,10 (d, 9 Hz, 1H), 6,36 (d. ancho, 9 Hz, 1H), 6,28 (s a, 1H), 3,4-3,2 (m, 5H), 3,00-2,78 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,7-2,2 (m, 6H), 1,5 (m, 1H), 1,06 (m, 3H).

**Compuesto intermedio (iv)****4-(2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina**

20 Se desaireó una solución de 2-metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3']bipirrolidinilo (Intermedio (iii) obtenido anteriormente, 2,23 g, 7,7 mmol) en MeOH y se introdujo nitrógeno. A esta solución se le añadió Pd-C (al 10%). Esta mezcla se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> a ta durante 8 h. Los análisis por TLC (MeOH al 10% en DCM) y LC/MS mostraron que la reacción se había completado. La mezcla se pasó por un lecho corto de Celite y se aclaró con metanol. El filtrado se concentró a sequedad y se secó adicionalmente a alto  
25 vacío para proporcionar un líquido de color pardo-rojizo después del secado a alto vacío para obtener el compuesto del título en forma de un líquido de color negro gomoso, 1,73 g (86%). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional y se almacenó. MS: 260 (M+H<sup>+</sup>).

**Compuesto intermedio (v)****Éster terc-butílico del ácido 3-(3R)-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidin-1-carboxílico**

30

Un matraz de fondo redondo se cargó con cloruro de p-toluenosulfonilo (16,01 g, 83,98 mmol, 1,5 equiv.) y 150 ml de DCM anhidro. Se enfrió la disolución en un baño de agua con hielo, se sometió a vacío y se

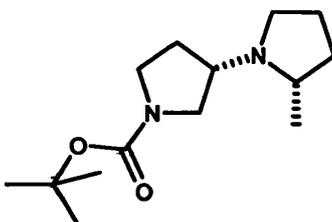
purgó con nitrógeno. A esta solución se le añadió una solución de (3R)-(-)-N-BOC-3-hidroxipirrolidina (adquirida de Aldrich, 10,47 g, 55,99 mmol) en 50 ml de DCM, seguido de DMAP (0,66 g) y trietilamina (16,2 ml). La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche a una temperatura de aproximadamente 0°C a ta. El análisis por TLC (MeOH al 5% en DCM para el material de partida y DCM para el producto) mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió mediante la adición de amina soportada con polímero (8 g), se agitó durante 30 min y se añadieron 100 ml de DCM. La capa orgánica se lavó con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 M, 2 x 50 ml), seguido de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un líquido, 15,82 g (82,8%).

10 MS: 363 (M+Na<sup>+</sup>); TLC (DCM) Fr = 0,3.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz), δ (ppm): 7,80 (d, 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, 7,8 Hz, 2H), 5,04 (s ancho, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,46 (s ancho, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

#### Compuesto intermedio (vi)

##### Éster terc-butílico del ácido 2-(2S)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-carboxílico



15

Se disolvieron éster terc-butílico del ácido 3-(3R)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermedio (v) obtenido anteriormente, 15,82 g, 46,4 mmol, 1 equiv.) y S-(+)-2-metil-piperidina (adquirida en Advanced Asymmetric, 7,88 g, 92,79 mmol, 2 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (150 ml). A esta solución incolora se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo (malla 325 98+%, 14,11 g, 102,08 mmol, 2,2 equiv.) a ta. La suspensión se calentó en un baño de aceite mantenido a 80°C durante 24 h. El análisis por TLC (MeOH al 3% en DCM para material de partida, MeOH al 7,5% en DCM para producto) mostró que el material de partida se había consumido casi por completo. El análisis por LC/MS mostró una cantidad muy pequeña de MP a m/z 363, y el producto a 255.

20

La suspensión se concentró a sequedad. El residuo se recogió en agua (25 ml) y DCM (80 ml), las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron sucesivamente con bicarbonato sódico (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre carbonato potásico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH en DCM (del 0 al 7,5%) para obtener el compuesto del título en forma de un producto gomoso, 7,91 g (67%). LCMS: T<sub>R</sub> = 1,27 minutos, EM: 255 (M+H).

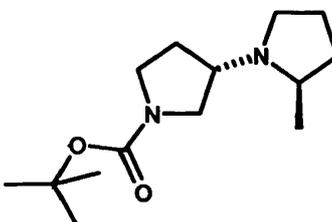
25

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3,15 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (d, 6,2 Hz, 3H).

30

#### Compuesto intermedio (vii)

##### Éster terc-butílico del ácido 2-(2R)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-carboxílico



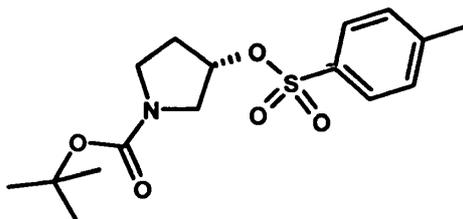
35

El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente igual a la del intermedio (vi) por condensación de éster terc-butílico del ácido 3-(3R)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermedio (v) obtenido anteriormente) y R-(-)-2-metilpiperidina (adquirida en Advanced Asymmetric). LCMS: T<sub>R</sub> = 1,05 minutos, EM: 255 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3,30 (m, 1H), 3,14 (s. ancho, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (d, 6,0 Hz, 3H).

#### Compuesto intermedio (viii)

##### Éster terc-butílico del ácido 3-(3S)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidin-1-carboxílico



5

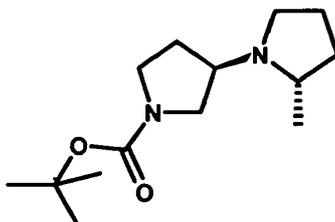
Un matraz de fondo redondo se cargó con 80 ml de DCM anhidro. El disolvente se evacuó y se purgó con nitrógeno. A este disolvente se le añadieron (3S)-1-BOC-3-pirrolidinol (adquirido en Astatech, 16,32 g, 33,8 mmol) y DMAP (0,4 g). La solución se enfrió en un baño de hielo-agua. A esta solución fría se transfirió una solución de cloruro de p-tolueno-sulfonilo (9,67 g, 50,87 mmol, 1,5 equiv.) en 20 ml de DCM. El baño de agua con hielo se retiró y la solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. El análisis por TLC (MeOH en DCM al 5% para el material de partida, visualización con  $\text{I}_2$ ; DCM para producto, UV) mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó por adición de amina soportada por polímero (4,5 g), se agitó 30 min, después se añadieron 50 ml de DCM y se filtró. La almohadilla de filtración se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (1 M, 2 x 50 ml), seguido de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), se filtró y se concentró para dar un líquido. Esto se purificó en una columna de gel de sílice de 110 g en Analogix, usando MeOH al 0-2% en DCM para obtener el producto puro, 8,82 g (77% de rendimiento).

TLC (DCM) Fr = 0,3. CL: TR = 3,55 min, 100% puro en base al ión total, MS: 363 (M+Na); 342, 327, 286 (base).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,81 (d, 8,7 Hz, 2H), 7,37 (d, 8,7 Hz, 2H), 5,04 (s. ancho, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

#### Compuesto intermedio (ix)

##### Éster terc-butílico del ácido 2-(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico

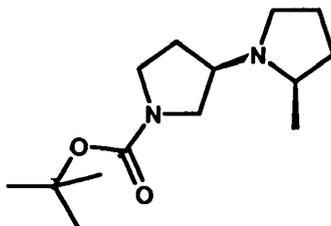


Se disolvieron éster terc-butílico del ácido 3-(3S)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermedio (viii) obtenido anteriormente) (6,82 g, 19,97 mmol, 1 equiv.) y S-(+)-2-metil-piperidina (adquirida en Advanced Asymmetric, 3,40 g, 40 mmol, 2 equiv.) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  acuoso (65 ml). A esta solución incolora se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en polvo (malla 325, 98+%, 6,10 g, 44,2 mmol, 2.2 equiv.) a ta. La suspensión se calentó con agitación en una atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite mantenido a  $80^\circ\text{C}$  durante 24 h. El análisis por TLC (MeOH al 3% en DCM para material de partida, MeOH al 7,5% en DCM para producto) mostró que el material de partida se había consumido casi por completo. El análisis por LC/MS mostró una cantidad muy pequeña de material de partida a m/z 363. La suspensión se concentró a sequedad. El residuo se recogió en agua (25 ml) y DCM (80 ml), las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron sucesivamente con bicarbonato sódico (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron (carbonato potásico anhidro), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice (70 g) en Analogix, eluyendo con MeOH en DCM (de 0 a 7,5%) para obtener 4,08 g (80,3%) del compuesto del título en forma de una goma. LCMS:  $T_R = 1,14$  minutos, MS: 255 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3,30 (m, 1H), 3,14 (s. ancho, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (d, 6,0 Hz, 3H).

**Compuesto intermedio (x)**

**éster terc-butílico del ácido 2-(2R)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico**



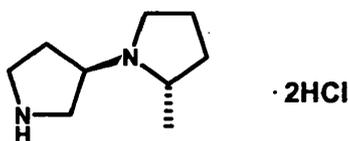
5

El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente igual a la del intermedio (ix) por condensación de éster terc-butílico del ácido 3-(3S)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidin-1-carboxílico (Intermedio (viii) obtenido anteriormente) y R-(-)-2-metilpiperidina (adquirida en Advanced Asymmetrics). LCMS:  $T_R$  = 1,09 minutos, EM: 255 (M+H).

10  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3,15 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (d, 6,2 Hz, 3H).

**Compuesto intermedio (xi)**

**2(2S)-Metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo**

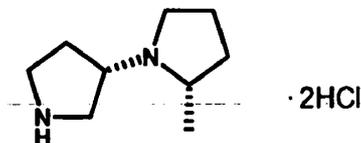


15 Se trató éster terc-butílico del ácido 2-(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico (7,91 g, 31,14 mmol) con 28,8 ml de HCl en dioxano a 0°C. La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante una noche. Los análisis por TLC (MeOH al 10% en DCM) y LC/MS no detectaron el material de partida. Se pasó nitrógeno a través de la solución con agitación. La descarga se pasó por una solución de KOH para absorber el HCl durante 1 h. El disolvente se retiró por evaporación a sequedad para obtener el  
20 compuesto del título en forma de un producto gomoso espeso e higroscópico (sal 2HCl, hidratada - Composición exacta desconocida), 8,07 g (~100%). MS: 155 (M+H).

$^1\text{H}$  RMN: ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): 11,6 (s. ancho, 1H), 9,1 (s. ancho, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H).

**Compuesto intermedio (xii)**

25 **2(2S)-Metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo**



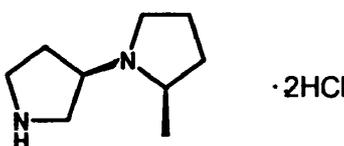
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del intermedio (xi) por hidrólisis ácida de éster terc-butílico del ácido 2-(2S)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-carboxílico (Intermedio (vi) obtenido anteriormente).

30 LCMS:  $T_R$  = 0,37 minutos, EM: 155 (M+H).

$^1\text{H}$  RMN: ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): 11,6 (s ancho, 1H), 9,1 (s ancho, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H)

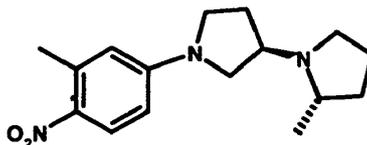
**Compuesto intermedio (xiii)****2(2R)-Metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo**

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del intermedio (xi) por hidrólisis ácida de éster terc-butílico del ácido 2-(2R)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-carboxílico (Intermedio (vii) obtenido anteriormente).

**Compuesto intermedio (xiv)****2(2R)-Metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo**

- 10 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del intermedio (xi) por hidrólisis ácida de éster terc-butílico del ácido 2-(2R)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico (Intermedio (x) obtenido anteriormente). MS: 155.

<sup>1</sup>H RMN: (D<sub>2</sub>O, 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (s. ancho, 1H), 9,1 (s. ancho, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H).

**15 Compuesto intermedio (xv)****2-(2S)-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo**

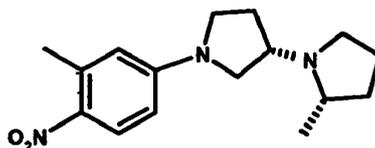
- 20 Se disolvió 2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo (0,23 g, 1,2 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) recogido en un matraz. A esta solución se le añadió 5-fluoro-2-nitrotolueno (223 mg, 1,44 mmol), seguido de carbonato potásico en polvo anhidro (662 mg, 4,8 mmol). La suspensión se calentó en un baño de aceite a 85°C (temperatura del baño) durante 4 h, momento en que se consumió tal como se determinó mediante análisis por TLC (MeOH al 5%/DCM) y LC/MS. MS mostró 290 (base).

- 25 A la suspensión se le añadieron 2 ml de agua y 5 ml de DCM. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (10 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato sódico (5 ml) y salmuera (5 ml x 2), se secaron (carbonato potásico anhidro), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 5% en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo tras el secado, 5,47g (100%). LCMS: T<sub>R</sub> = 1,38 minutos, MS: 290 (M+H).

- 30 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,10 (d, 9,1 Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,4 Hz, 1H), 3,654(m, 2H), 3,37 (m, 3H), 2,99 (dt, 3,7 Hz, 8,8 Hz, 1H), 2,84 (sextuplete, 6,6 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (c, 8,1 Hz, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,11 (m, 2H) 1,87 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2 Hz, 3H).

Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: isopropanol isocrático al 100% con 5 ml/min de IPamina al 0,5%, presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: TR = 10,92 min; 100% de ee.

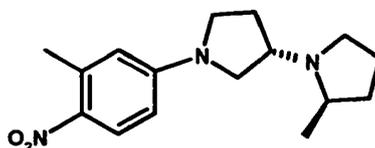
35

**Compuesto intermedio (xvi)****2-(2S)-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo**

5 El compuesto del título se preparó sustancialmente de la misma manera que el intermedio (xv) por condensación de 2(2S)-metil-[1,3'(3S)]bipirrolidinilo y 5-fluoro-2-nitrotolueno. LCMS:  $T_R = 1,43$  minutos, MS: 290 (M+H).

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,10 (d, 9,2 Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,2 Hz, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 3,00-2,78 (dt, 3,5 Hz, 8,8 Hz, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2 Hz, 3H).

10 Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: isopropanol isocrático al 100% con 5 ml/min de IPamina al 0,5%, presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:  $TR = 8,16$  min; 100% de ee.

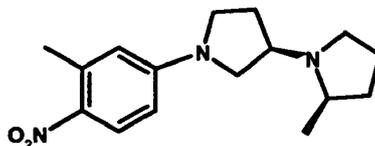
**Compuesto intermedio (xvii)****2-(2R)-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo**

15

El compuesto del título se preparó sustancialmente de la misma manera que el intermedio (xv) por condensación de 2(2R)-metil-[1,3'(3S)]bipirrolidinilo y 5-fluoro-2-nitrotolueno. LCMS:  $T_R = 1,41$  minutos, MS: 290 (M+H).

20  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,10 (d, 9,1Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,4 Hz, 1H), 3,654(m, 2H), 3,37 (m, 3H), 2,99 (dt, 3,7Hz, 8,8Hz, 1H), 2,84 (sextuplete, 6,6Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (q, 8,1Hz, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,11 (m, 2H) 1,87 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2Hz, 3H).

Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: isopropanol isocrático al 100% con 5 ml/min de IPamina al 0,5%, presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:  $TR = 11,93$  min; 100% de ee.

**25 Compuesto intermedio (xviii)****2-(2R)-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo**

30

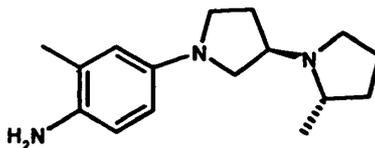
El compuesto del título se preparó sustancialmente de la misma manera que el intermedio (xv) por condensación de 2(2R)-metil-[1,3'(3R)]bipirrolidinilo y 5-fluoro-2-nitrotolueno. LCMS:  $T_R = 1,43$  minutos, MS: 290 (M+H).

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,10 (d, 9,2 Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,2 Hz, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 3,00-2,78 (dt, 3,5 Hz, 8,8 Hz, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2 Hz, 3H).

Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: isopropanol isocrático al 100% con 5 ml/min de IPamina al 0,5%, presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: TR = 8,95 min; 100% de ee.

**Compuesto intermedio (xix)**

5 **2-Metil-4-(2-(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina**

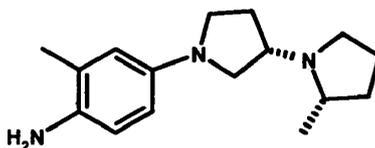


10 Se desgasificó una solución de 2-(2S)-metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo (2,02 g, 6,98 mmol) en MeOH (40 ml) y se introdujo nitrógeno. A esta solución se le añadió Pd-C (al 10%, 0,2 g). Esta mezcla se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> a ta. durante 4 h, momento en el que los análisis por TLC (MeOH al 10% en DCM) y LC/MS mostraron que la reacción se había completado, y el producto se detectó por MS a 261. La mezcla se pasó por un lecho corto de Celite y se aclaró con metanol. Se concentró el filtrado hasta sequedad y se secó adicionalmente para producir el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo rojizo tras el secado en alto vacío, 1,81 g (100%). LC/MS: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): 0,3 Fr.

15 Este material se usó inmediatamente sin conservación y/o purificación adicional.

**Compuesto intermedio (xx)**

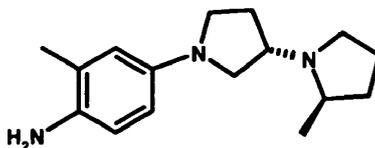
**2-Metil-4-(2-(2S)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina**



20 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del intermedio (xx) por hidrogenación de 2-(2S)Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo. LC/MS: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): 0,3 Fr.

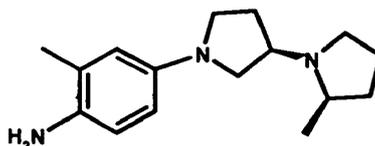
**Compuesto intermedio (xxi)**

**2-Metil-4-(2-(2R)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina**

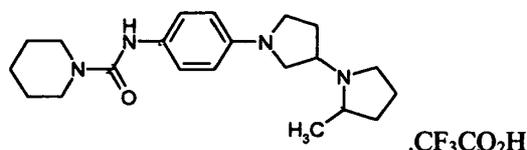


25 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del intermedio (xx) por hidrogenación de 2-(2R)Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo. LC/MS: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): 0,3 Fr.

30

**Compuesto intermedio (xxii)****2-Metil-4-(2(2R)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina**

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del intermedio (xx) por hidrogenación de 2-(2R)Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo. LC/MS: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): 0,3 Fr.

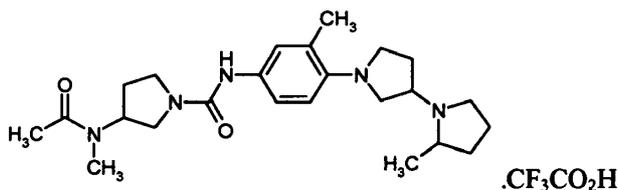
**Ejemplo 1****Trifluoroacetato de [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-1-carboxílico**

- 10 Una mezcla de 4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina (34 mg, 0,13 mmol, mezcla diastereomérica), piperidina (12 mg, 0,14 mmol) y carbonil diimidazol (26 mg, 0,16 mmol) en 3 ml de DMF se calentó a 80°C durante 14 h, se filtró y se evaporó. La RP-HPLC dio 10 mg (16%) del compuesto del título.

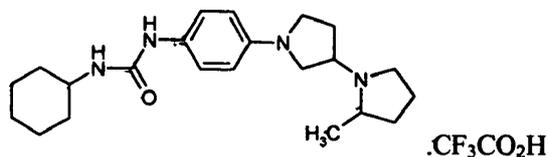
LCMS:  $T_R = 1,05$  minutos, EM: 357,3 (M+H).

**Ejemplo 2**

- 15 **Trifluoroacetato de [3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-carboxílico**



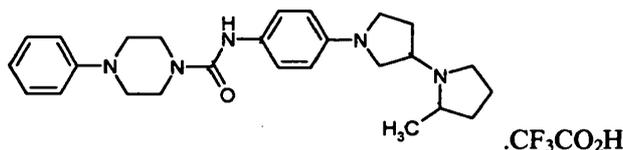
- 20 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 3-(acetil-metil-amino)-pirrolidina y carbonil diimidazol. MS: 428,3 (M+H).

**Ejemplo 3****Trifluoroacetato de 1-ciclohexil-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea**

- 25 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con ciclohexilamina y carbonil diimidazol. MS: 371,3 (M+H).

**Ejemplo 4**

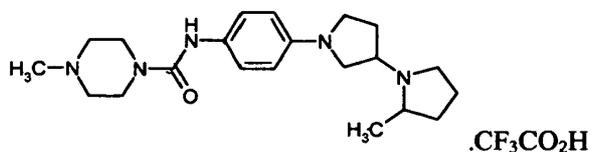
**Trifluoroacetato de [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-fenil-piperazin-1-carboxílico**



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 4-fenil-piperazina y carbonil diimidazol. MS: 434,3 (M+H).

**Ejemplo 5**

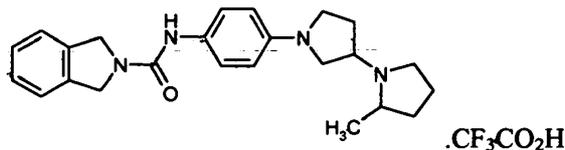
10 **Trifluoroacetato [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida de del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 4-metil-piperazina y carbonil diimidazol. MS: 372,3 (M+H).

**Ejemplo 6**

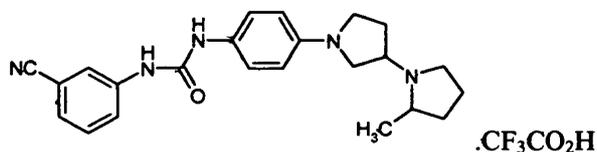
**Trifluoroacetato de [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico**



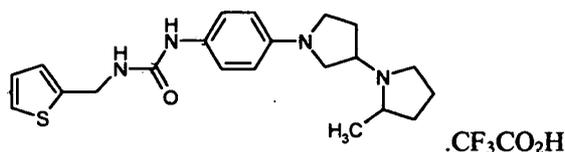
- 20 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 1,3-dihidro-isoindol y carbonil diimidazol. MS: 391,3 (M+H).

**Ejemplo 7**

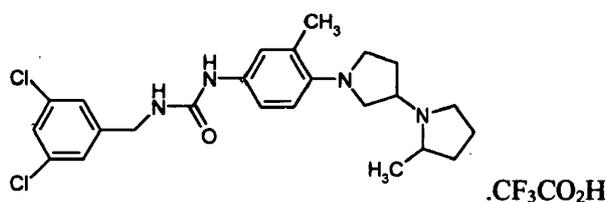
**Trifluoroacetato de 1-(3-ciano-fenil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea**



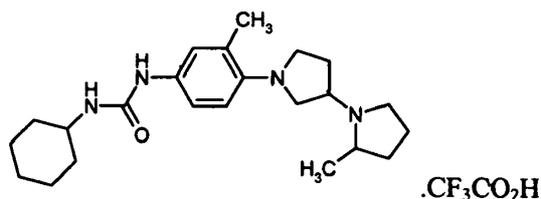
- 25 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 3-cianoanilina y carbonil diimidazol. MS: 390,2 (M+H).

**Ejemplo 8****Trifluoroacetato de 1-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-3-tiofen-2-ilmetil-urea**

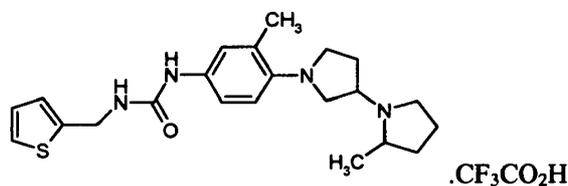
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con tiofen-2-ilmetil amina y carbonil diimidazol. MS: 385,2 (M+H).

**Ejemplo 9****Trifluoroacetato de 1-(3,5-dicloro-bencil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea**

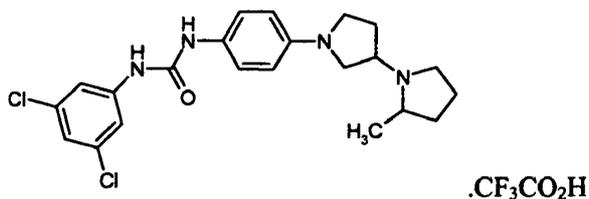
- 10 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 3,5-dicloro-bencil amina y carbonil diimidazol. MS: 461,2 (M+H).

**Ejemplo 10****Trifluoroacetato de 1-ciclohexil-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea**

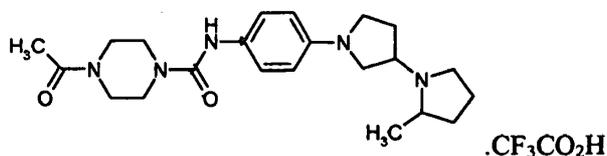
- 15 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con ciclohexil amina y carbonil diimidazol. MS: 385,3 (M+H).

**Ejemplo 11****20 Trifluoroacetato de 1-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-3-tiofen-2-ilmetil-urea**

- El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con tiofen-2-ilmetilamina y carbonil diimidazol. MS: 399,2 (M+H).

**Ejemplo 12****Trifluoroacetato de 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea**

5 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 3,5-dicloro-fenil amina y carbonil diimidazol. MS: 433,2 (M+H).

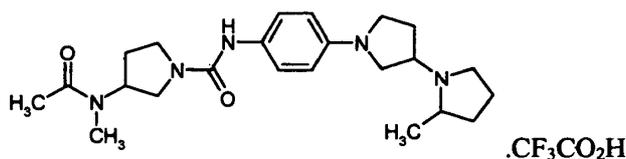
**Ejemplo 13****Trifluoroacetato de [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico**

10

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 1-piperazin-1-il-etanona y carbonil diimidazol. MS: 400,3 (M+H).

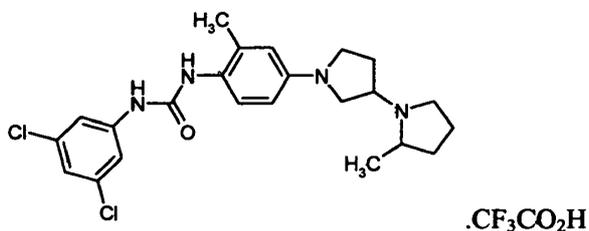
**Ejemplo 14**

15 **Trifluoroacetato de [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-carboxílico**



20

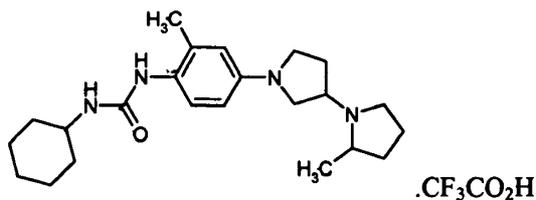
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 3-(acetil-metil-amino)-pirrolidina y carbonil diimidazol. MS: 414,3 (M+H).

**Ejemplo 15****Trifluoroacetato de 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea**

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 3,5-dicloro-fenil amina y carbonil diimidazol. MS: 447,2 (M+H).

### Ejemplo 16

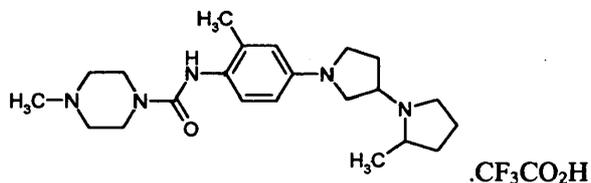
#### 5 Trifluoroacetato de 1-ciclohexil-3-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea



El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con ciclohexil amina y carbonil diimidazol. MS: 385,3 (M+H).

### 10 Ejemplo 17

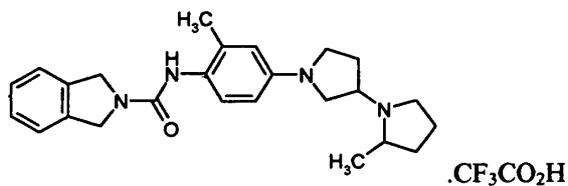
#### Trifluoroacetato de [2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con N-metil-piperazina y carbonil diimidazol. MS: 386,3 (M+H).

### Ejemplo 18

#### Trifluoroacetato de [2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico



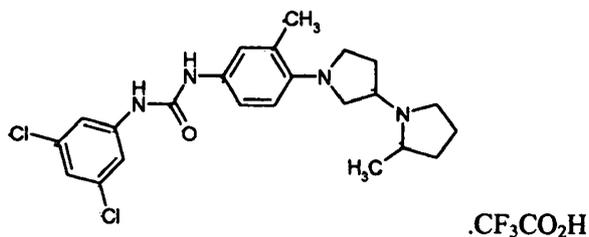
20

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 1,3-dihidro-isoindol y carbonil diimidazol. MS: 405,3 (M+H).

25

**Ejemplo 19**

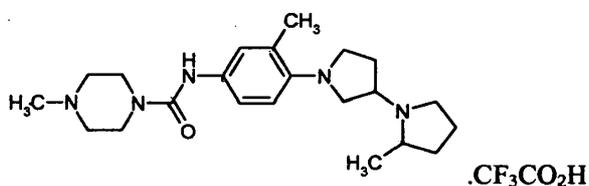
**Trifluoroacetato de 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea**



5 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 3,5-dicloro-fenilamina y carbonil diimidazol. MS: 447,2 (M+H).

**Ejemplo 20**

**Trifluoroacetato de [3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico**

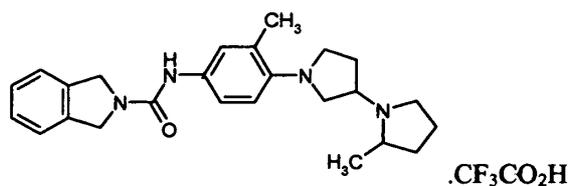


10

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con N-metil-piperazina y carbonil diimidazol. MS: 386,3 (M+H).

**Ejemplo 21**

15 **Trifluoroacetato de [3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico**

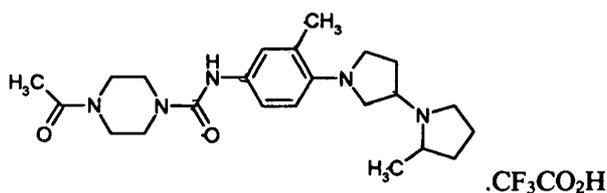


20

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 1,3-dihidro-isoindol y carbonil diimidazol. MS: 405,3 (M+H).

**Ejemplo 22**

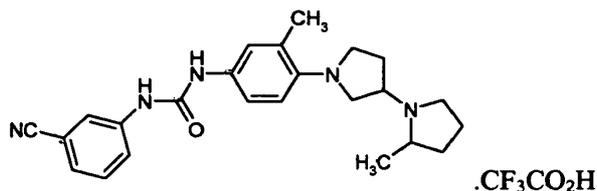
**Trifluoroacetato de [3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico**



El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 1-piperazin-1-il-etanona y carbonil diimidazol. MS: 414,3 (M+H).

### Ejemplo 23

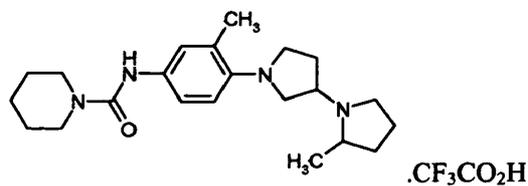
#### 5 Trifluoroacetato de 1-(3-ciano-fenil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea



El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con 3-ciano-fenilamina y carbonil diimidazol. MS: 404,3 (M+H).

### 10 Ejemplo 24

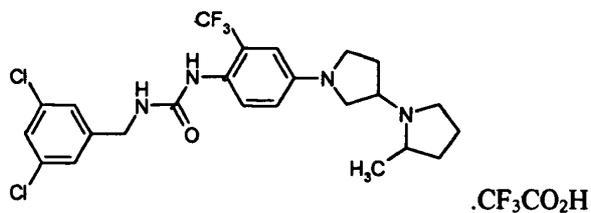
#### Trifluoroacetato de [3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-1-carboxílico



El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de 3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con piperidina y carbonil diimidazol. MS: 371,3 (M+H).

### Ejemplo 25

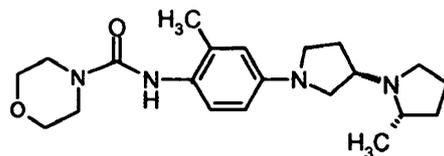
#### Trifluoroacetato de 1-(3,5-dicloro-bencil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-urea



20

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 por acoplamiento de (2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenilamina con 3,5-dicloro-bencilamina y carbonil diimidazol. MS: 371,3 (M+H).

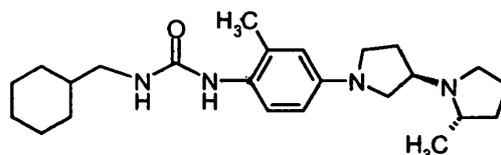
25

**Ejemplo 26****[2-Metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico**

5 Etapa 1: Se disolvió 2-metil-4-(2(2S)metil-[1,3']-(3'S)bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina (50 mg, 0,2 mmol) en DCM (5 ml). La solución se enfrió con un baño de agua con hielo. A esta solución fría se le añadió una solución de clorofornato de nitro-fenilo (68 mg, 0,34 mmol, 1,8 equiv.) en 1 ml de DCM, seguido de 0,5 ml de piridina. La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 30 min y después a ta durante 1,5 h. El intermedio mostró un Fr de 0,75 en TLC (Metanol al 10% en DCM); LC/MS: Tiempo de retención: 3,172 min, MS: 425.2. Este intermedio en solución se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

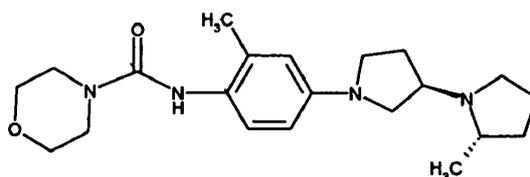
15 Etapa 2: A la mezcla de reacción anterior se le añadieron 200 mg de morfolina a ta. La solución de color parduzco transparente se agitó a ta durante una noche. El análisis por TLC (metanol al 10% en DCM) mostró la desaparición del carbamato intermedio, y el producto a Fr 0,55. MS: 373.3. La reacción se interrumpió mediante la adición de 3 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y 3 ml de DCM. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron sucesivamente con bicarbonato sódico (2 ml) y salmuera (2 ml x 2), se secaron (carbonato potásico anhidro), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-10% en DCM para obtener el compuesto del título 29,6 mg (rendimiento de 32%) en forma de un sólido después del secado. LC/MS: Tiempo de retención:  $T_R = 1.32$  min, MS = 373,3.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz),  $\delta$  (ppm): 7,19 (d, 9,3Hz, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,44 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,02-1,75 (m, 3H), 1,56-1,40 (m, 4H), 1,14 (d, 5,8Hz, 3H).

**Ejemplo 27****1-Ciclohexilmetil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea**

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del ejemplo 26 por acoplamiento de 2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con ciclohexil-metilamina con un rendimiento de 52%. LCMS:  $T_R = 2,93$  minutos, MS: 399,31 (M+H).

30  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz),  $\delta$  (ppm): 7,06 (d, 8,2 Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,73 (m, 4H), 4,46 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 4H), 3,02 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 4H), 1,85-1,60 (m, 10H), 1,49 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,15 (d, 6,2 Hz, 3H), 0,85 (m, 1H).

**Ejemplo 28****[2-Metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico**

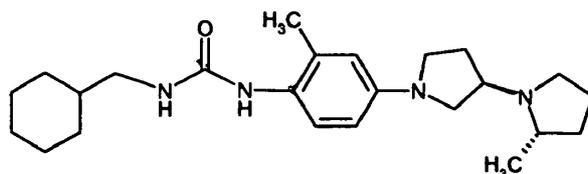
35

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del ejemplo 26 por acoplamiento de 2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con morfolina con un rendimiento de 81%. LC/MS: Tiempo de retención:  $T_R = 1.27$  min, MS = 373.3.

- 5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz),  $\delta$  (ppm): 7,19 (d, 9,7 Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 3,40-3,26 (m, 4H), 3,19 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,06-1,73 (m, 4H), 1,56-1,40 (m, 2H), 1,15 (d, 6,2 Hz, 3H).

### Ejemplo 29

#### 1-Ciclohexilmetil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea

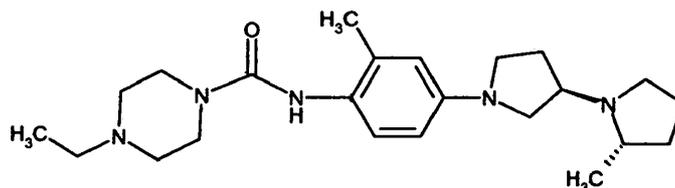


- 10 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del ejemplo 26 por acoplamiento de 2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con ciclohexil-metilamina con un rendimiento de 71%. LCMS:  $T_R = 3,04$  minutos, MS: 399,31 (M+H).

- 15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz),  $\delta$  (ppm): 7,06 (d, 8,3Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,73 (m, 4H), 4,45 (m, 1H), 3,43-3,25 (m, 5H), 3,02 (m, 3H), 2,89 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 4H), 1,85-1,60 (m, 10H), 1,49 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,16 (d, 6,3Hz, 3H), 0,85 (m, 1H).

### Ejemplo 30

#### [2-Metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-etil-piperazin-1-carboxílico

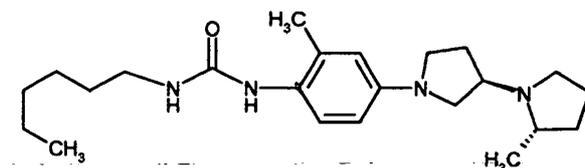


- 20 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del ejemplo 26 por acoplamiento de 2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con N-1-etil-piperazina con un rendimiento de 76%. LCMS:  $T_R = 2,15$  minutos, MS: 400,30 (M+H).

- 25  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz),  $\delta$  (ppm): 7,06 (d, 8,3 Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,43-3,25 (m, 5H), 3,02 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,58 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,06-1,40 (m, 6H), 1,85-1,60 (m, 5H).

### EJEMPLO 31

#### 1-Hexil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea



- 30 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del ejemplo 26 por acoplamiento de 2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina con hexilamina con un rendimiento de 79%. LCMS:  $T_R = 3,09$  minutos, MS: 387,32 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz),  $\delta$  (ppm): 7,05 (d, 8,3 Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,43-3,14 (m, 8H), 3,01 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,09-1,75 (m, 4H), 1,48 (m, 3H), 1,24 (m, 6H), 1,16 (d, 6,2 Hz, 3H), 0,86 (m, 3H).

### Ejemplos biológicos

#### 5 Ejemplo 32

Este Ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos de la presente invención como ligandos del receptor H3. Se ha demostrado que los compuestos de esta invención desplazan la unión del radioligando [ $^3\text{H}$ ]-metilhistamina a las membranas celulares de mamíferos que expresan el receptor H3 de rhesus (*Macacca mulatta*). Estos compuestos presentan constantes de afinidad ( $K_i$ ) de H3 rhesus en el intervalo de 1  $\mu\text{M}$  a  $<1$  nM. Adicionalmente, se ha demostrado que los compuestos de esta invención, mediante el ensayo de unión de radioligando GTP $\gamma$ S, inhiben la actividad funcional constitutiva de los H3 de rhesus en membranas celulares. Esta inhibición de la unión basal del radioligando GTP $\gamma$ S mediada por H3 de rhesus demuestra que los compuestos de esta invención son útiles como agonistas inversos. Estos compuestos reducen la unión del radioligando GTP $\gamma$ S de H3 de rhesus un 0-40% por debajo de los niveles basales.

Se prepararon membranas de H3 de rhesus a partir de la estirpe celular Flp-In T-REx 293 (Invitrogen) transfectada establemente con pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen) que contenía el receptor H3 de 445 aminoácidos del mono rhesus (*Macacca mulatta*) (N $^{\circ}$  Genbank AY231164). Se amplificaron los cultivos transfectados establemente en matraces de cultivo de tejido mediante métodos de cultivo de tejido convencionales, y se indujeron a expresar H3 de rhesus por exposición a 500 ng/ml de tetraciclina (Cellgro) durante 24 horas. Después de la inducción, se disociaron las células de los matraces utilizando Cell Stripper (Cellgro). Se centrifugaron las células (1K x g, 5 min) y se congeló el sedimento en un baño de hielo seco y etanol para desestabilizar las membranas celulares. Se resuspendió el sedimento celular congelado en HEPES 5 mM (pH 7,4, Invitrogen) a 10 ml/1000  $\text{cm}^2$  de células recogidas. La suspensión celular se retiró con una aguja de calibre 18 (2-3x) seguida de otra de calibre 23 (2-3x) para desestabilizar adicionalmente las membranas celulares. La suspensión celular se centrifugó (40K x g, 30 min). El sedimento de membranas celulares se resuspendió en HEPES 5 mM (pH 7,4, Invitrogen) a una concentración final de proteína de 10 mg/ml. Las membranas de H3 de rhesus se conservaron en nitrógeno líquido antes del uso en ensayos de unión de los radioligandos [ $^3\text{H}$ ]-Metilhistamina y GTP $\gamma$ S.

Se efectuó el ensayo de unión del radioligando de H3 de rhesus usando membranas de receptor H3 de rhesus (preparadas como se ha descrito anteriormente), [ $^3\text{H}$ ]-metilhistamina (Perkin Elmer) y perlas WGA SPA (ensayo de centelleo por proximidad con aglutinina de germen de trigo) (Amersham). Se efectuó el ensayo en placas Opti-Plates de 96 pocillos (Packard). Cada reacción contenía 50  $\mu\text{l}$  de membranas de H3 de rhesus (20-30  $\mu\text{g}$  de proteína total), 50  $\mu\text{l}$  de perlas WGA SPA (0,1  $\mu\text{g}$ ) y 50  $\mu\text{l}$  de [ $^3\text{H}$ ]-metilhistamina 83 Ci/mmol (concentración final 2 nM) y 50  $\mu\text{l}$  de compuesto de ensayo. Se diluyeron los compuestos de esta invención y/o el vehículo con tampón de unión a partir de soluciones madre de DMSO 10 mM. Las placas de ensayo se sellaron con TopSeal (Perkin Elmer) y se mezclaron en un agitador (25 $^{\circ}\text{C}$ , 1 hora). Se leyeron las placas de ensayo en un contador de centelleo TopCount (Packard). Se analizaron los resultados mediante la transformación de Hill y se determinaron los valores de  $K_i$  mediante la ecuación de Cheng-Prusoff. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo N°	ki de unión de H3 de rhesus (nM)	Agonismo inverso: % inhibición de unión basal de GTPγS en H3 de Rhesus
1	6,0	-
2	89,7	-
3	4,1	-
4	10,6	-
5	25,7	-
6	11,1	-
7	7,7	-
8	2,0	-
9	28,9	-
10	11,2	-
11	8,4	-
12	19,1	-
13	34,1	-
14	35,5	-
15	22,2	-
16	4,6	-
17	10,5	-
18	10,8	-
19	43,0	-
20	12,7	-
21	8,0	-
22	23,0	-
23	6,3	-
24	29,0	-
25	18,1	-

**Ejemplo 33**

Este Ejemplo ilustra la afinidad selectiva de los compuestos de la presente invención en los receptores H3 y presentan baja actividad en el sitio receptor de MCH-1.

La afinidad de H3 de los compuestos de la presente invención se midió de acuerdo con los procedimientos expuestos en el Ejemplo 32.

La actividad de los compuestos de esta invención en el sitio receptor de MCH-1, si existe, se midió por los procedimientos que se indican a continuación.

- 5 Compuestos de ensayo: Los compuestos de esta invención se almacenaron en placas de microtitulación de 96 pocillos (1  $\mu$ l, 10 mM, DMSO al 100%). Cada una de las muestras de ensayo se diluyó con 249  $\mu$ l de DMSO al 100% (dilución 1:250). Los compuestos de ensayo se diluyeron adicionalmente 1:4 (DMSO al 0,1%) durante el ensayo, dando como resultado una concentración final de compuestos de ensayo de esta invención de 10  $\mu$ M. Control negativo: Se transfirieron 40  $\mu$ M de MCH-1 en tampón de ensayo con  
10 DMSO al 0,4% a las placas de microtitulación de dilución para control, lo cual dio como resultado una concentración final de 10  $\mu$ M.

Blanco: Se transfirió tampón de ensayo que contenía DMSO al 0,4% a las placas de microtitulación de dilución para los blancos.

- 15 Procedimiento de ensayo: Las placas de filtro con 250 ml de solución de PEI al 0,5%/pocillo se incubaron durante 2 horas a temperatura ambiente. El PEI se retiró por filtración al vacío justo antes del pipeteo (Univac Polyfiltronic/Whatman). Se añadió la solución del compuesto preparada anteriormente (50  $\mu$ L), o MCH-1 (control negativo) o Tampón/DMSO (control positivo) a una placa de microtitulación de 96 pocillos con fondo redondo. Después, se añadieron 50  $\mu$ l de solución de [<sup>125</sup>J]-ligando seguido de 100  $\mu$ l de suspensión de membrana. Las placas se cerraron con las tapas y se incubaron durante 60 min a 25°C.  
20 Las muestras se transfirieron a una placa de filtro GF/B. La mezcla de reacción se retiró por filtración al vacío, se lavó 4 veces con 300  $\mu$ l de tampón de lavado enfriado con hielo y la solución de lavado se retiró por filtración al vacío. Después, la capa de goma del fondo de la placa se retiró y los filtros se secaron durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 25  $\mu$ l de cóctel de escintilación y las placas se cerraron herméticamente, se añadieron soportes de placa y se incubaron durante 1 hora a temperatura  
25 ambiente. Después, se midió la radiactividad, configuraciones de patrón de <sup>125</sup>J, 30 s/pocillo. A partir de esto, se midió el porcentaje de inhibición de unión del ligando.

- Resultados: En general, los compuestos de la presente invención exhibieron un valor  $K_i$  de unión de H3 de rhesus en el intervalo de aproximadamente 90 nM a menos de 10 nM, mientras que el porcentaje de inhibición de la unión del ligando en el receptor MCH-1 fue inferior a 50% en la concentración de 10  $\mu$ M. Este Ejemplo comparativo demuestra que los compuestos de la presente invención pueden ser más de mil veces más selectivos en el sitio del receptor H3 que en el sitio receptor de MCH-1.  
30

### Ejemplo 34

Este Ejemplo ilustra el estudio de eficacia de los compuestos de la presente invención para aumentar la vigilia en modelos animales.

- 35 Ratas Sprague Dawley macho (Charles River, Francia), que pesaban  $250 \pm 10$  g, se anestesiaron con Zoletil<sup>R</sup> 50 (60 mg/kg ip) y se colocaron en un aparato estereotáxico. Se atornillaron electrodos corticales (pequeños electrodos de rosca de acero inoxidable de 0,9 mm de diámetro) en el hueso sobre la corteza sensitivomotora (1,5 mm lateral a la sutura media y 1,5 mm por detrás de la sutura fronto-parietal), la corteza visual (1,5 mm lateral a la sutura media y 1,5 mm por delante de la sutura parieto-occipital) y sobre el cerebelo (electrodo de referencia). Los electrodos corticales se conectaron a un conector (Winchester, 7 derivaciones) y se fijaron con cemento dental al cráneo.  
40

- Después de tres semanas de recuperación post-operatoria, los animales se introdujeron en cilindros de plexiglass (60 cm de diámetro) con libre acceso a agua y alimento. La temperatura del ambiente se mantuvo constante ( $21 \pm 1$  °C) y las luces encendidas entre 7 a.m. y 7 p.m. Las ratas se registraron de 10  
45 a.m. a 4 p.m. durante tres días consecutivos: el día de control (D1), el día del fármaco (D2) y el día posterior al fármaco (D3). Se administró vehículo (D1 y D3) o fármaco (D2) 15 min antes de los registros.

Se registró la actividad de las cortezas sensitivomotora y visual por comparación con el electrodo de referencia dispuesto sobre la corteza cerebelar. Se diferenciaron tres etapas:

- vigilia (W) caracterizada por actividad electrocortical rápida de bajo voltaje (ECoG);
  - sueño NREM (sin movimiento ocular rápido o sueño de ondas lentas: SWS) caracterizado por un incremento de la actividad electrocortical; desarrollo de ondas lentas de gran amplitud con algunas ráfagas de husos de sueño;
- 50

- sueño REM (movimiento ocular rápido o sueño paradójico: PS) caracterizado por hipersincronización del ritmo teta en el área visual.

5 El análisis de la señal de ECoG se realizó automáticamente mediante un sistema computarizado que discrimina entre las diversas fases del sueño usando análisis espectral secuencial de periodos de diez segundos (programa informático de Deltamed "Coherence").

Los compuestos de la presente invención se disolvieron en MTC tween la 0,6% y se administraron por vía oral (po). El volumen de inyección fue 0,5 ml/100 g de peso corporal.

Se usaron dos tipos de análisis para cuantificar los efectos de los compuestos de la presente invención sobre las variables de sueño-vigilia: el análisis de un periodo de una hora y de un periodo de seis horas.

10 Los resultados se expresan en minutos (análisis del periodo de una hora) o como porcentaje de los valores de control (100%). El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo usando la prueba t de Student para valores emparejados a fin de determinar las variaciones significativas de los valores de control.

### Ejemplo 35

#### 15 Prueba de vocalizaciones ultrasónicas inducidas por estrés en ratas adultas

Este Ejemplo ilustra el estudio de eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antidepresivos en modelos animales.

20 El procedimiento utilizado se adaptó a partir de la técnica descrita por Van Der Poel A.M, Noach E.J.K, Miczek K.A (1989) Temporal patterning of ultrasonic distress calls in the adult rat: effects of morphine and benzodiazepines". *Psychopharmacology* 97: 147-8. Se dispusieron las ratas para una sesión de entrenamiento en una jaula con suelo enrejado de acero inoxidable (MED Associates, Inc., St. Albans, VT). Se suministraron cuatro choques eléctricos (0,8 mA, 3 s) cada 7 s y posteriormente se registraron las vocalizaciones ultrasónicas (UV, 22 KHz) con el sistema Ultravox (Noldus, Wageningen, Países Bajos) durante 2 min. Se usó un detector de ultrasonido modificado (modelo Mini-3 bat) conectado a un micrófono para transformar el sonido ultrasónico en sonido audible. Después, la señal se filtró y se envió a un ordenador en el que el programa informático Ultravox registró cada tanda de UV que duraba más de 10 ms. Las ratas se seleccionaron en base a la duración de su UV (>40 s) y se sometieron a la prueba 4 h después del entrenamiento. Para la prueba, las ratas se dispusieron en la misma jaula que se utilizó para el entrenamiento. Se suministró un choque eléctrico (0,8 mA, 3s) y posteriormente se registró UV (duración y frecuencia) con el sistema Ultravox durante 2 min. Los compuestos de la presente invención se administraron por vía oral 60 min antes de la prueba.

### Ejemplo 36

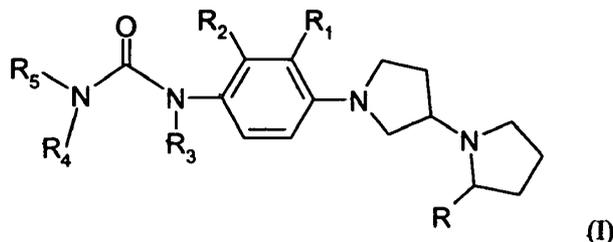
#### Ensayo de nado forzado en ratas

35 Este Ejemplo ilustra también el estudio de eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antidepresivos en modelos animales.

40 El procedimiento era una modificación del descrito por Porsolt *et al.* (1977) "Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments". *Nature* 266: 730-2. Las ratas se introdujeron en cilindros de vidrio individuales (40 cm de alto, 17 cm de diámetro) que contenían agua (21°C) hasta una altura de 30 cm. Se realizaron dos sesiones de nado (una sesión de entrenamiento de 15 minutos seguida de una prueba de 6 minutos 24 h después). Después de cada sesión de nado, las ratas se colocaron bajo una lámpara de calor para evitar la hipotermia. Se midió la duración de la inmovilidad durante la prueba de 6 min. Los compuestos de esta invención se administraron por vía oral dos veces (15 min después de la sesión de entrenamiento y 60 min antes de la prueba).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) :



en el que

5 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes e independientemente uno de otro se seleccionan entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o CF<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, n-hexilo, fenilo, bencilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y tiofen-2-ilmetilo; donde dichos R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> están opcionalmente sustituidos una o más veces con un sustituyente seleccionado entre halógeno o CN; con la condición de que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no sean simultáneamente hidrógeno; o

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, 1,3-dihidro-isoindolilo, donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido una o más veces con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, fenilo, N-acetilo y N-acetil-metilamino; o

una sal farmacéuticamente aceptable o un enantiómero o diastereómero del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

R y R<sub>2</sub> son metilo;

20 R<sub>1</sub> es metilo o hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno;

R<sub>4</sub> es hidrógeno; y

R<sub>5</sub> es fenilo o bencilo, en donde fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de cloro o CN; o

25 R<sub>5</sub> se selecciona de n-hexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo o tiofen-2-ilmetilo; o

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman pirrolidina que está opcionalmente sustituida una vez con N-acetil-metilamino; o

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman piperidina, piperazina o morfolino, que están opcionalmente sustituidos una o más veces con metilo, etil, fenilo o acetilo; o

30 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman 1,3-dihidro-isoindolilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

1-(3-ciano-fenil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;

1-(3-ciano-fenil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;

1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;

35 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;

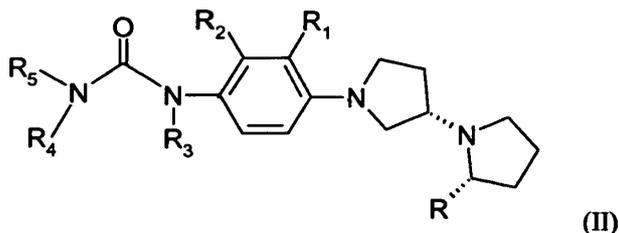
## ES 2 378 011 T3

- 1-(3,5-dicloro-fenil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-(3,5-dicloro-bencil)-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-(3,5-dicloro-bencil)-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-urea;
- 1-hexil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 5 1-ciclohexil-3-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-ciclohexil-3-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-ciclohexil-3-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-ciclohexilmetil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 1-ciclohexilmetil-3-[2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-urea;
- 10 1-[4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-3-tiofen-2-ilmetil-urea;
- 1-[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-3-tiofen-2-ilmetil-urea;
- [3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-carboxílico;
- 15 [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 3-(acetil-metil-amino)-pirrolidin-1-carboxílico;
- [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-1-carboxílico;
- [3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido piperidin-1-carboxílico;
- [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;
- [2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;
- 20 [3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;
- [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-fenil-piperazin-1-carboxílico;
- [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico;
- [3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-acetil-piperazin-1-carboxílico;
- 25 [2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 4-etil-piperazin-1-carboxílico;
- [2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3' (3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
- [2-metil-4-(2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
- [4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;
- [2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida de ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico; y

[3-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II):



5 en la que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se han definido en la reivindicación 1.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o su sal farmacéuticamente aceptable o su enantiómero o diaestereómero en combinación con al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 6. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, opcionalmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en un trastorno del sueño, demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, trastorno cognitivo, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención y depresión.

15 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, trastorno del sueño con alteración del ritmo circadiano, apnea obstructiva del sueño, movimientos periódicos de las extremidades y síndrome de las piernas inquietas, somnolencia excesiva y sopor debido a efectos colaterales de una medicación.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es el trastorno cognitivo.

20 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

10. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la enfermedad es la depresión o la demencia.