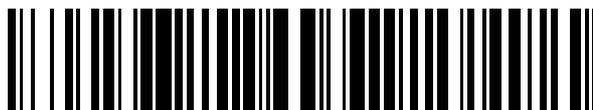


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 978**

51 Int. Cl.:

C07D 207/09 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05754884 .4**

96 Fecha de presentación: **24.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1756051**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **Agentes del receptor H3 de histamina, preparación y usos terapéuticos**

30 Prioridad:

02.06.2004 US 576421 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

17.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

17.12.2012

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BEAVERS, LISA, SELSAM;
GADSKI, ROBERT, ALAN;
JESUDASON, CYNTHIA, DARSHINI;
PICKARD, RICHARD, TODD y
STEVENS, FREDDIE, CRAIG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 392 978 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

Agentes del receptor H3 de histamina, preparación y usos terapéuticos

La presente solicitud de patente reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de Los Estados Unidos n.º 60/576,421 presentada el 2 de junio de 2004.

5 La presente invención se refiere a compuestos de bencil éter novedosos, así como a productos intermedios y a procedimientos para preparar tales compuestos, y al uso de estos compuestos como composiciones farmacéuticas, y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y al uso terapéutico de estos compuestos y composiciones.

10 Las neuronas histaminérgicas se originan en la región tuberomamilar del hipotálamo y se proyectan a prácticamente todas las zonas del cerebro. El receptor H3 de histamina (H3R) es relativamente específico de las neuronas e inhibe la liberación de varias monoaminas, incluyendo la histamina. El receptor H3 de histamina es un autorreceptor presináptico, y hetero-receptor, situado tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico. Los receptores H3 de histamina son autorreceptores que modulan la liberación de histamina, o heterorreceptores que modulan la liberación celular de otros neurotransmisores, incluyendo dopamina, serotonina y acetilcolina. Éstos son ejemplos de respuestas celulares mediadas por receptores H3.

15 Una evidencia reciente sugiere que el receptor H3 muestra una actividad intrínseca, constitutiva, *in vitro* así como *in vivo* (es decir es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Por lo tanto, se esperaría que un antagonista de receptor H3 de histamina o agonista inverso aumentara la liberación de neurotransmisores regulados por receptores H3 en el cerebro. Un agonista de receptor H3 de histamina, por el contrario, conduce a una inhibición de la biosíntesis de histamina y una inhibición de la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores tales como serotonina y acetilcolina. Estos hallazgos sugieren que los agonistas de receptor H3 de histamina, agonistas inversos, y antagonistas podrían ser mediadores importantes de la actividad neuronal, y las actividades de otras células que pueden expresar este receptor.

20 El agonismo inverso o el antagonismo selectivo del receptor H3 de histamina aumentan los niveles cerebrales de histamina, y otras monoaminas, e inhiben actividades tales como el consumo de alimentos mientras que minimizan las consecuencias periféricas no específicas. Mediante este mecanismo inducen una vigilia prolongada, una función cognitiva mejorada, una reducción en la ingesta de alimentos y una normalización de los reflejos vestibulares. Por consiguiente, el receptor H3 de histamina es un objetivo importante para nuevos agentes terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer, ajustes del estado de ánimo y de atención, deficiencias cognitivas, obesidad, vértigos, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, narcolepsia y mareo.

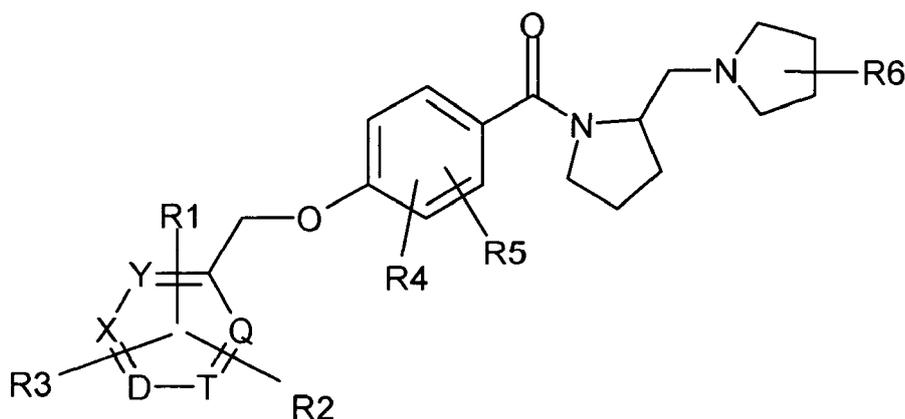
25 La histamina media su actividad a través de cuatro subtipos de receptores, H1R, H2R, H3R y un receptor recién identificado denominado GPRv53 [(Oda T., y col., J.Biol.Chem. 275 (47): 36781–6 (2000)]. Nombres alternativos para el receptor GPRv53 son PORT3 o H4R. A pesar de que se han desarrollado ligandos relativamente selectivos para H1R, H2R y H3R, se han desarrollado pocos ligandos específicos que puedan distinguir H3R de H4R. H4R es un receptor ampliamente distribuido que se encuentra a niveles altos en los leucocitos humanos. La activación o inhibición de este receptor daría como resultado efectos secundarios indeseables cuando se tiene como objetivo el antagonismo del receptor H3R. La identificación del receptor H4R ha cambiado fundamentalmente la biología de la histamina y debe considerarse en el desarrollo de antagonistas del receptor H3 de histamina.

30 Se han creado algunos antagonistas del receptor H3 de histamina que se asemejan a la histamina en que tienen un anillo de imidazol generalmente sustituido en la posición 4(5) (Ganellin y col., Ars Pharmaceutica, 1995, 36:3, 455–468). Una variedad de patentes y solicitudes de patente que se refieren a antagonistas y agonistas que tienen tales estructuras incluyen los documentos EP 197840, EP 494010, WO 97/29092, WO 96/38141 y WO96/38142. Estos compuestos que contienen imidazol tienen la desventaja de una mala penetración en la barrera sangre–cerebro, interacción con proteínas del citocromo P–450, y toxicidades hepáticas y oculares. Recientemente se han descrito otros ligandos de imidazol y no de imidazol del receptor H3 de histamina. Los compuestos de la presente invención difieren de los compuestos descritos en la técnica en la estructura.

35 Sigue existiendo una necesidad de tratamientos mejorados usando agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que actúen como agonistas del receptor H3 de histamina, agonistas inversos, o antagonistas, para modular la actividad del receptor H3, y tratar las enfermedades que podrían beneficiarse de la modulación del receptor H3. La presente invención proporciona tal contribución a la técnica en base al hallazgo de que una nueva clase de compuestos de bencil éter tienen alta afinidad, actividad selectiva y potente en el receptor H3 de histamina. La presente invención es distintiva en las estructuras particulares y sus actividades.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente mediante la fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

Q, T, D, X, e Y independientemente representan carbono, sustituido con hidrógeno o sustituido con R1, R2 y R3, o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y son nitrógeno;

5 R1, R2, y R3 son independientemente en cada aparición -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇), -CF₃, -CN, -C(O)R10, -CO(O)R7, -CO(O)Li, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₅), -C(O)NR7R8, -OCF₃, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -NR9C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂CF₃, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -CH₂SO₂R10, o -heteroaril-R9;

10 con la condición sin embargo de que cuando D es nitrógeno, entonces R1 o R2 o R3 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es nitrógeno, entonces R1 o R2 o R3 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno, entonces R1 o R2 o R3 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R1 o R2 o R3 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R1 o R2 o R3 no estén unidos a Y;

15 R4 y R5 son independientemente en cada aparición -H, -OH, -halógeno, -CF₂H, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃) u -OR9;

R6 es -H, -halógeno, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃), -NH₂, -NR7R8, -OH u -OR7;

R7 y R8 son independientemente en cada aparición

20 -H o -alquilo (C₁-C₇), pudiendo R7 y R8 combinarse con el átomo al que están unidos para formar un anillo de tres a siete miembros;

R9 es -H o -alquilo (C₁-C₃); y

R10 es -H, -alquilo (C₁-C₇), o -fenilo;

25 significando la expresión heteroarilo un anillo monocíclico que contiene cinco átomos, y que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre N, O y S, incluyendo SO y SO₂; estando en cada aparición -alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; y estando en cada aparición -alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.

30 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I que muestran una unión selectiva y elevada por el receptor H3 de histamina, y que por lo tanto son útiles como antagonistas del receptor H3 de histamina o agonistas inversos. La presente invención también proporciona un antagonista o agonista inverso de fórmula I que se caracteriza por tener mayor afinidad por el receptor H3 de histamina en comparación con la afinidad por el receptor H4R. En otro aspecto la invención proporciona productos intermedios y procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I. En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente, o excipiente. Además, la presente invención proporciona un compuesto de
35 fórmula I o una composición farmacéutica de fórmula I para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso, y otros trastornos asociados con el receptor H3 de histamina.

Descripción detallada de la invención

Las expresiones generales usadas en la descripción de compuestos, composiciones y procedimientos descritos en

el presente documento tienen sus significados habituales. A lo largo de toda la presente solicitud los siguientes términos tienen los significados indicados:

La expresión "GPRv53" significa un receptor de histamina novedoso identificado recientemente tal como se describe en Oda, y *col.*, citado anteriormente. Nombres alternativos para este receptor son PORT3 o H4R.

- 5 La expresión "H3R" significa el receptor H3 de histamina que inhibe la liberación de varias monoaminas, incluyendo la histamina.

La expresión "H1R" significa el subtipo de receptor H1 de histamina.

La expresión "H2R" significa el subtipo de receptor H2 de histamina.

- 10 La expresión "antagonistas de H3R" se define como un compuesto de la presente invención con la capacidad de bloquear la producción de cAMP estimulada por forskolina en respuesta al agonista R (-) α -metilhistamina. La expresión "agonista inverso de H3R" se define como un compuesto de la presente invención con la capacidad para inhibir la actividad constitutiva de H3R. "Antagonistas de H3R selectivos o agonistas inversos" significa un compuesto de la presente invención que tiene una mayor afinidad por el receptor H3 de histamina que por el receptor H4R de histamina.

- 15 En las fórmulas generales del presente documento, las expresiones químicas generales tienen sus significados habituales. Por ejemplo; "alquilo (C₁-C₃)" son de uno a tres átomos de carbono tal como metilo, etilo y propilo, opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos, y "alquilo (C₁-C₇)" son de uno a siete átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y heptilo, y formas ramificadas o isoméricas de los mismos, opcionalmente sustituidas con de uno a tres halógenos.

- 20 "Cicloalquilo (C₃-C₅)" significa un anillo con de tres a siete átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 25 "Heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico que contiene cinco átomos, y que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre N, O y S, incluyendo SO y SO₂. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo y tienilo.

- 30 "Boc" o "BOC" se refieren a carbamato de t-butilo. "HOBt" es 1-hidrobenzotriazol. "PS-Trisamina" es Tris-(2-aminoetil)-amina-poliestireno. "PS-Carbodiimida" o "PS-CDI" es N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil-poliestireno. "PSDIEA" es N,N-(diisopropil)aminometilpoliestireno (agente antiestático inorgánico al 1%). "PS-DMAP" es N-(metilpoliestireno)-4-(metilamino)piridina.

- 30 "Halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

La expresión "opcionalmente sustituido" tal como se usa en el presente documento significa que los grupos en cuestión están o bien no sustituidos o bien sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

- 35 Además, cuando se usan las expresiones "independientemente", "independientemente son", y "seleccionados independientemente de", debe entenderse que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes.

- 40 La expresión "paciente" incluye seres humanos y animales no humanos tales como animales de compañía (perros y gatos y similares) y ganado. El ganado son animales criados para la producción de alimentos. Los animales rumiantes o de "segunda masticación" tales como vacas, toros, vaquillas, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de ganado. Otros ejemplos de ganado incluyen cerdos y aves (aves de corral) tales como gallinas, patos, pavos y gansos. Otros ejemplos más de ganado incluyen pescado, mariscos y crustáceos criados en acuicultura. También están incluidos animales exóticos usados en la producción de alimentos tales como caimanes, búfalo de agua y ratites (por ejemplo, emú, ñandúes o avestruces). El paciente a tratarse es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

- 45 Las expresiones "tratamiento", "de tratamiento" y "tratar", tal como se usan en el presente documento, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de prevenir, prohibir, restringir, aliviar, mejorar, ralentizar, detener, retardar o invertir la progresión o la gravedad de una enfermedad, trastorno o estado patológico, que se describe en el presente documento, incluyendo el alivio o la mitigación de síntomas o complicaciones, o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección.

- 50 "Composición" significa una composición farmacéutica y pretende incluir un producto farmacéutico que comprende el/los principio(s) activo(s) incluyendo compuesto(s) de fórmula I y el/los principio(s) inerte(s) que constituyen el vehículo. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente o mezcla de disolventes, inerte para la reacción en curso que solubiliza suficientemente los reactivos como para proporcionar un medio dentro del cual efectuar la reacción deseada.

5 La expresión "forma farmacéutica unitaria" significa unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos no humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

Algunos de las expresiones definidos anteriormente pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y tras cada aparición de este tipo cada término se definirá independientemente del otro.

10 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I tal como se describe en detalle anteriormente. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, algunos de los compuestos son particularmente interesantes y son preferidos. El listado siguiente expone varios grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada uno de los listados puede combinarse con otros listados para crear grupos adicionales de realizaciones preferidas. Otras realizaciones son,

- 15 1. en la que Q, T, D, X, e Y son carbono, sustituido con hidrógeno o sustituido con R1, R2 o R3,
2. en la que X es carbono y R1 está unido a X,
3. en la que D es carbono y R1 está unido a D,
4. en la que Y es carbono y R1 está unido a Y,
5. en la que D es carbono y R1 está unido a D y R1 se selecciona entre el grupo que consiste en -NR9SO₂R7,
- 20 -SO₂R7, -SO₂CF₃, -SO₂NR7R8, y -S(O)R7,
6. en la que R2 es halógeno,
7. en la que uno de Q, T, D, X, o Y es nitrógeno,
8. en la que Q es nitrógeno,
9. en la que T es nitrógeno,
- 25 10. en la que D es nitrógeno,
11. en la que X es nitrógeno,
12. en la que Y es nitrógeno,
13. en la que dos de Q, T, D, X, o Y son nitrógeno,
14. en la que D y Q son nitrógeno,
- 30 15. en la que T y X son nitrógeno,
16. en la que D e Y son nitrógeno,
17. en la que D y Q son nitrógeno,
18. en la que Q e Y son nitrógeno,
19. en la que R4 es halógeno,
- 35 20. en la que R4 es halógeno y R5 es halógeno,
21. en la que R6 es -alquilo (C₁-C₃), opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos,
22. en la que R6 es -CH₃,
23. donde R1 es -halógeno, -alquilo (C₁-C₇), -CN, -C(O)R10, -CO(O)Li, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₅), -
- 40 C(O)NR7R8, -OCF₃, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -NR9C(O)NR7R8, -SR7, -
- SO₂R7, -SO₂CF₃, -SO₂NR7R8, -S(O)R7, -CH₂SO₂NR10, o heteroaril-R9, y R2 y R3 son independientemente
- en cada aparición -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇), -CN, -C(O)R7, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₅), -C(O)NR7R8, -
- OCF₃, -OR7, -NR7R8, -NR9SO₂R7, -NR9C(O)R7, -NR9CO₂R7, -NR9C(O)NR7R8, -SR7, -SO₂R7, -SO₂CF₃,
- SO₂NR7R8, -S(O)R7, -CH₂SO₂NR10, o heteroaril-R9, y R4 y R5 son independientemente -H, -OH, -
- 45 halógeno, -CF₂H, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃) o -OR9, con la condición de que cuando R4 es -H, entonces R5 no es
- H; estando en cada aparición -alquilo (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; y estando en
- cada aparición -alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.

Debido a la interacción con el receptor H3 de histamina, los compuestos y composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de una amplia gama de afecciones y trastornos en los que es beneficiosa una interacción con el receptor H3 de histamina. Por lo tanto, los compuestos pueden usarse por ejemplo para prevenir, tratar y/o

50 aliviar enfermedades o estados del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, el sistema gastrointestinal y el sistema endocrino, mientras que se reduce y/o elimina uno o más de los efectos secundarios indeseados con los tratamientos actuales. Tales enfermedades o estados incluyen aquéllos que responden a la modulación de receptores H3 de histamina, tales como trastornos del sistema nervioso. Estos trastornos se denominan en el presente documento "trastornos del sistema nervioso y otros

55 trastornos asociados con el receptor H3 de histamina". "Trastornos del sistema nervioso y otros trastornos asociados con el receptor H3 de histamina" incluyen, pero sin limitación, enfermedades o estados tales como obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de atención, procesos de memoria, demencia, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de hiperactividad por déficit de atención, trastorno bipolar, déficits cognitivos, deterioro cognitivo leve, déficits cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficits de memoria, déficits de aprendizaje,

60 migraña, alteración del estado de ánimo, alteración de la atención, mareo, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, temblores o convulsiones; trastornos del sueño tales como narcolepsia; disfunción vestibular tal como enfermedad de Meniere;

dolor, abuso de drogas, desfase horario (*jet lag*), vigilia afectada, síndrome de Tourette, vértigos, y similares; así como trastornos cardiovasculares tales como infarto de miocardio agudo; cáncer tal como carcinoma cutáneo, melanoma y carcinoma medular tiroideo; trastornos respiratorios tales como asma; trastornos gastrointestinales, inflamación, y choque séptico, diabetes, diabetes de tipo II, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome del ovario poliquístico, síndrome X, y similares. Los usos de los compuestos de esta invención engloban una administración profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de fórmula I, para su uso en la inhibición del receptor H3 de histamina; para su uso en la inhibición de una respuesta celular mediada por el receptor H3 de histamina en un mamífero; para su uso en el aumento selectivo de los niveles de histamina en células o el aumento de la liberación de histamina por células; para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se produce a partir de una actividad excesiva del receptor H3 de histamina; para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso y otros trastornos asociados con el receptor H3 de histamina en un mamífero; y para su uso en el tratamiento de deficiencias en el proceso de memoria, demencia, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, temblores o convulsiones, trastornos del sueño, fatiga, déficits del estado de alerta, disfunción vestibular, migraña, mareo, obesidad y dolor.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica de fórmula I, para la preparación de un medicamento para inhibir el receptor H3 de histamina; para la preparación de un medicamento para inhibir una respuesta celular mediada por el receptor H3 de histamina en un mamífero; para la preparación de un medicamento para aumentar de manera selectiva los niveles de histamina en células, o aumentar la liberación de histamina por células; para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad que se produce a partir de una actividad excesiva del receptor H3 de histamina; para la preparación de un medicamento para tratar trastornos del sistema nervioso y otros trastornos asociados con el receptor H3 de histamina en un mamífero; y para la preparación de un medicamento para tratar deficiencias del proceso de memoria, demencia, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, temblores o convulsiones, trastornos del sueño, fatiga, déficits del estado de alerta, disfunción vestibular, migraña, mareo, obesidad y dolor.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de fórmula I para su uso en: el tratamiento de estados que resultan de H3 de histamina excesivo en un mamífero; la inhibición del receptor H3 de histamina en un mamífero; la inhibición de una respuesta celular mediada por el receptor H3 de histamina en un mamífero; el aumento selectivo de los niveles de histamina en células, o el aumento de la liberación de histamina por células en un mamífero; el tratamiento de trastornos del sistema nervioso y otros trastornos asociados con el receptor H3 de histamina en un mamífero; y el tratamiento de deficiencias del proceso de memoria, demencia, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, temblores o convulsiones, trastornos del sueño, fatiga, déficits del estado de alerta, disfunción vestibular, migraña, mareo, obesidad y dolor.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de fórmula I adaptada para su uso en la inhibición del receptor H3 de histamina; adaptada para su uso en la inhibición de respuestas celulares mediadas por el receptor H3 de histamina; adaptada para su uso en el aumento selectivo de los niveles de histamina en células, o el aumento de la liberación de histamina por células; adaptada para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso y otros trastornos asociados con el receptor H3 de histamina en un mamífero; y adaptada para su uso en la prevención para tratar deficiencias del proceso de memoria, demencia, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, trastornos de hiperactividad por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, temblores o convulsiones, trastornos del sueño, fatiga, déficits del estado de alerta, disfunción vestibular, migraña, mareo, obesidad y dolor.

Además, los compuestos de la presente invención pueden aplicarse como agentes de diagnóstico para identificar pacientes que tienen un defecto en el receptor H3 de histamina. Las realizaciones de la invención incluyen los ejemplos descritos en el presente documento, sintetizados mediante los procedimientos descritos en el presente documento y complementados mediante procedimientos en la técnica, tal como ligandos de tomografía de emisión de positrones (PET). En otra realización los compuestos intermedios son útiles para preparar los compuestos finales de la invención, o pueden tener en sí mismos actividad antagonista o agonista inverso de H3.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles una de otra. La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos diastereómeros que tienen una configuración diferente en sólo un centro quiral se denominan en el presente documento "epímeros". Las expresiones "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla a partes iguales de enantiómeros.

Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales y se pretende que cualquier enantiómero, como enantiómeros separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas racémicas de los mismos, estén incluidos dentro del alcance de la invención. Además, cuando un doble enlace o un sistema de anillo completa o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con capacidad de rotación limitada esté presente en la molécula pueden formarse diastereómeros. Se pretende que cualquier diastereómero, como diastereómeros separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas de los mismos esté incluido dentro del alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica que puedan formar los compuestos esté incluida dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto, tal como conoce un experto en la técnica, pueden existir ciertos arilos en formas tautoméricas. La invención también incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de fórmula I. Se contempla que tales variaciones están dentro del alcance de la invención.

Las expresiones “R” y “S” se usan en el presente documento tal como se usan comúnmente en química orgánica para indicar la configuración específica de un centro quiral. La expresión “R” (*rectus*) se refiere a aquella configuración de un centro quiral con una relación en el sentido de las agujas del reloj de prioridades de grupos (del mayor al segundo más bajo) cuando se observa a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. La expresión “S” (*sinister*) se refiere a aquella configuración de un centro quiral con una relación en el sentido contrario al de las agujas del reloj de prioridades de grupos (del mayor al segundo más bajo) cuando se observa a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en orden de número atómico decreciente). Una lista parcial de prioridades y una discusión de estereoquímica está contenida en “Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice”, (J.H. Fletcher, y col., eds., 1974) en las páginas 103–120.

La designación “

Los compuestos de fórmula I, cuando existen como mezcla diastereomérica, pueden separarse en pares diastereoméricos de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros así obtenido puede separarse en estereoisómeros individuales mediante medios convencionales, por ejemplo mediante el uso de un ácido ópticamente activo como agente de resolución. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de fórmula I puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida o a través de síntesis enantioselectiva.

La expresión “enriquecimiento enantiomérico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un método conveniente de expresión del enriquecimiento enantiomérico alcanzado es el concepto de exceso enantiomérico, o “ee”, que se halla usando la siguiente ecuación:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Por lo tanto, si la relación inicial de los dos enantiómeros es de 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se alcanza un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es del 40%. Sin embargo, si la relación final es de 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80%. Un ee de más del 90% es preferido, un ee de más del 95% es lo más preferido y un ee de más del 99% es lo más especialmente preferido. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por un experto común en la técnica usando técnicas y procedimientos convencionales, tales como cromatografía de gases o cromatografía de líquida de alta resolución con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, eluyente y condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico se encuentra bien dentro del conocimiento de un experto común en la técnica. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de compuestos de fórmula I pueden prepararse por un experto común en la técnica utilizando técnicas y procesos bien conocidos, tales como los dados a conocer por J. Jacques, y col., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions”, John Wiley y Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel y S.H. Wilen”, *Stereochemistry of Organic Compounds*, (Wiley–Interscience 1994), y solicitud de patente europea n.º EP–A–838448, publicada el 29 de abril de 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

En general, la expresión “farmacéutico” cuando se usa como adjetivo significa sustancialmente no tóxico para organismos vivos. Por ejemplo, la expresión “sal farmacéutica”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de fórmula I que son sustancialmente no tóxicas para organismos vivos. Véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., “Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Tales sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metal farmacéuticamente aceptables,

5 sales de amonio y sales de amonio alquilado. También se pretenden como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables cualquier hidrato que puedan formar los presentes compuestos. Además, las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales de aminoácido básico tales como lisina, arginina y ornitina. Las sales farmacéuticas típicas incluyen las sales preparadas por reacción de los compuestos de fórmula I con un ácido o base inorgánico u orgánico. Tales sales se conocen como sales de adición de ácido o sales de adición de base respectivamente. Estas sales farmacéuticas han potenciado frecuentemente las características de solubilidad en comparación con el compuesto a partir del cual se derivan, y por tanto con frecuencia son más sensibles a su formulación como líquidos o emulsiones.

10 La expresión "sal de adición de ácido" se refiere a una sal de un compuesto de fórmula I preparada mediante reacción de un compuesto de fórmula I con un ácido mineral u orgánico. Para ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticas véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Puesto que los compuestos de esta invención pueden ser de naturaleza básica, reaccionan en consecuencia con cualquiera de varios ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticas.

15 Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis de compuestos. De forma alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado, y aislarse la sal mediante evaporación del disolvente o separando de otro modo la sal y el disolvente.

20 Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico y ácido acético. Las sales de adición de ácido farmacéuticas preferidas son las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico. Por lo tanto, ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables son el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato y mandelato.

30 El experto apreciará que algunos compuestos de fórmula I pueden ser de naturaleza ácida y que, por consiguiente, reaccionan con cualquiera de varias bases inorgánicas y orgánicas para formar sales de adición de base farmacéuticas. La expresión "sal de adición de base" se refiere a una sal de un compuesto de fórmula I preparada mediante reacción de un compuesto de fórmula I con una base mineral u orgánica. Para ejemplos de sales de adición de base farmacéuticas véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 35 66:1, 1977. Las bases comúnmente empleadas para formar sales de adición de base farmacéuticas son bases inorgánicas, tales como amonio o hidróxidos metal alcalino o alcalinotérreo, carbonatos y bicarbonatos. Tales bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen por tanto hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio y carbonato de calcio. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticas son las sales de amonio, litio, potasio, sodio, calcio, magnesio, metilamino, dietilamino, etilendiamino, ciclohexilamino y etanolamino de un compuesto de fórmula I. Las formas de sal de potasio y de sodio son particularmente preferidas. La presente invención también contempla sales de adición de base farmacéuticas de compuestos de fórmula I.

45 Las sales farmacéuticas de la invención se forman típicamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con una cantidad equimolar o en exceso de ácido o de base. Los reactivos se combinan generalmente en un disolvente común tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol y benceno para sales de adición de ácido, o agua, un alcohol o un disolvente clorado tal como diclorometano para sales de adición de base. Las sales precipitan normalmente en disolución en el plazo de aproximadamente una hora a aproximadamente diez días y pueden aislarse mediante filtración u otros procedimientos convencionales.

50 Todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se contemplan en el alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular. También se contempla que tales solvatos también están del alcance de la presente invención.

55 La invención también incluye profármacos de los presentes compuestos, que con la administración experimentan conversión química mediante procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los presentes compuestos, que pueden convertirse fácilmente *in vivo* en un compuesto de la presente invención. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse por un experto común en la técnica siguiendo una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas expuestos a continuación. El

orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto particular que va a sintetizarse, el compuesto de partida, y la responsabilidad relativa de los restos sustituidos. Los reactivos o materiales de partida se encuentran fácilmente disponibles para un experto en la técnica, y en la medida en que no se encuentren comercialmente disponibles, se sintetizan fácilmente por un experto común en la técnica siguiendo procedimientos convencionales comúnmente empleados en la técnica, junto con los diversos procedimientos y esquemas expuestos a continuación.

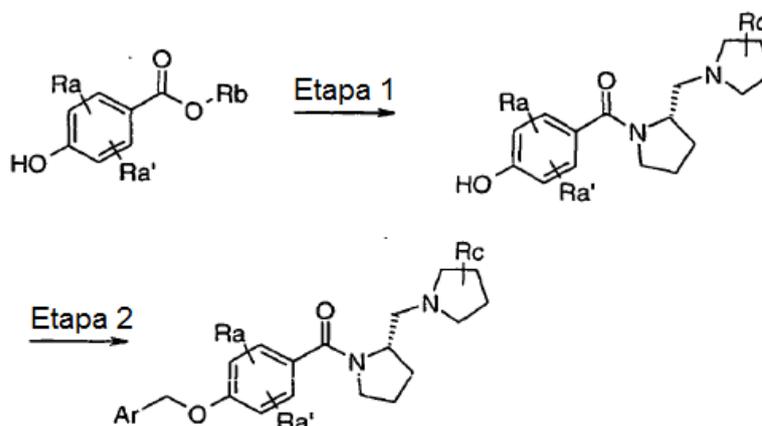
Los siguientes Esquemas, Procedimientos, Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para aclarar mejor la práctica de la presente invención.

Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención.

Las expresiones y abreviaturas usadas en las presentes Preparaciones y Ejemplos tienen su significado normal a menos que se designe lo contrario. Por ejemplo, tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen el significado indicado: "eq." se refiere a equivalentes; "N" se refiere a normal o formalidad, "M" se refiere a molar o molaridad, "g" se refiere a gramo o gramos, "mg" se refiere a miligramos; "l" se refiere a litros; "ml" se refiere a mililitros; "μl" se refiere a microlitros; "mol" se refiere a moles; "mmol" se refiere a milimoles; "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada; "min" se refiere a minutos; "h" o "hr" se refiere a horas; "°C" se refiere a grados Celsius; "CCF" se refiere a cromatografía de capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; "R_t" se refiere a factor de retención; "R_t" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere partes por millón a campo bajo con respecto tetrametilsilano; "EM" se refiere a espectrometría de masas, la masa observada indica (M+ 1) a menos que se indique otra cosa. "EM(FD)" se refiere a espectrometría de masas por desorción de campo, "EM(IS)" se refiere a espectrometría de masas por nebulización iónica, "EM(FIA)" se refiere a espectrometría de masas por análisis de inyección de flujo, "EM(FAB)" se refiere a espectrometría de masas por bombardeo con átomos rápidos, "EM(EI)" se refiere a espectrometría de masas por impacto electrónico, "EM(ES)" se refiere a espectrometría de masas por electropulverización, "UV" se refiere a espectrometría de ultravioleta, "RMN de ¹H" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones. Además, "IR" se refiere a espectrometría de infrarrojos, y los máximos de absorción enumerados para los espectros IR son sólo aquellos de interés y no todos los máximos observados. "RT" se refiere a temperatura ambiente.

Preparaciones generales:

ESQUEMA A



En el esquema A, R_a y R_{a'} son cada uno independientemente pero sin limitarse a F, Cl, CF₃, alquilo y pueden incluir compuestos disustituidos; R_b es H, o las sales de ácidos carboxílicos correspondientes; R_c puede ser pero sin limitarse a alquilo, amino, hidroxilo, y Ar es cualquier anillo aromático o heteroaromático mono, di o trisustituido sin limitarse a fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina. En el esquema A, etapa 1, ácidos arilcarboxílicos o la sal de litio, sodio o potasio del ácido en la que R_b puede ser H, Li, Na o K se convierten en las amidas correspondientes usando varios de diferentes procedimientos conocidos en la bibliografía. Algunos de estos procedimientos pueden encontrarse descritos en una revisión de reactivos de acoplamiento en la síntesis de péptidos por Klausner & Bodansky, Synthesis, 1972, 9, 453–463.

Por ejemplo, ácido 4-hidroxibenzoico o la correspondiente sal de litio o de sodio se suspende en un disolvente orgánico adecuado tal como diclorometano, DMF o mezclas de los mismos. Un agente de acoplamiento de amida adecuado, es decir EDC, DCC, TBTU, etc., se añade seguido de HOBt, HATU, etc., a temperatura ambiente. Diisopropiletil-amina y amina adecuada en este caso, (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina se añaden a la mezcla.

La mezcla se agita a temperatura ambiente durante un periodo de 8–48 horas. La reacción se interrumpe mediante la adición de agua. La mezcla resultante puede extraerse, concentrarse y purificarse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.

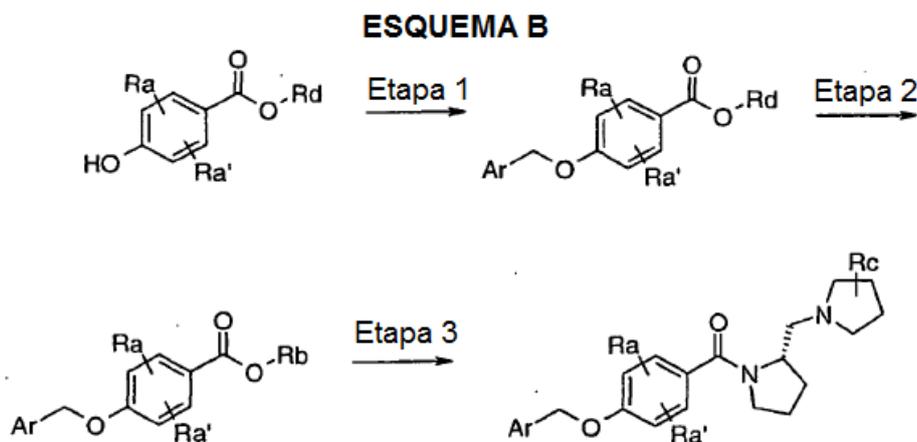
- 5 Como alternativa el cloruro de ácido correspondiente puede formarse a partir del ácido o la sal correspondiente de mismo usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y unas gotas de DMF, y tratarse con una amina adecuada para dar la amina deseada.

- 10 En el esquema A, etapa 2, los fenoles se convierten en los bencil éteres mediante alquilación con bromuros, cloruros, yoduros, mesilatos, tosilato etc. de alquilo con una base adecuada tal como Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , o trietilamina etc. en un disolvente adecuado tal como DMF, acetona, THF o CH_2Cl_2 . La alquilación puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o con calentamiento.

Por ejemplo, (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona en la que Ra , $\text{Ra}' = \text{H}$ y Cs_2CO_3 se suspenden en DMF y se añade bromhidrato de 3-(bromometil)piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24–48 h. Después de un tratamiento acuoso, el material en bruto puede purificarse mediante técnicas bien conocidas.

- 15 Como alternativa el bencil éter puede formarse mediante una reacción de Mitsunobu o reacción relacionada usando un alcohol alquílico y un agente de acoplamiento tal como DEAD, DIAD, etc., con trifetilfosfina en un disolvente adecuado tal como THF o CH_2Cl_2 . La reacción se interrumpe con agua, y la mezcla resultante puede extraerse, concentrarse y purificarse de acuerdo con las técnicas bien conocidas en la técnica.

- 20 Por ejemplo, DEAD se añade a una mezcla de (4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, pirazin-2-il-metanol y trifetilfosfina, en un disolvente adecuado tal como THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante puede extraerse, concentrarse y purificarse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica.



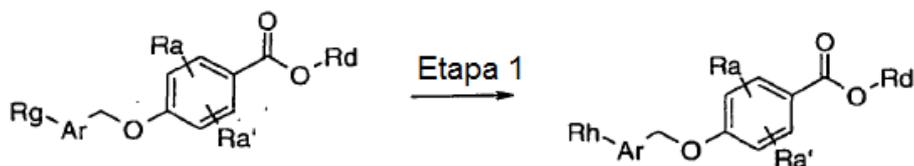
- 25 En el esquema B, Ra , Ra' , R_b , R_c y Ar son tal como se han definido anteriormente. R_d puede ser Me, Et, Bz o ésteres butílicos. En el esquema B (etapa 1), los ésteres de ácido carboxílico se alquilan mediante los métodos descritos en el esquema A (etapa 2).

Por ejemplo, 4-hidroxibenzoato de metilo, bromuro de 4-(trifluorometil)benzilo, y K_2CO_3 en acetona se calienta a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El disolvente se elimina para proporcionar el bencil éter que puede purificarse mediante técnicas bien conocidas o en algunos casos se usa sin purificación.

- 30 En el esquema B, etapa 2, los ésteres resultantes (en los que $\text{R}_e = \text{Me}$, Et, Bz etc.), pueden saponificarse usando condiciones estándar para producir los ácidos carboxílicos correspondientes o la sal de litio, sodio o potasio del ácido en la que R_b puede ser H, Li, Na o K. Por ejemplo, a una mezcla de éster metílico del ácido 4-(4-trifluorometilsulfanil-benciloxi)-benzoico en dioxano se le añade una disolución de hidróxido de litio monohidratado en H_2O . La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24–48 h. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar la sal de litio en bruto que se usa sin purificación adicional.
- 35

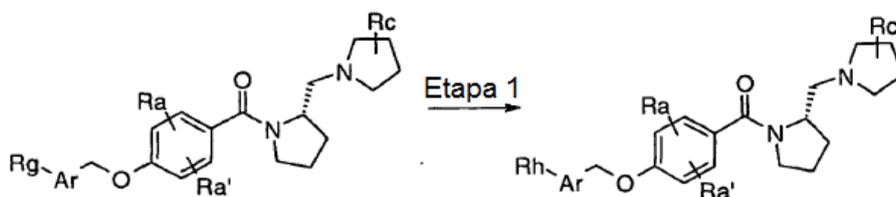
En el esquema B, etapa 3 los ácidos o las correspondientes sales de litio, sodio o potasio (en las que $\text{R}_b = \text{H}$, Li, Na, K se convierten en las pirrolidinilmetilpirrolidin-amidas mediante los métodos descritos en el esquema A (etapa 1).

ESQUEMA C



- 5 En el esquema C, R_a , $R_{a'}$, R_c y R_d son tal como se han definido anteriormente. R_g es cualquier grupo funcional que pueda modificarse adicionalmente para dar R_h a través de alquilación, acilación, oxidación, reducción, sulfonación, saponificación etc. Por ejemplo, éster metílico del ácido 4-(4-trifluorometilsulfanil-benciloxi)-benzoico en CH_2Cl_2 se añade ácido 3-cloroperoxibenzoico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M, y la mezcla se extrae, se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica. Los ésteres pueden convertirse en las pirrolidinilmetilpirrolidin-amidas mediante los métodos descritos en el esquema B (etapa 2 y etapa 3).

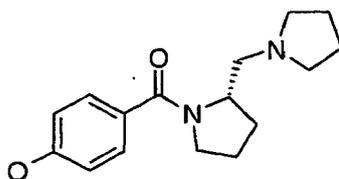
ESQUEMA D



- 10 En el esquema D, R_a , $R_{a'}$, R_c , R_g y R_h son tal como se han definido anteriormente. Por ejemplo, éster metílico del ácido [4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzoico se saponifica tal como se describe en el esquema B (etapa 2) y se convierte en la amida cíclica correspondiente tal como se describe mediante el esquema A (etapa 1).

Preparación de producto intermedio 1

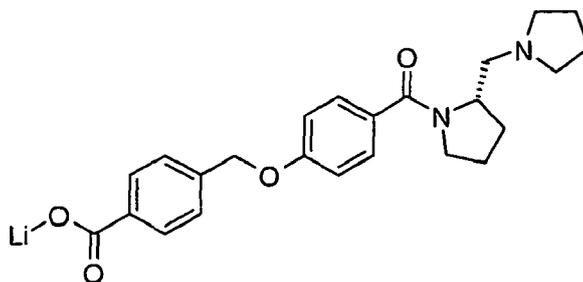
- 15 **(4-Hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**



- 20 **Procedimiento A:** ácido 4-hidroxi-benzoico (13,5 g, 97,9 mmol) se suspende en diclorometano (400 ml). EDC (20,0 g, 104,3 mmol) y HOBT (14,1 g, 104,3 mmol) se añaden a temperatura ambiente en ese orden. DIEA (28,4 ml, 163 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (10,0 g, 65,2 mmol) se añaden a la mezcla. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Agua y acetato de etilo se añade a la mezcla. El producto es soluble en agua necesitando varios lavados orgánicos. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: 100% de CH_2Cl_2 al 10% de NH_3 2 M en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar el producto deseado (52%). EM(ES+): 275; RMN de ^1H (CDCl_3): 7,29 (m a, 2H), 6,76 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,90 (m a, 1H), 2,70 (m a, 4H), 2,04 (m a, 1H), 1,95 (m a, 2H), 1,67 (m a, 6H).

Preparación de producto intermedio 2

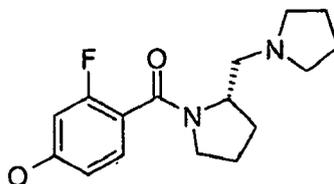
Sal de litio del ácido 4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzoico



5 A una mezcla de éster metílico del ácido [4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzoico (1,14 g, 2,7 mmol) en dioxano (20 ml) se añade una disolución de LiOH (78 mg, 3,26 mmol) en H₂O (10 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar la sal de litio en bruto que se usó sin purificación adicional.

Preparación de producto intermedio 3

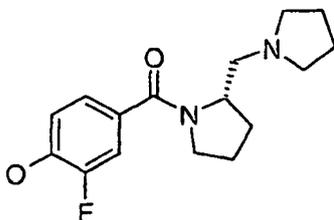
(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento A a partir de ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico [CAS 65145-13-3]. EM (ES+) 293,1

Preparación de producto intermedio 4

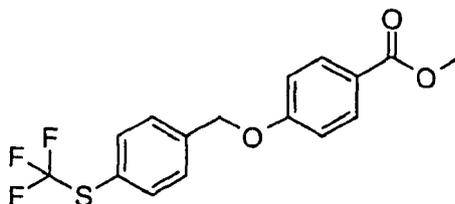
(3-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-(2-(S)pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il) metanona



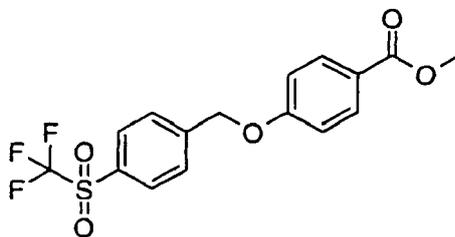
15 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento A a partir de ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico [CAS 350-29-8]. EM (ES+) 293,1

Preparación de producto intermedio 5

Éster metílico del ácido 4-(4-trifluorometilsulfanil-benciloxi)-benzoico



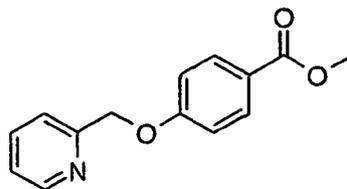
20 **Procedimiento E:** Una mezcla de 4-hidroxibenzoato de metilo (2,0 g, 13,1 mmol), bromuro de 4-(trifluorometilitio)bencilo (4,6 g, 17 mmol) y K₂CO₃ (4,5 g, 32,8 mmol) en acetona (70 ml) se calienta a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El disolvente se elimina para proporcionar el material en bruto que se usa sin purificación adicional.

Preparación de producto intermedio 6**Éster metílico del ácido 4-(4-trifluorometanosulfonyl-benciloxi)-benzoico**

- 5 A una mezcla de éster metílico del ácido 4-(4-trifluorometilsulfanil-benciloxi)-benzoico (1,43 g, 4,2 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añade ácido 3-cloroperoxibenzoico (5,07 g, 29,4 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 M se añade, y la mezcla se extrae con EtOAc (3 x). La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se concentra para proporcionar 1,53 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se usa sin purificación adicional.

Preparación de producto intermedio 7

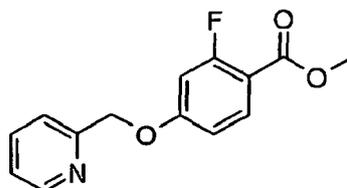
- 10 **Éster metílico del ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)-benzoico**



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento E a partir de 4-hidroxibenzoato de metilo y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina.

Preparación de producto intermedio 8

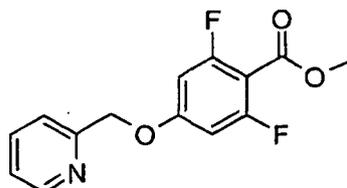
- 15 **Éster metílico del ácido 2-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-benzoico**



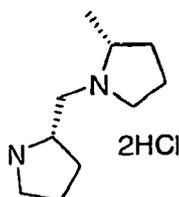
El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento E a partir de éster metílico del ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina. EM (ES+) 262

Preparación de producto intermedio 9

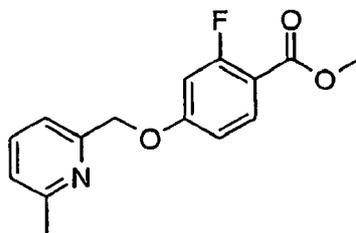
- 20 **Éster metílico del ácido 2,6-difluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-benzoico**



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento E a partir de éster metílico del ácido 2,6-difluoro-4-hidroxibenzoico y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina. EM (ES+) 280

Preparación de producto intermedio 10**Sal de diclorhidrato de 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidona**

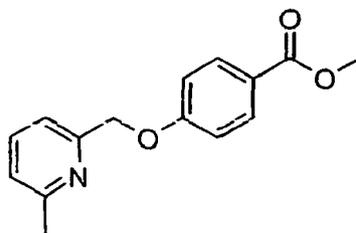
- 5 (S)-(-)-1-(terc-Butoxicarbonil)-2-pirrolidinametanol (10,47 g, 52 mmol) se disuelve en 50 ml de diclorometano. Trietilamina (8,7 ml, 62 mmol) se añade, seguido de adición lenta gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (4,4 ml, 57,2 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lava con HCl 0,1 N y bicarbonato de sodio saturado, se seca (Na₂SO₄), y se concentra a vacío para dar el mesilato correspondiente. EM (ES+) 224 (-t-butilo), 180 (-Boc)
- 10 El mesilato en bruto se disuelve en THF (50 ml), y trietilamina (22 ml, 156 mmol) se añade seguido de sal de clorhidrato de R-metilpirrolidina (CAS 135324-85-5, 9,49 g, 78 mmol), y la mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción bruta se reparte entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lava con bicarbonato de sodio saturado, se seca (Na₂SO₄), y se concentra a vacío para dar la amina en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1-10% en CH₂Cl₂) proporciona la amina deseada. EM (ES+) 269,2
- 15 La amina protegida con Boc se disuelve en 5 ml de HCl 1 M en AcOH y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,95 g). EM (ES+) 169,2

Preparación de producto intermedio 11**Éster metílico del ácido 2-fluoro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-benzoico**

- 20 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento E excepto porque se añade también KI (1,3 eq.) con respecto al éster metílico del ácido 2-fluoro-4-hidroxi-benzoico [197507-22-5] y clorhidrato de 2-(clorometil)-6-metil-piridina [CAS 3099-29-4]. EM (ES+) 276,2

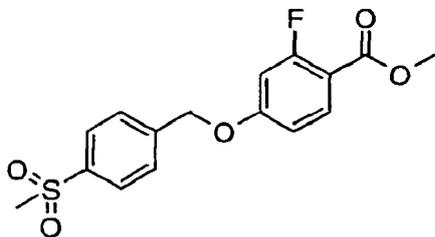
Preparación de producto intermedio 12

- 25 **Éster metílico del ácido 4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-benzoico**

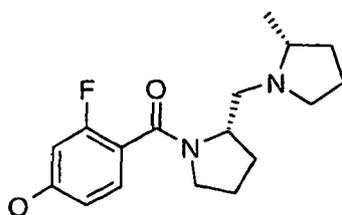


El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento E excepto porque se añade también KI (1,3 eq.) con respecto al éster metílico del ácido 4-hidroxi-benzoico y clorhidrato de 2-(clorometil)-6-metil-piridina [CAS 3099-29-4]. EM (ES+) 258,2

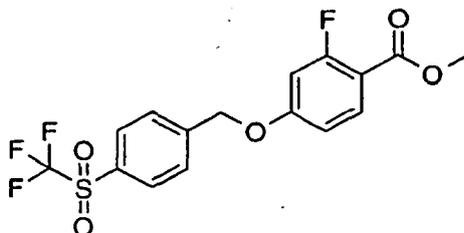
30

Preparación de producto intermedio 13**Éster metílico del ácido 2-fluoro-4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-benzoico**

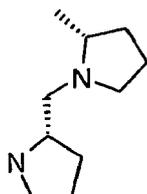
- 5 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento E excepto porque se añade también KI (1,0 eq.) con respecto al éster metílico del ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico [CAS 197507-22-5] y cloruro de 4-metilsulfonilbencilo. RMN de ^1H (DMSO) 8,0 (d, 2 H), 7,9 (t, 1 H), 7,7 (d, 2 H), 7,1 (dd, 1 H), 7,0 (dd, 1 H), 5,4 (s, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,3 (s, 3 H)

Preparación de producto intermedio 14**(2-Fluoro-4-hidroxi-fenil)-[2-(S)(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona**

- 10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento A a partir de ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (ES+) 307,3

Preparación de producto intermedio 15**Éster metílico del ácido 2-fluoro-4-(4-trifluorometanosulfonil-benciloxi)-benzoico**

- 15 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento E y la preparación de producto intermedio 6 a partir de éster metílico del ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico [CAS 197507-22-5] y bromuro 4-(trifluorometiltilio)bencilo. EM (ES+) 393,2

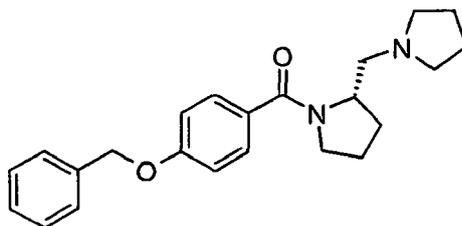
Preparación de producto intermedio 16**2-(R)-Metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina**

- 25 (S)-BOC-prolina (CAS 15761-39-4) y clorhidrato de 2-(R)-metil-pirrolidina (CAS 135324-85-5) se acoplan de una manera sustancialmente análoga al procedimiento A en diclorometano para dar éster terc-butilico del ácido 2(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-1-carboxílico. El material se desprotege mediante agitación en diclorometano a 5-10 °C mientras que se añade ácido trifluoroacético (10 eq.) y después se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentra la reacción, se disuelve en H₂O, se ajusta el pH a 8-9 con K₂CO₃, y se

5 extrae varias veces con CH₂Cl₂. Los extractos se combinan, se secan (Na₂SO₄) y se concentra a vacío para dar (2(R)-metil-pirrolidin-1-il)-pirrolidin-2-il-metanona. Una disolución de hidruro de aluminio y litio 1 M/ THF (3 eq.) se diluye con un volumen igual de THF y se agita bajo N₂ a medida que se añade gota a gota una disolución de THF de (2(R)-metil-pirrolidin-1-il)-pirrolidin-2-il-metanona, permitiendo que la reacción sea levemente exotérmica. La mezcla de reacción se agita a 40 °C durante 45 minutos, entonces a temperatura ambiente 18 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se interrumpe la reacción con H₂O (3 eq.), NaOH 4 N (3 eq.), entonces H₂O (9 eq.) mientras que se mantiene temperatura de la reacción por debajo de 15 °C. La mezcla se agita durante una noche, se filtra y el precipitado se lava tres veces con THF. El filtrado y los lavados se combinan y se concentran para dar 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (ES+) 169,3 (M+ H)⁺ El compuesto del título se usa como tal o se purifica mediante cromatografía SCX o destilación.

Ejemplo 1

(4-Benciloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



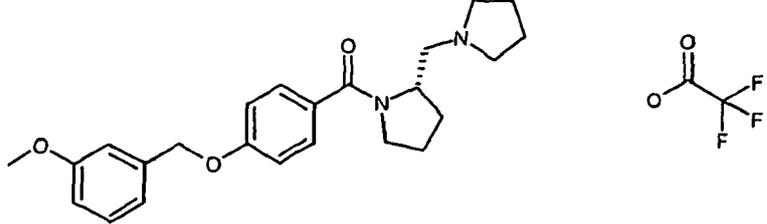
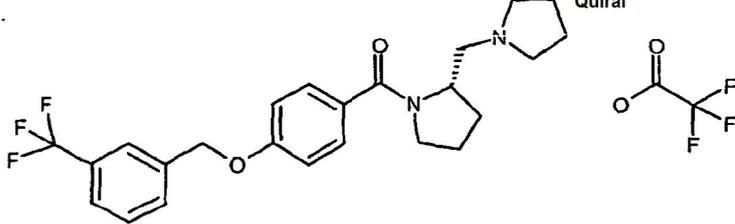
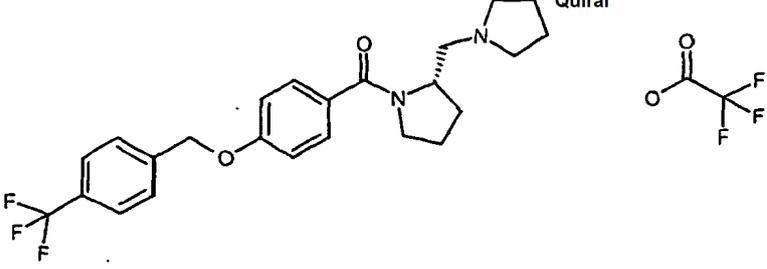
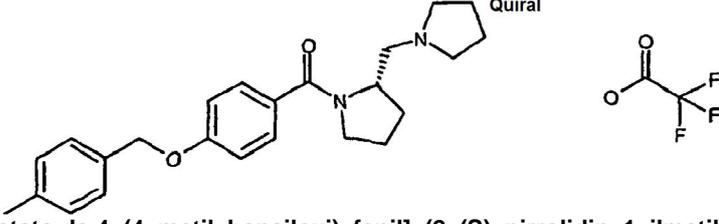
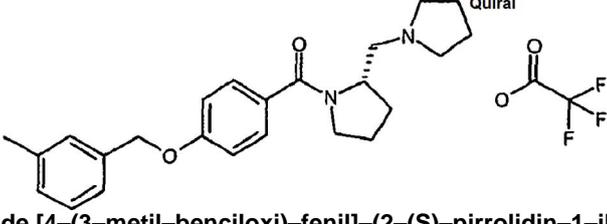
15 A una suspensión de ácido 4-benciloxibenzoico (116 mg, 0,51 mmol) y PS-carbodiimida (500 mg, 0,66 mmol), 1,32 mmol/g) en 5% DMF en CH₂Cl₂ (5 ml) se añade (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (80 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se filtra, y la resina se lava con CH₂Cl₂. El filtrado se concentra y se aplica a cromatografía en columna de gel de sílice (en CH₂Cl₂ seguido de NH₃ 2 M al 5% en MeOH / CH₂Cl₂) para dar el producto. 62,7 mg (34%): Masa observada: 365 (M+1).

20 **Procedimiento B:** Una mezcla de (4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona (100 mg, 0,36 mmol), Cs₂CO₃ (0,24 g, 0,73 mmol) y el bromuro de alquilo apropiado (0,43 mmol) en DMF (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte con EtOAc y H₂O. La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar el producto deseado en forma de una sal de trifluoroacetato.

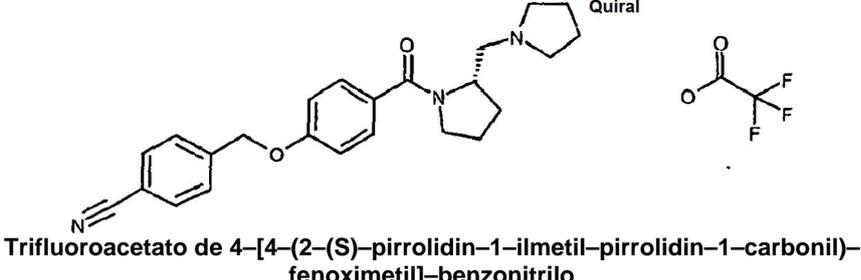
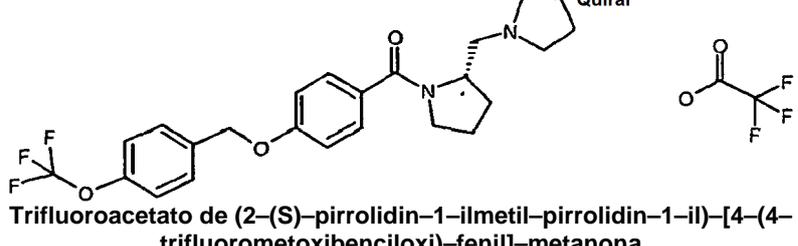
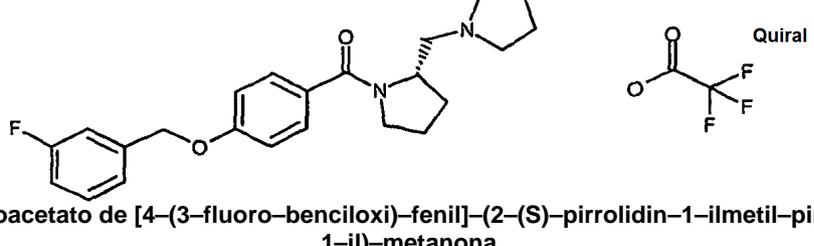
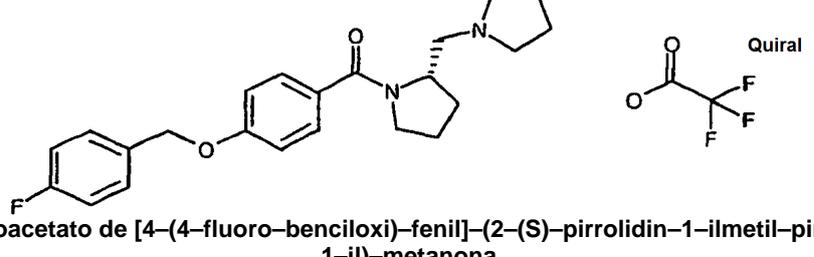
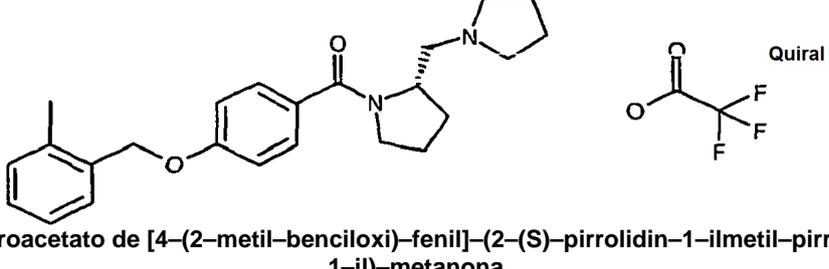
25 Los siguientes ejemplos se preparan de una manera sustancialmente análoga al procedimiento B partiendo de los materiales apropiados;

Ejemplo	Estructura	EM(ES+)
2	<p>Trifluoroacetato de 3-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzonitrilo</p>	390,3
3	<p>Trifluoroacetato de (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(3-trifluorometoxibenciloxi)-fenil]-metanona</p>	449,3

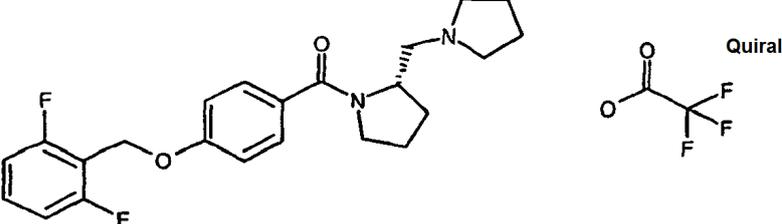
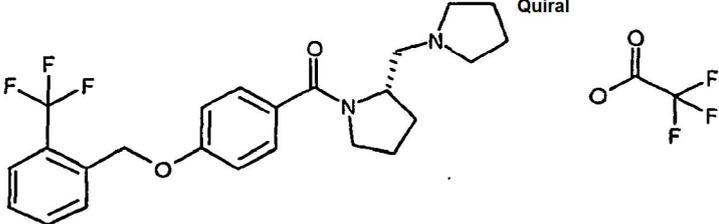
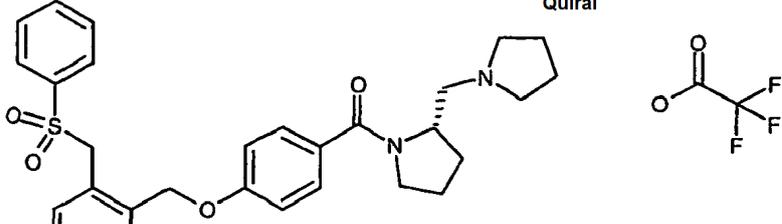
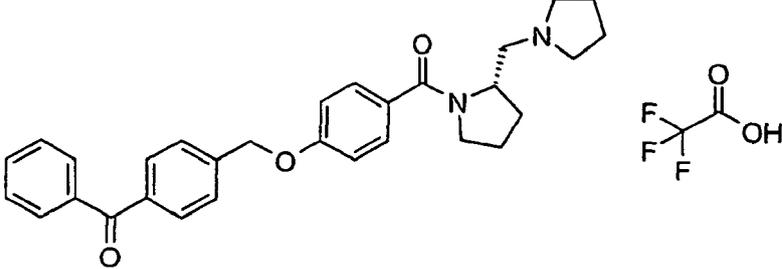
(continuación)

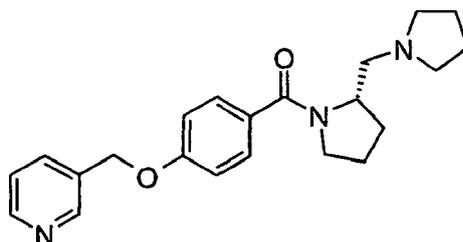
Ejemplo	Estructura	EM(ES+)
4	 <p data-bbox="367 593 1260 649">Trifluoroacetato de [4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona</p>	395,3
5	 <p data-bbox="422 896 1204 952">Trifluoroacetato de (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(3-trifluorometilbenciloxi)-fenil]-metanona</p>	433,4
6	 <p data-bbox="359 1243 1268 1299">(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)-fenil]-metanona</p>	433,4
7	 <p data-bbox="319 1545 1308 1590">Trifluoroacetato de 4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona</p>	379,4
8	 <p data-bbox="319 1825 1308 1881">Trifluoroacetato de [4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona</p>	379,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM(ES+)
9	 <p>Trifluoroacetato de 4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoxy]benzonitrilo</p>	390,4
10	 <p>Trifluoroacetato de (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(4-trifluorometoxibenciloxi)-fenil]-metanona</p>	449,4
11	 <p>Trifluoroacetato de [4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona</p>	383,4
12	 <p>Trifluoroacetato de [4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona</p>	383,4
13	 <p>Trifluoroacetato de [4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona</p>	379,4

(continuación)

Ejemplo	Estructura	EM(ES+)
14	 <p data-bbox="347 593 1278 658">Trifluoroacetato de [4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona</p>	401,4
15	 <p data-bbox="422 896 1204 958">Trifluoroacetato de (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(2-trifluorometilbenciloxi)-fenil]-metanona</p>	433,4
16	 <p data-bbox="327 1243 1300 1305">Trifluoroacetato de [4-(2-bencenosulfonilmetil-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il)-metanona</p>	519,4
17	 <p data-bbox="327 1579 1300 1619">[4-(4-Benzoil-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona</p>	469,2

Ejemplo 18**[4-(Piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

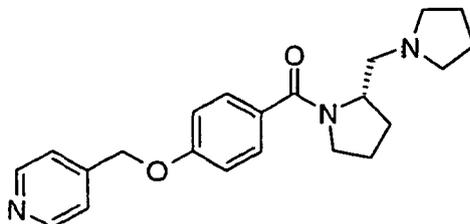
5

El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento B usando (4-hidroxi-

fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y bromhidrato de 3-(bromometil)piridina. EM (ES+) 366,2

Ejemplo 19

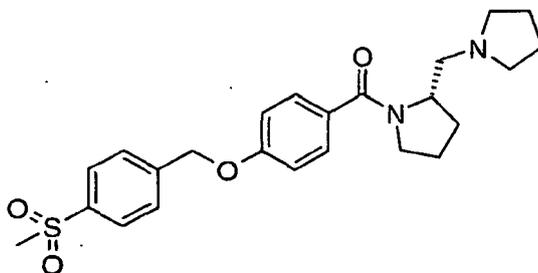
[4-(Piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



- 5 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento B usando (4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y bromhidrato de 4-(bromometil)piridina. EM (ES+) 366,2

Ejemplo 20

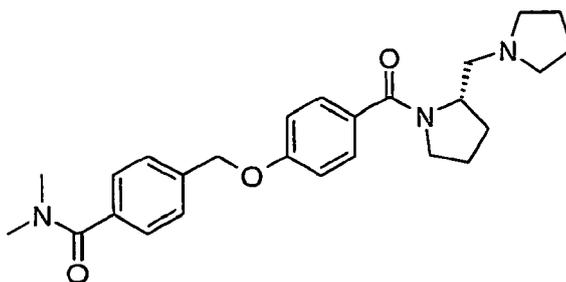
[4-(4-Metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



- 10 **Procedimiento C:** Una mezcla de (4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona (1,23 g, 4,5 mmol), Cs₂CO₃ (2,2 g, 6,8 mmol), KI (0,75 g, 4,5 mmol) y cloruro de 4-metilsulfonilbencilo (1,0 g, 5,1 mmol) en DMF (15 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice. EM (ES+) 443,2

15 Ejemplo 21

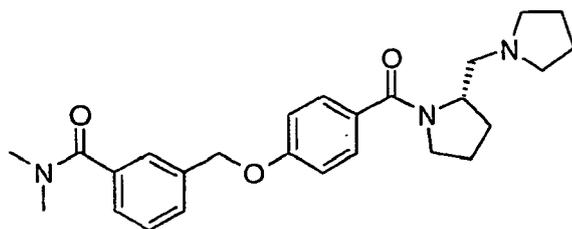
N,N-Dimetil-4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzamida



- 20 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C usando (4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y 4-clorometil-N,N-dimetil-benzamida [CAS 121083-51-0]. EM (ES+) 436,3

Ejemplo 22

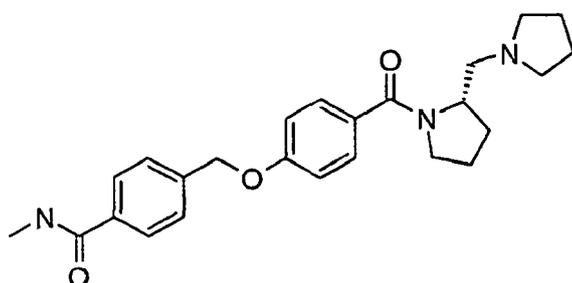
N,N-Dimetil-3-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzamida



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C usando (4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y 3-clorometil-N,N-dimetil-benzamida [CAS 442910-26-1]. EM (ES+) 436,3

5 Ejemplo 23

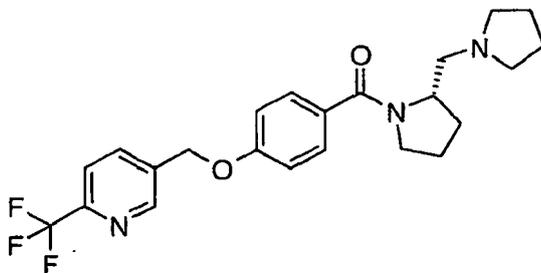
N-Metil-4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzamida



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C usando (4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y 4-clorometil-N-metil-benzamida [CAS 220875-88-7]. EM (ES+) 422,2

10 Ejemplo 24

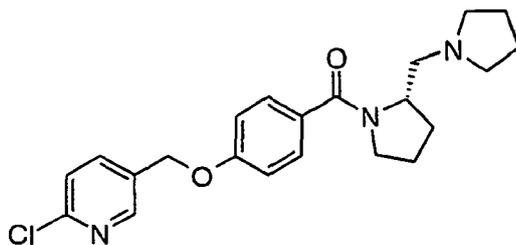
(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-metanona



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C usando (4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y 3-(clorometil)-6-(trifluorometil)piridina. EM (ES+) 434,2

15 Ejemplo 25

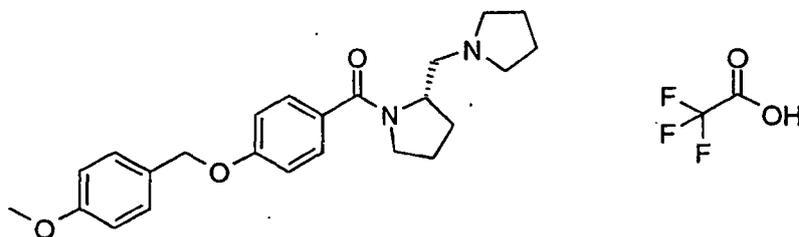
[4-(6-Cloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C usando (4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y 2-cloro-5-(clorometil)piridina [CAS 70258-18-3]. EM (ES+) 400,2

Ejemplo 26

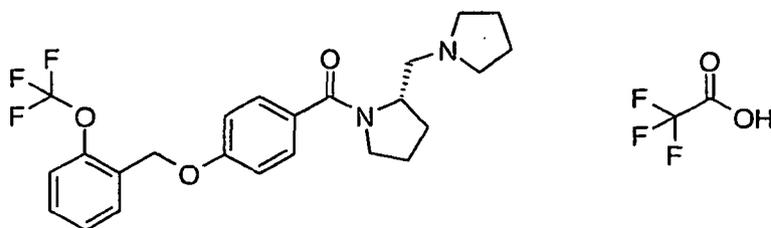
Trifluoroacetato de [4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



5 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C usando (4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y cloruro de 4-metoxibencilo excepto porque se usa cromatografía de fase inversa para la purificación. EM (ES+) 395,2

Ejemplo 27

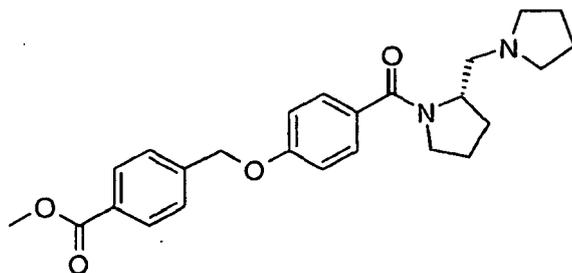
Trifluoroacetato de (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(2-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-metanona



10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C usando (4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y (1-clorometil)-2-trifluorometoxibenceno excepto porque se usa cromatografía de fase inversa para la purificación. EM (ES+) 449,2

Ejemplo 28

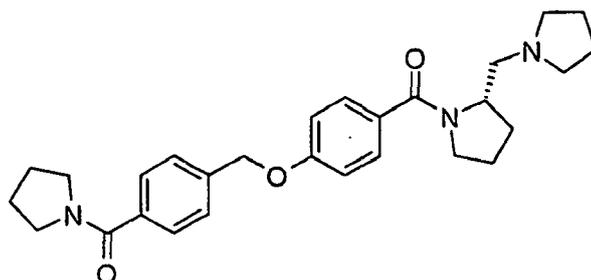
15 **Éster metílico del ácido 4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzoico**



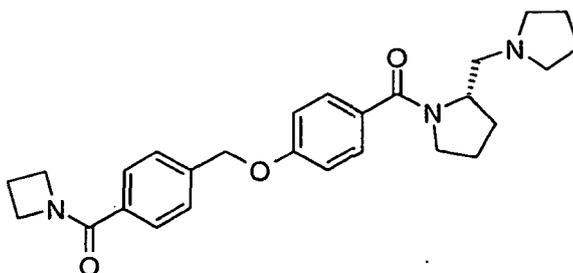
El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento B usando (4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y 4-(bromometil)benzoato de metilo. EM (ES+) 423,3

Ejemplo 29

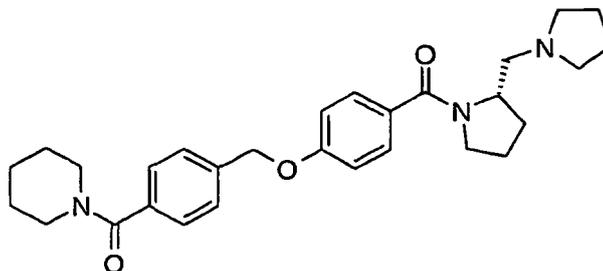
20 **[4-[4-(Pirrolidin-1-carbonil)-benciloxi]-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**



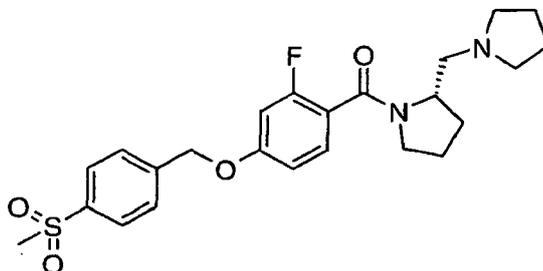
- 5 **Procedimiento D:** A una mezcla de sal de litio del ácido 4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzoico (0,2 g, 0,48 mmol) en diclorometano (5 ml) se añade EDC (0,11 g, 0,58 mmol) y HOBt (78 mg, 0,58 mmol). DIEA (0,37 ml, 0,96 mmol) y pirrolidina (34 μ l, 0,41 mmol) se añaden a la mezcla. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x), y la fase orgánica combinada se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice. EM (ES+) 462,3

Ejemplo 30**[4-[4-(Azetidín-1-carbonil)-benciloxi]-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

- 10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento D a partir de sal de litio del ácido 4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzoico y azetidina. EM (ES+) 448,2

Ejemplo 31**[4-[4-(Piperidín-1-carbonil)-benciloxi]-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

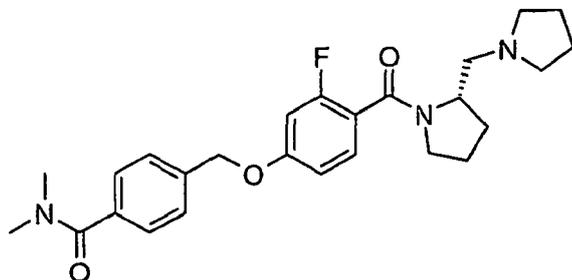
- 15 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento D a partir de sal de litio del ácido 4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzoico y piperidina. EM (ES+) 476,2

Ejemplo 32**[2-Fluoro-4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

- 20 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C a partir de (2-fluoro-4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y cloruro de 4-metilsulfonilbencilo. EM (ES+) 461,2

Ejemplo 33

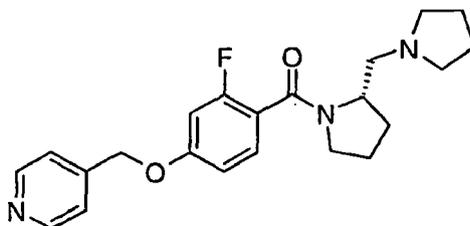
4-[3-Fluoro-4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-N,N-dimetil-benzamida



5 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C usando (2-fluoro-4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y 4-clorometil-N,N-dimetil-benzamida [CAS 121083-51-0]. EM (ES+) 454,2

Ejemplo 34

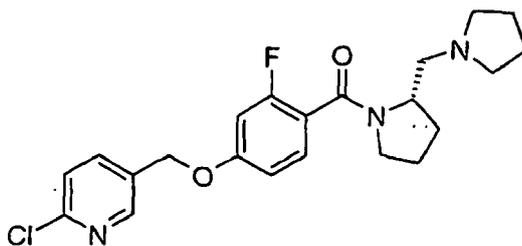
[2-Fluoro-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento B usando (2-fluoro-4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y bromhidrato de 4-(bromometil)piridina. EM (ES+) 384,2

Ejemplo 35

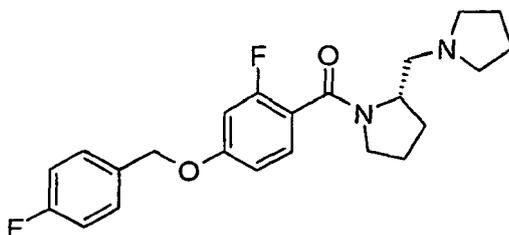
[4-(6-Cloro-piridin-3-ilmetoxi)-2-fluoro-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



15 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C usando (2-fluoro-4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y 2-cloro-5-(clorometil)piridina [CAS 70258-18-3]. EM (ES+) 418,3

Ejemplo 36

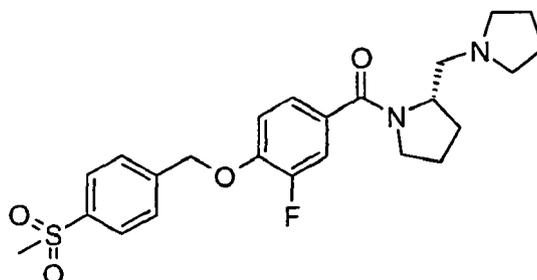
20 **[2-Fluoro-4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento B usando (2-fluoro-4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona y bromuro de 4-fluorobencilo. EM (ES+) 401,2

Ejemplo 37

[3-Fluoro-4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

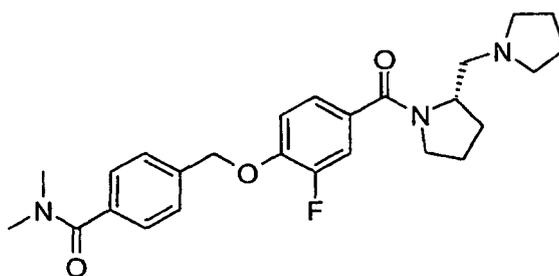


5

El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C a partir de (3-fluoro-4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)metanona y cloruro de 4-metilsulfonilbencilo. EM (ES+) 461,2

Ejemplo 38

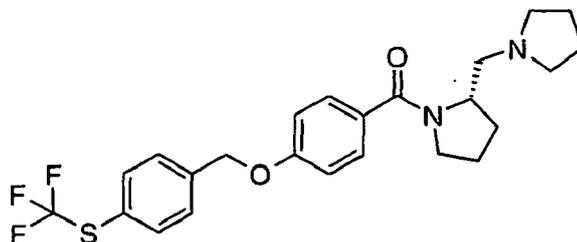
4-[2-Fluoro-4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-N,N-dimetil-benzamida



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento C a partir de (3-fluoro-4-hidroxifenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)metanona y 4-clorometil-N,N-dimetil-benzamida [CAS 121083-51-0]. EM (ES+) 454,2

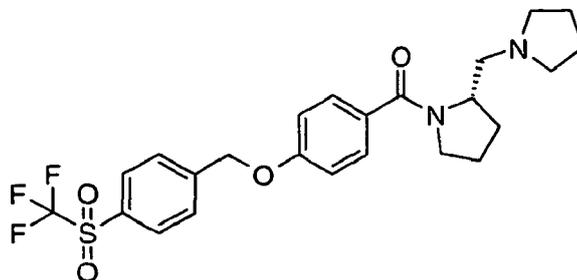
Ejemplo 39

(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(4-trifluorometilsulfanilbenciloxi)-fenil]-metanona

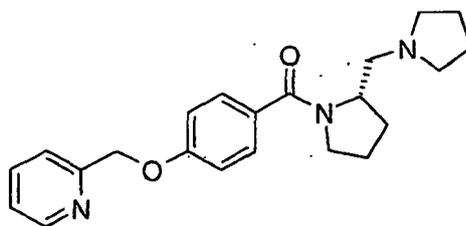


Procedimiento F: A una mezcla de éster metílico del ácido 4-(4-trifluorometilsulfanil-benciloxi)-benzoico (0,33 g, 0,96 mmol) en dioxano (10 ml) se añade una disolución de hidróxido de litio monohidratado (48 mg, 1,15 mmol) en H₂O (5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La reacción no es completa de modo que se añade hidróxido de litio monohidratado (48 mg, 1,15 mmol) adicional en H₂O (5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar la sal de litio en bruto que se usa sin purificación adicional.

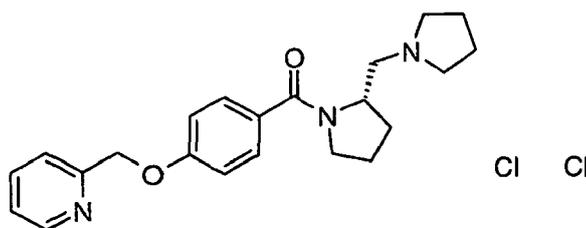
A una mezcla de sal de litio del ácido 4-(4-trifluorometilsulfanil-benciloxi)-benzoico en diclorometano (20 ml) y DMF (5 ml) se añade EDC (0,22 g, 1,2 mmol), HOBt (0,16 g, 1,2 mmol) y DIEA (0,35 ml, 1,9 mmol). Después de unos pocos minutos, se añade (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,19 ml, 1,2 mmol), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se reparte entre agua y acetato de etilo, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x). La fase orgánica combinada se seca (Na₂SO₄) y se evapora. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice. EM(ES+) 465,2

Ejemplo 40**(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(4-trifluorometanosulfonilbenciloxi)-fenil]-metanona**

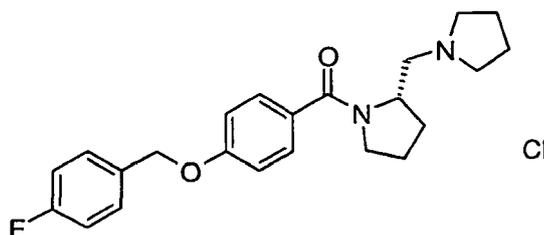
5 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento F a partir de éster metílico del ácido 4-(4-trifluorometanosulfonil-benciloxi)-benzoico. EM (ES+) 497,2

Ejemplo 41**[4-(Piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona**

10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento F a partir de éster metílico del ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)-benzoico. EM (ES+) 366

Ejemplo 42**Sal de ácido diclorhídrico de [4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona**

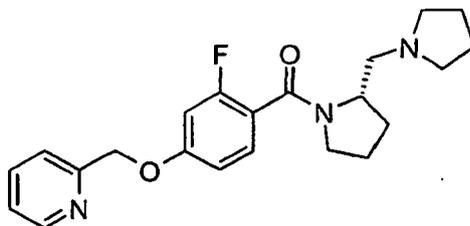
15 A una disolución de [4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona (1,94 g, 5,3 mmol) en éter dietílico y metanol se añade una disolución de HCl en éter (10,7 mmol, 1 M). La mezcla se concentra, y el residuo oleoso se disuelve en una mezcla de éter dietílico y metanol y se concentra de nuevo. El sólido se tritura con éter de petróleo, y el sólido se seca para producir 2,2 g de un sólido amarillento EM (ES+) 366,3

Ejemplo 43**Sal de clorhidrato de [4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona**

[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona (0,165 g, 0,43 mmol) se suspende en éter dietílico, y se añade metanol gota a gota hasta que se disuelve el sólido. Una disolución de HCl 1 M en éter dietílico (0,43 mmol) se añade, y la mezcla se concentra y se seca. EM (ES+) 383

Ejemplo 44

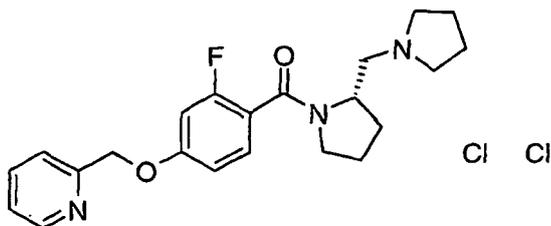
5 [2-Fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento F a partir de éster metílico del ácido 2-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-benzoico. EM (ES+) 384

Ejemplo 45

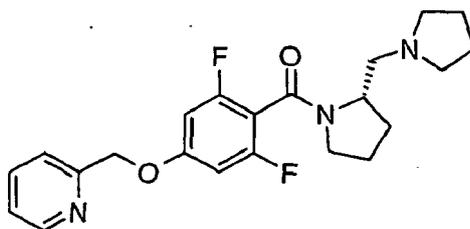
10 Sal de diclorhidrato de [2-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



A una disolución de [2-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona (0,386 g, 1 mmol) en metanol (3 ml) se añade una disolución de HCl 4 M en dioxano (2 mmol). La mezcla se concentra, y el residuo oleoso se disuelve en CH₂Cl₂ y se concentra de nuevo y se seca. EM (ES+) 384

Ejemplo 46

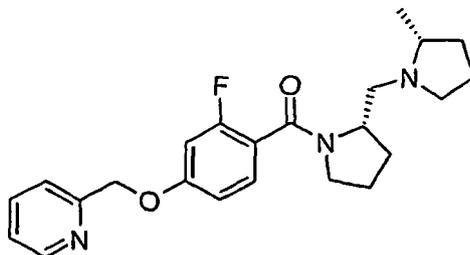
[2,6-Difluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento F a partir de éster metílico del ácido 2,6-difluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-benzoico. EM (ES+) 402,2

Ejemplo 47

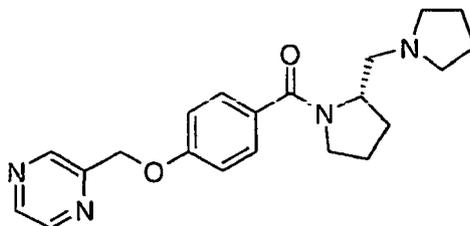
[2-Fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento A a partir de sal de litio del ácido 2-fluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-benzoico y sal de diclorhidrato de 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (ES+) 398,3

Ejemplo 48

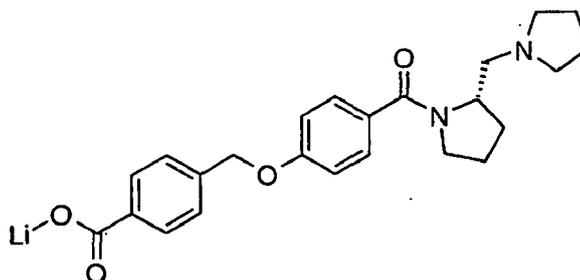
5 [4-(Pirazin-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona



10 A una mezcla de (4-hidroxi-fenil)-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona (0,57 g, 2,0 mmol), pirazin-2-il-metanol [CAS 6705-33-5] (0,25 g, 2,3 mmol) y trifetilfosfina (0,57 g, 2,2 mmol) en THF (20 ml) se añade DEAD (0,36 ml, 2,3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x), y la fase orgánica combinada se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El material en bruto se purifica mediante cromatografía SCX seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un 20% (10% MeOH 2 M/CH₂Cl₂)/80% de CH₂Cl₂ a un 70% (10% MeOH 2 M/CH₂Cl₂)/30% de CH₂Cl₂ para producir 12 mg del compuesto del título. EM (ES+) 367,3

Ejemplo 49

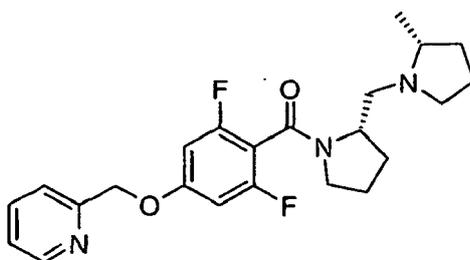
15 Sal de litio del ácido 4-[4-(2-(S)-pirrolidinilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzoico



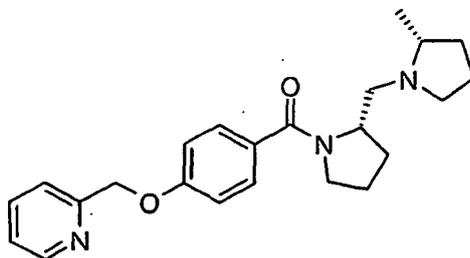
20 A una mezcla de éster metílico del ácido [4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzoico (1,14 g, 2,7 mmol) en dioxano (20 ml) se añade una disolución de LiOH (78 mg, 3,26 mmol) en H₂O (10 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se elimina a vacío para proporcionar la sal de litio en bruto que se purifica adicionalmente de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Véase también Preparación de producto intermedio 2.

Ejemplo 50

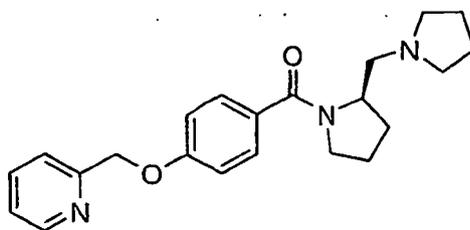
25 [2,6-Difluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento F a partir de éster metílico del ácido 2,6-difluoro-4-(piridin-2-ilmetoxi)-benzoico y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (ES+) 416,2

Ejemplo 51**[2-(S)-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-metanona**

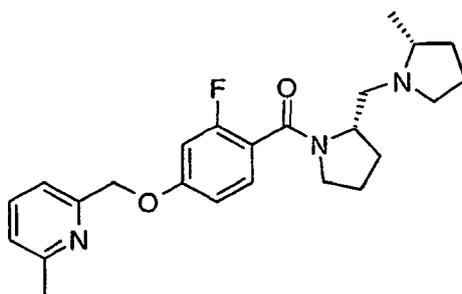
- 5 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento F a partir de éster metílico del ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)-benzoico y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (ES+) 380,2

Ejemplo 52**[4-(Piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(R)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona**

- 10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento F a partir de éster metílico del ácido 4-(piridin-2-ilmetoxi)-benzoico y 1-[(2R)-2-pirrolidinilmetil]pirrolidona [CAS 60419-23-0]. EM (ES+) 366,3

Ejemplo 53

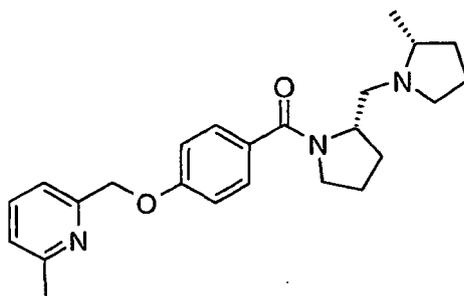
- 15 **[2-Fluoro-4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona**



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento F a partir de éster metílico del ácido 2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-ilmetoxi)-benzoico y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM(ES+) 412,3

- 20 **Ejemplo 54**

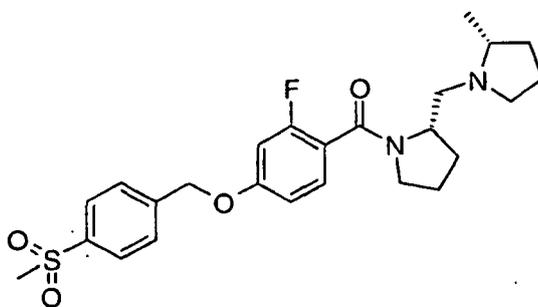
[4-(6-Metil-piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento F a partir de éster metílico del ácido 4-(6-metil-piridin-2-ilmetoxi)-benzoico y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (ES+) 412,3

5 Ejemplo 55

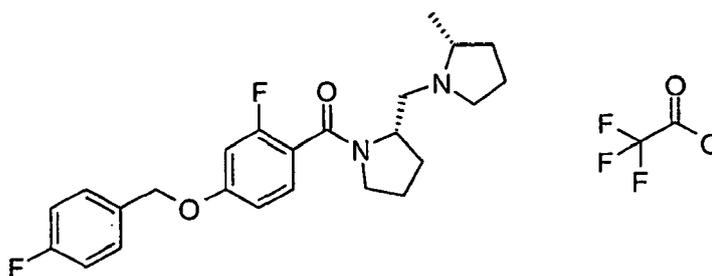
[2-Fluoro-4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento F a partir de éster metílico del ácido 2-fluoro-4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-benzoico y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (ES+) 475,2

Ejemplo 56

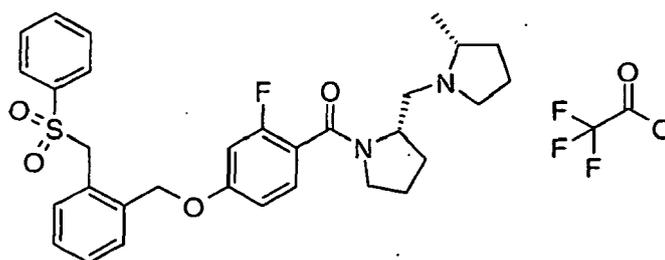
Sal de trifluoroacetato de [2-fluoro-4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



15 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento B a partir de (2-fluoro-4-hidroxifenil)-[2-(S)(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona y bromuro de 4-fluorobencilo. EM (ES+) 415,3

Ejemplo 57

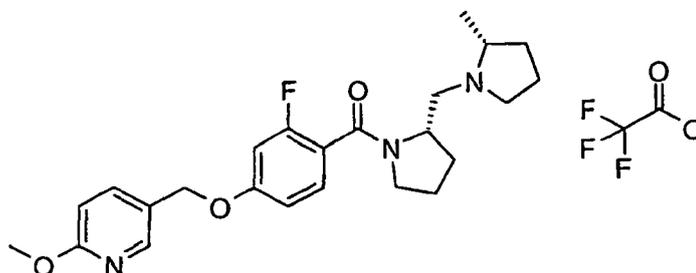
20 **Sal de trifluoroacetato de [4-(2-bencenosulfonilmetil-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-[2(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona**



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento B a partir de (2-fluoro-4-hidroxifenil)-[2-(S)(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona y 1-bromometil-2-[(fenilsulfonil)metil]benceno. EM (ES+) 551,2

5 Ejemplo 58

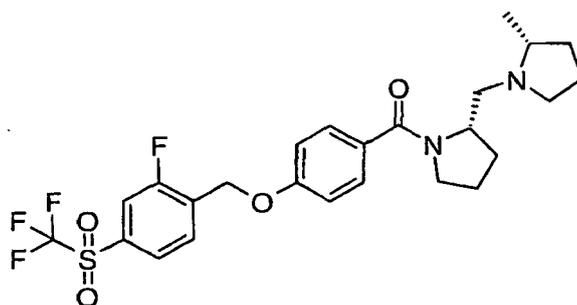
Sal de trifluoroacetato de [2-fluoro-4-(6-metoxi-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento B a partir de (2-fluoro-4-hidroxifenil)-[2-(S)(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona y clorhidrato de 5-(clorometil)-2-metoxi-piridina [CAS 120276-36-0]. EM (ES+) 428,3

Ejemplo 59

[4-(2-Fluoro-4-trifluorometanosulfonil-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



15 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al procedimiento F a partir de éster metílico del ácido 2-fluoro-4-(4-trifluorometanosulfonil-benciloxi)-benzoico y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (ES+) 529,3.

20 El tiempo óptimo para realizar las reacciones de los Esquemas, Preparaciones y Procedimientos puede determinarse monitorizando el avance de la reacción a través de técnicas cromatográficas convencionales. Además, se prefiere llevar a cabo las reacciones de la invención en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón, o, particularmente, nitrógeno. La elección del disolvente generalmente no es crítica siempre que el disolvente empleado sea inerte para la reacción en curso y solubilice suficientemente los reactivos para efectuar la reacción deseada. Los compuestos están preferiblemente aislados y purificados antes de su uso en reacciones posteriores.

25 Algunos compuestos pueden cristalizar a partir de disolución de reacción durante su formación y entonces recogerse mediante filtración, o el disolvente de reacción puede eliminarse mediante extracción, evaporación o decantación. Los productos intermedios y productos finales de fórmula I pueden purificarse adicionalmente, si se desea mediante técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

30

El experto apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden protegerse o modificarse en un punto conveniente en la síntesis mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

5 El compuesto de fórmula I se formula preferiblemente en una forma farmacéutica unitaria antes de su administración. Por lo tanto, aún otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles. En la preparación las formulaciones de la presente invención, el ingrediente activo (compuesto de fórmula I) se mezclará habitualmente con un vehículo, o diluirá mediante un vehículo, o se encerrará dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, sobre u otro contenedor. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúe como vehículo, excipiente, o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosol (en forma de un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles.

20 Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras su administración al paciente.

25 Las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación de velocidad controlada de uno cualquiera o más de los componentes o principios activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, actividad antihistamínica y similares. Las formas farmacéuticas adecuadas para liberación sostenida incluyen comprimidos estratificados que contienen capas de velocidades de disgregación variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimido o cápsulas que contienen tales matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

30 Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse disoluciones de agua o de agua-propilenglicol para inyecciones parenterales o adición de edulcorantes y opacificantes para disoluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones de forma líquida pueden incluir también disoluciones para administración intranasal.

35 Las preparaciones de aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir disoluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como gas inerte comprimido, por ejemplo nitrógeno.

40 Para preparar supositorios, en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso tales como manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa de forma homogénea en la misma mediante agitación o mezclado similar. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de ese modo solidifica.

También están incluidas preparaciones en forma sólida previstas para que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración o bien oral o bien parenteral, Tales formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones.

45 Los compuestos de la invención pueden suministrarse también por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas puede adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden estar incluidas en un parche transdérmico de la matriz o tipo de depósito tal como son convencionales en la técnica para este fin.

Preferiblemente el compuesto se administra por vía oral.

50 Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria. En una forma tal, la preparación está subdividida en dosis unitarias de dimensión adecuada que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el fin deseado.

55 La cantidad de la composición activa de la invención en una dosis unitaria de preparación generalmente puede variarse o ajustarse de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 1,000 miligramo, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 950 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 miligramos, y típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación particular. La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de la edad, el sexo,

el peso y la gravedad del estado del paciente que se está tratando. Tales técnicas se conocen bien por los expertos en la técnica. Generalmente, la forma farmacéutica oral para seres humanos que contiene los principios activos puede administrarse 1 ó 2 veces al día.

Utilidad

- 5 Los compuestos de fórmula I son eficaces como antagonistas o agonistas inversos del receptor H3 de histamina, y por tanto inhiben la actividad del receptor H3. Más particularmente, estos compuestos son antagonistas o agonistas inversos selectivos del receptor H3 de histamina. Como antagonistas o agonistas inversos selectivos, los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos, o estados sensibles a la inactivación del receptor H3 de histamina, incluyendo pero sin limitarse a obesidad y otros trastornos relacionados con la alimentación, y trastornos cognitivos. Se postula que los antagonistas o agonistas inversos selectivos de H3R elevarán los niveles cerebrales de histamina y posiblemente el de otras monoaminas dando como resultado la inhibición del consumo de alimentos mientras que se minimizan las consecuencias periféricas. Aunque en la técnica se conocen varios antagonistas de H3R, no se ha demostrado que ninguno sea un fármaco cognitivo o para la obesidad satisfactorio. Existe una evidencia creciente de que la histamina desempeña un papel importante en la homeostasis energética. La histamina, que actúa como un neurotransmisor en el hipotálamo, suprime el apetito. La histamina es una amina casi ubicua que se encuentra en muchos tipos de células y se une a una familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Esta familia proporciona un mecanismo mediante el que la histamina puede provocar distintas respuestas celulares basadas en la distribución de receptores. Tanto H1R como H2R están ampliamente distribuidos. H3R se expresa principalmente en el cerebro, concretamente en el tálamo y el núcleo caudado. Una alta densidad de expresión de H3R se halló en el centro de alimentación del cerebro. Recientemente se ha identificado un receptor de histamina H4R novedoso. H4R se halla en altos niveles en los leucocitos periféricos; sólo bajos niveles se han identificado en el cerebro por algunos investigadores mientras que otros no pueden detectarlo en el cerebro. Sin embargo, cualquier esfuerzo para descubrir fármacos iniciado alrededor de H3R debe considerar H4R así como los otros subtipos.
- 10
- 15
- 20
- 25 Los compuestos de la presente invención pueden evaluarse fácilmente usando un ensayo de proximidad de centelleo de inhibición competitiva (SPA) basándose en un ensayo de unión a H3R usando [3H] α metilhistamina como ligando. Líneas celulares estables, incluyendo, pero sin limitarse a, HEK pueden transfectarse con ADNc que codifica para H3R para preparar membranas para el ensayo de unión. La técnica se ilustra a continuación (Preparación de membranas de subtipo de receptor de histamina) para los subtipos de receptor de histamina.
- 30 Membranas aisladas tal como se describe en (Preparación de membranas de subtipo de receptor de histamina) se usaron en un ensayo funcional de [35S]GTP γ S. La unión [35S]GTP γ S a membranas indica actividad agonista. Los compuestos de la invención de fórmula I se sometieron a prueba para determinar su capacidad para inhibir la unión en presencia de agonistas. Alternativamente, las mismas líneas celulares transfectadas se usaron para un ensayo de cAMP en el que agonistas de H3R inhibían la síntesis activada por forskolina de cAMP. Compuestos de fórmula I se sometieron a prueba para determinar su capacidad para permitir la síntesis de cAMP estimulada por forskolina en presencia de agonista.
- 35

Preparación de membranas de subtipo de receptor de histamina

A. Preparación de membranas de H1R

- 40 Se clonó ADNc para el receptor 1 de histamina humana (H1R) en un vector de expresión de mamífero que contenía el promotor de CMV (pcDNA3,1(+), Invitrogen) y se transfectó en células HEK293 usando el reactivo de transfección FuGENE (Roche Diagnostics Corporation). Las células transfectadas se seleccionaron usando G418 (500 μ /ml). Las colonias que sobrevivieron a la selección se hicieron crecer y se sometieron a prueba para determinar la unión de histamina a células que se habían hecho crecer en placas de 96 pocillos usando un ensayo de unión a radioligando basado en ensayo de proximidad de centelleo (SPA). En resumen, las células, que representan clones seleccionados individuales, se hicieron crecer como monocapas confluentes en placas de 96 pocillos (Costar Clear Bottom Plates, n.º 3632) sembrando los pocillos con 25.000 células y haciéndolas crecer durante 48 horas (37°C, CO₂ al 5%). Se retiró el medio de crecimiento y los pocillos se enjuagaron dos veces con PBS (menos Ca²⁺ o Mg²⁺). Para la unión total, las células se sometieron a ensayo en una reacción de SPA que contenía Tris-HCL 50 mM (tampón de ensayo), pH 7,6, 1 mg de perlas de SPA de aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, n.º RPNQ0001), y ³H-pirilamina 0,8 nM (Net-594, NEN) (volumen total por pocillo = 200 μ l). Astemizol (10 μ M, Sigma n.º A6424) se añadió a pocillos apropiados para determinar la unión no específica. Las placas se cubrieron con FasCal y se incubaron a temperatura ambiente durante 120 minutos. Tras la incubación, las placas se centrifugaron a 1.000 rpm (-800 g) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las placas se recontaron en un contador de centelleo Wallac Trilux 1450 Microbeta. Se seleccionaron varios clones como positivos para la unión, y se usó un único clon (H1R40) para preparar membranas para estudios de unión. Sedimentos celulares, que representan -10 gramos, se suspendieron en 30 ml de tampón de ensayo, se mezclaron mediante agitación con vórtex, y se centrifugaron (40.000 g a 4°C) durante 10 minutos. La resuspensión de sedimento, la agitación con vórtex, y centrifugación se repitió 2 veces más. El sedimento celular final se resuspendió en 30 ml y se homogeneizó con un homogeneizador de tejido Polytron. Las determinaciones de proteína se realizaron usando el reactivo de ensayo de proteínas Coomassie Plus (Pierce). Se usaron cinco microgramos de proteína por pocillo en el ensayo de
- 45
- 50
- 55
- 60

unión a receptor de SPA.

B. Preparación de membranas de H2R

Se clonó ADNc para el receptor 2 histamina humana, se expresó y se transfectó en células HEK 293 tal como se ha descrito anteriormente. La unión de la histamina a células se sometió a ensayo mediante el SPA descrito anteriormente. Para la unión total, las células se sometieron a ensayo en una reacción de SPA que contenía Tris-HCl 50 mM (tampón de ensayo), pH 7,6, 1 mg perlas de SPA de aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, n.º RPNQ0001), y ^3H -tiotidina 6,2 nM (Net-688, NEN) (volumen total por pocillo = 200 μl). Se añadió cimetidina (10 mM, Sigma n.º C4522) a los pocillos apropiados para determinar la unión no específica.

Se seleccionaron varios clones como positivos para la unión, y se usó un único clon (H2R10) para preparar membranas para estudios de unión. Se usaron cinco microgramos de proteína por pocillo en el ensayo de unión a receptor de SPA.

C. Preparación de membranas de H3R

Se clonó ADNc para el receptor 3 histamina humana y se expresó tal como se describe en (A. Preparación de membranas de H1R), anteriormente. Se seleccionaron células transfectadas usando G418 (500 $\mu\text{g/ml}$), se hicieron crecer, y se sometieron a prueba para determinar la unión de histamina mediante el SPA descrito anteriormente. Para la unión total, las células se sometieron a ensayo en una reacción de SPA descrita anteriormente que contenía Tris-HCl 50 mM (tampón de ensayo), pH 7,6, 1 mg de perlas de SPA de aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, n.º RPNQ0001), y (^3H)- n -alfa-metilhistamina 1 nM (NEN, NET1027) (volumen total por pocillo = 200 μl). Se añadió tioperimida para determinar la unión no específica. Se seleccionaron varios clones como positivos para la unión y se usó un único clon (H3R8) para preparar membranas para estudios de unión descritos anteriormente. Se usaron cinco microgramos de proteína por pocillo en el ensayo de unión a receptor de SPA.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen preferiblemente un valor K_i no superior a 5 μM tal como se determina mediante ensayo de unión a receptor H3 de histamina que se da a conocer en el presente documento. Todos los compuestos expuestos en los ejemplos muestran afinidad por el receptor H3 superior a 1 μM . Más preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen un valor K_i inferior a 1 μM , preferiblemente inferior a 500 nM e incluso más preferido inferior a 200 nM tal como se determina mediante el ensayo de unión al receptor H3 de histamina que se da a conocer en el presente documento. Los compuestos más preferidos de la invención presentan afinidad por el receptor H3 superior a 20 nM. Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen preferiblemente una mayor afinidad de unión al receptor H3 de histamina que al receptor H4R.

D. Preparación de membranas de H4R

Se clonó ADNc para el receptor H4R humano y se expresó tal como se describe en (A. Preparación de membranas de H1R), anteriormente. Se seleccionaron células transfectadas, se sometieron a prueba para determinar la unión de histamina, y se seleccionaron. Se hicieron crecer 50 células HEK293 GPRv53 hasta confluencia en DMEM/F12 (Gibco) complementado con FBS al 5% y G418 500 $\mu\text{g/ml}$ y se lavó con PBS de Delbecco (Gibco) y se recogió mediante raspado. Se homogeneizaron células completas con un homogeneizador de tejidos Polytron en tampón de unión, Tris 50 mM pH 7,5. Lisados celulares, 50 μg , se incubaron en placas de 96 pocillos con (3H) Histamina 3 nM y compuestos en tampón de unión durante 2 horas a temperatura ambiente. Los lisados se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio (Perkin Elmer) con un colector celular Tomtec. Los filtros se recontaron con láminas de centelleador por fusión (Perkin Elmer) en un contador de centelleo Wallac Trilux 1450 Microbeta durante 5 minutos.

40 Resultados farmacológicos

ELISA de cAMP

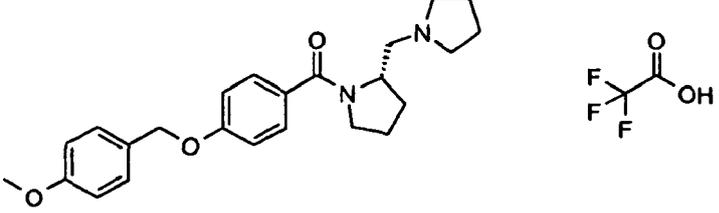
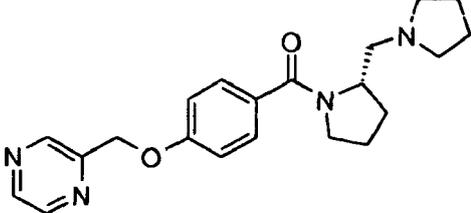
Células HEK293 H3R8 preparadas tal como se ha descrito anteriormente se sembraron a una densidad de 50.000 células/pocillo y se hicieron crecer durante una noche en DMEM/F12 (Gibco) complementado con FBS al 5% y G418 500 $\mu\text{g/ml}$. Al día siguiente se retiró el medio de cultivo de tejido y se sustituyó con 50 μl de medio de cultivo celular que contenía 3-isobutil-1-metilxantina 4 mM (Sigma) y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió antagonista en 50 μl de medio de cultivo celular y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añadió agonista R(-) α -metilhistamina (RBI) a una respuesta a la dosis de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M a los pocillos en 50 μl de medio de cultivo celular y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añadieron 50 μl de medio de cultivo celular que contenía forskolina 20 μM (Sigma) a cada pocillo y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. El medio de cultivo de tejido se retiró y las células se lisaron en HCl 0,1 M y cAMP se midió mediante ELISA (Assay Designs, Inc.).

Ensayo de unión de [^3H]GTP γ [S]

La actividad antagonista de compuestos seleccionados se sometió a prueba para determinar la inhibición de la unión de [^3H]GTP γ [S] a membranas de H3R en presencia de agonistas. Los ensayos se ejecutaron a temperatura ambiente en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl_2 5 mM y GDP 10 μM a pH 7,4 en un volumen final de 200 μl

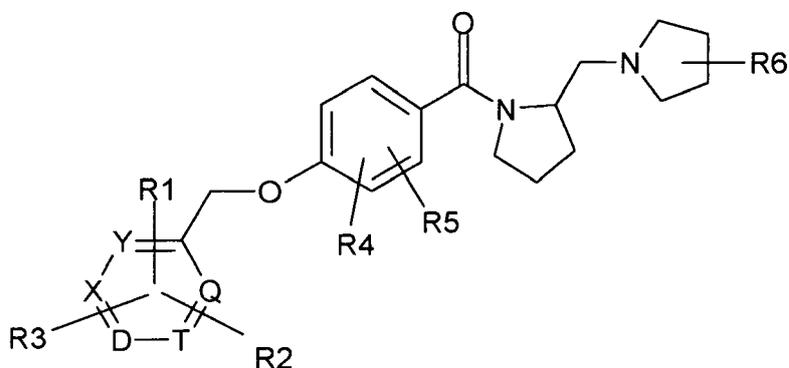
placas de 96 pocillos Costar. Las membranas aisladas de la línea celular HEK293 que expresa H3R8 (20 ug/pocillo) y GDP se añadieron a cada pocillo en un volumen de 50 μ l de tampón de ensayo. Entonces se añadió antagonista a los pocillos en un volumen de 50 μ l de tampón de ensayo y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. El agonista R(-)alfa-metilhistamina (RBI) o bien a una respuesta a la dosis de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M o bien a una concentración fija de 100 nM se añadieron entonces a los pocillos en un volumen de 50 μ l de tampón de ensayo y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió $GTP\gamma[35S]$ a cada pocillo en un volumen de 50 μ l de tampón de ensayo a una concentración final de 200 pM, seguido de la adición de 50 μ l de perlas de SPA recubiertas con WGA 20 mg/ml (Amersham). Las placas se recontaron en un contador de centelleo Wallac Trilux 1450 Microbeta durante 1 minuto. Los compuestos que inhibían más del 50% de la unión específica de ligando radioactivo al receptor se diluyeron en serie para determinar un K_i (nM). Los resultados se facilitan a continuación para el compuesto indicado.

Tabla 2:

Ejemplo	K _i (nM)
	19
	4,1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado estructuralmente mediante la fórmula I



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

- 5 Q, T, D, X, e Y independientemente representan carbono sustituido con hidrógeno o sustituido con R1, R2 o R3, o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, T, D, X, e Y sean nitrógeno;
R1, R2, y R3 son independientemente en cada aparición
-H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇), -CF₃, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₇, -CO(O)Li, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₅),
10 -C(O)NR₇R₈, -OCF₃, -OR₇, -NR₇R₈, -NR₉SO₂R₇, -NR₉C(O)R₇, -NR₉CO₂R₇, -NR₉C(O)NR₇R₈, -SR₇,
-SO₂R₇, -SO₂CF₃, -SO₂NR₇R₈, -S(O)R₇, -CH₂SO₂R₁₀, o -heteroaril-R₉; con la condición sin embargo de
que cuando D es nitrógeno, entonces R1 o R2 o R3 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando X es
nitrógeno, entonces R1 o R2 o R3 no estén unidos a X, y con la condición de que cuando T es nitrógeno,
entonces R1 o R2 o R3 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q es nitrógeno, entonces R1 o
15 R2 o R3 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando Y es nitrógeno, entonces R1 o R2 o R3 no
estén unidos a Y;
R4 y R5 son independientemente en cada aparición
-H, -OH, -halógeno, -CF₂H, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃) u -OR₉;
R6 es -H, -halógeno, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃), -NH₂, -NR₇R₈, -OH u -OR₇;
R7 y R8 son independientemente en cada aparición -H o -alquilo (C₁-C₇), pudiendo R7 y R8 combinarse con el
20 átomo al que están unidos para formar un anillo de tres a siete miembros;
R9 es -H o -alquilo (C₁-C₃); y
R10 es -H, -alquilo (C₁-C₇), o -fenilo; significando la expresión heteroarilo un anillo aromático monocíclico que
contiene cinco átomos, y que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre N, O y S,
incluyendo SO y SO₂;
- 25 en la que en cada aparición -alquilo (C₁-C₃) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; y en la que en cada
aparición -alquilo (C₁-C₇) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D, X, Q, Y y T son carbono sustituido con hidrógeno o
sustituido con R1, R2 o R3.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de D, X, Q, Y o T es nitrógeno.
- 30 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dos de D, X, Q, Y o T son nitrógeno.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que D es carbono y R1 está unido a
D.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R4 es halógeno.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R6 es -CH₃.
- 35 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que R1 es -halógeno, -alquilo (C₁-
C₇), -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)Li, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₅), -C(O)NR₇R₈, -OCF₃, -OR₇, -NR₇R₈, -NR₉SO₂R₇,
-NR₉C(O)R₇, -NR₉CO₂R₇, -NR₉C(O)NR₇R₈, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃, -SO₂NR₇R₈, -S(O)R₇, -CH₂SO₂NR₁₀, o
-heteroaril-R₉, y R2 y R3 son independientemente en cada aparición -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇), -CN, -
40 C(O)R₇, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₅), -C(O)NR₇R₈, -OCF₃, -OR₇, -NR₇R₈, -NR₉SO₂R₇, -NR₉C(O)R₇, -
NR₉CO₂R₇, -NR₉C(O)NR₇R₈, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃, -SO₂NR₇R₈, -S(O)R₇, -CH₂SO₂NR₁₀, o -heteroaril-R₉,
y R4 y R5 son independientemente -H, -OH, -halógeno, -CF₂H, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃) u -OR₉, con la condición de

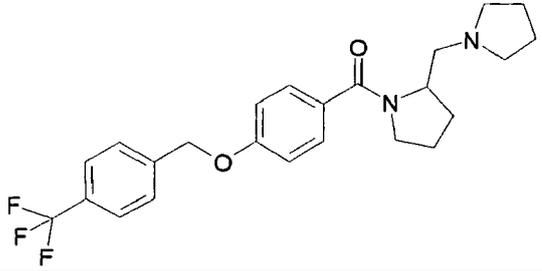
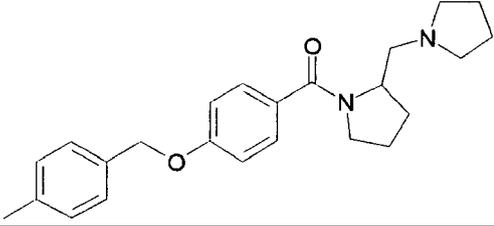
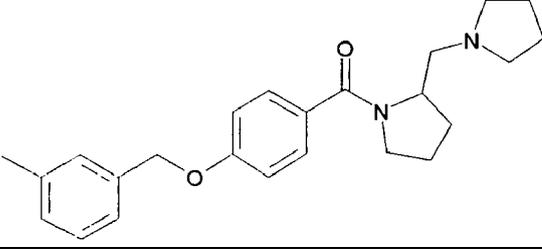
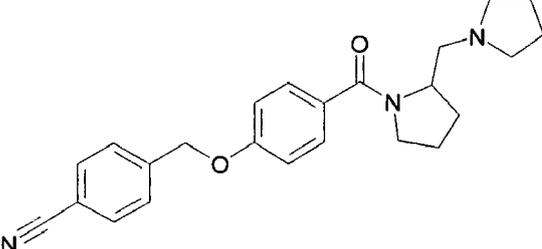
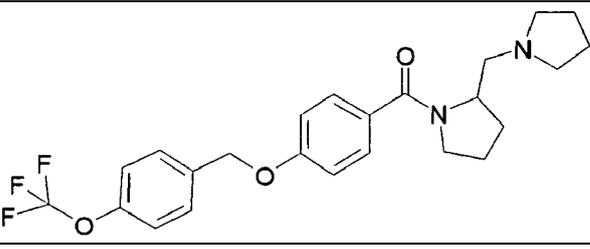
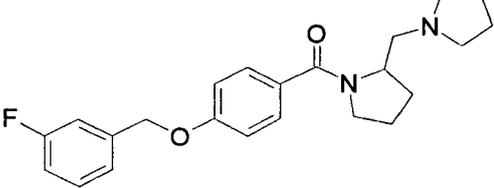
que cuando R4 es -H, entonces R5 no sea -H; en la que en cada aparición -alquilo (C₁-C₃) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; y estando en cada aparición -alquilo (C₁-C₇) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.

- 5 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q es carbono, sustituido con hidrógeno o sustituido con R1, R2 o R3, o nitrógeno; D es carbono, sustituido con hidrógeno o sustituido con R1, R2 o R3, o nitrógeno; T es carbono, sustituido con hidrógeno o sustituido con R1, R2 o R3, o nitrógeno; X es carbono, sustituido con hidrógeno o sustituido con R1, R2 o R3, o nitrógeno; R1 es hidrógeno, -CN, -SCF₃, -OCF₃, -OCH₃, -CF₃, metilo, -CH₂-S(O)₂-fenilo, -C(O)-fenilo, flúor, cloro, -S(O)₂-CH₃, -S(O)₂-CF₃, -C(O)N(CH₂)₂, -C(O)NHCH₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OLi, -C(O)-pirrolidinilo, -C(O)-azetidino, o -C(O)-piperidinilo; R2 es hidrógeno o flúor; R3 es hidrógeno; R4 es hidrógeno o flúor; R5 es hidrógeno o flúor; y R6 es hidrógeno o metilo.

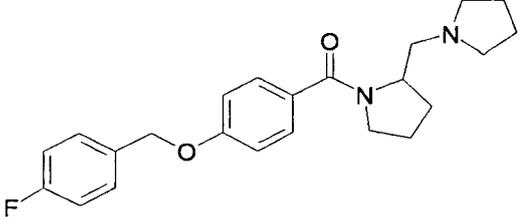
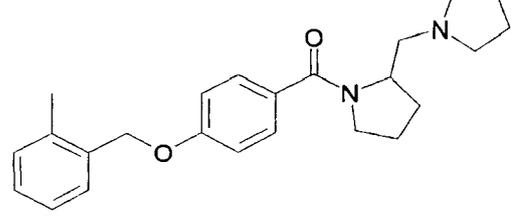
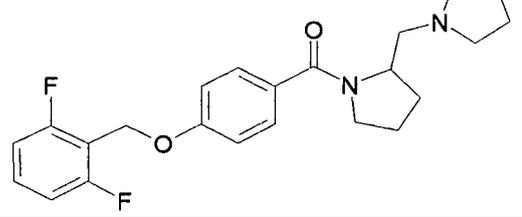
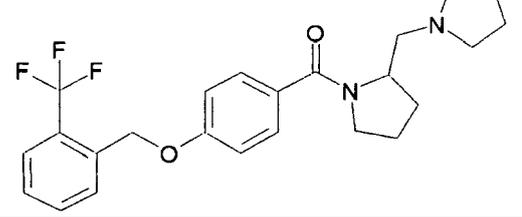
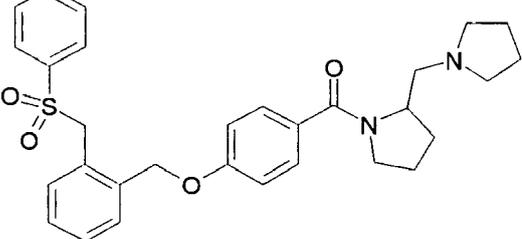
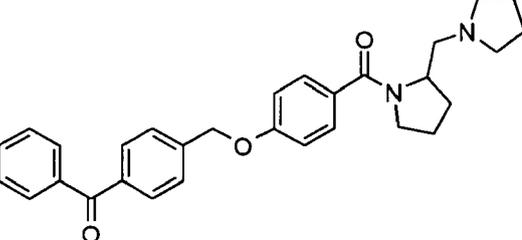
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas X1 a X57:

Número de fórmula	Estructura
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	

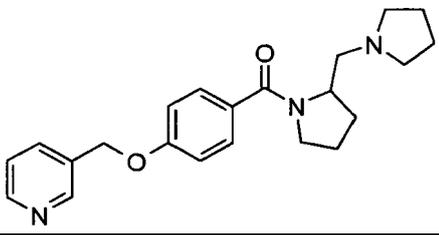
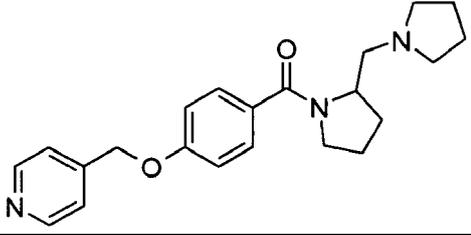
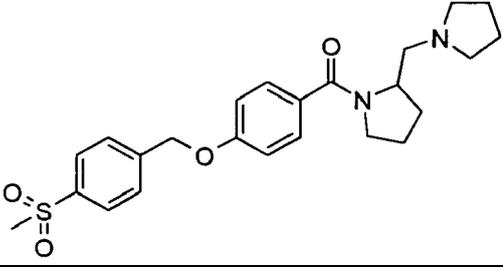
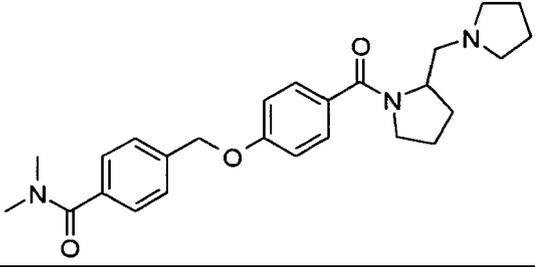
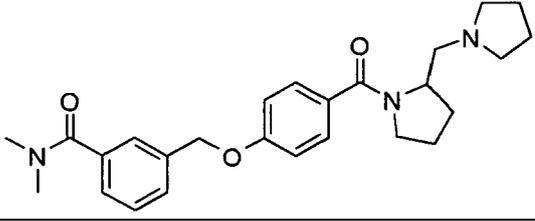
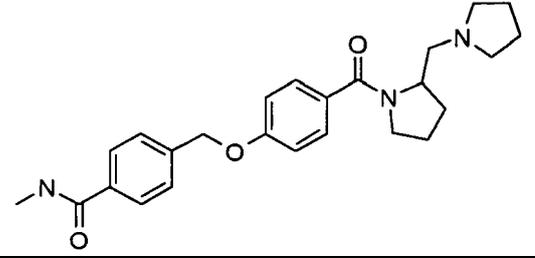
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X6	
X7	
X8	
X9	
X10	
X11	

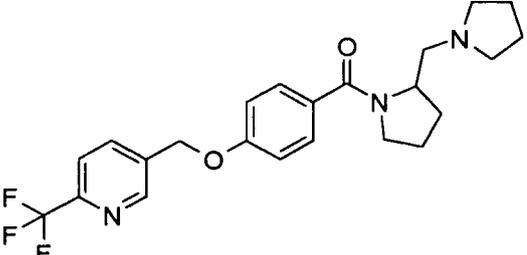
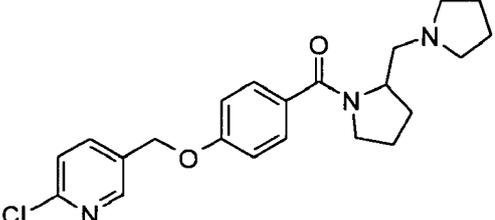
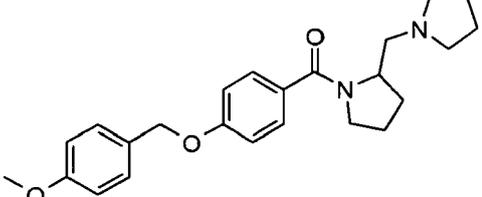
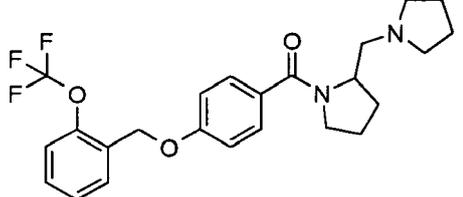
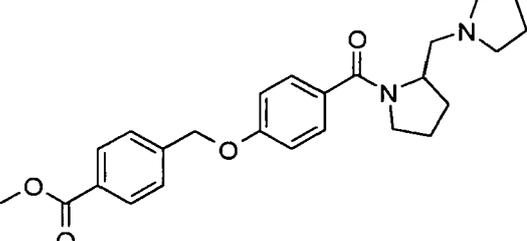
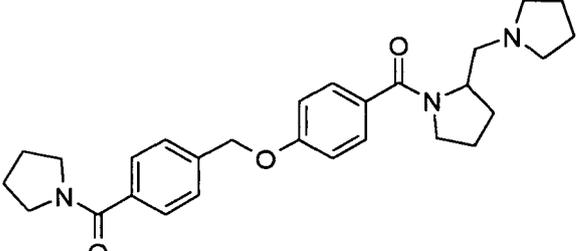
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X12	
X13	
X14	
X15	
X16	
X17	

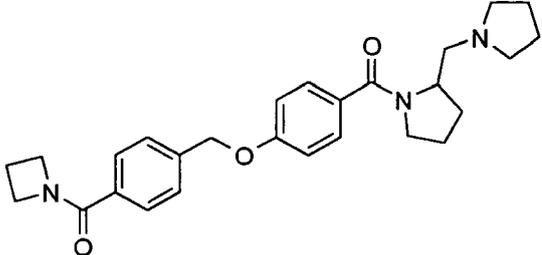
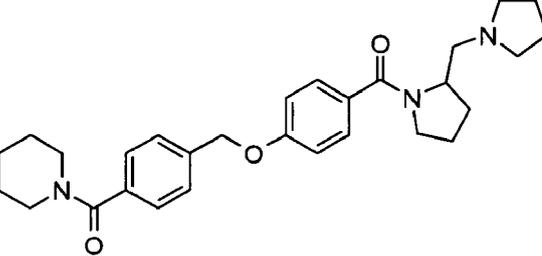
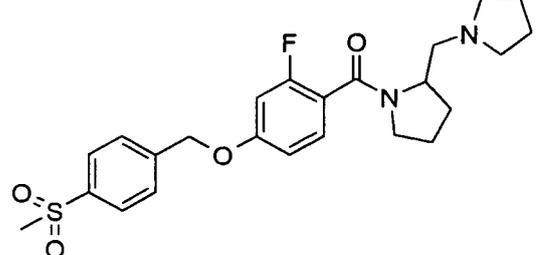
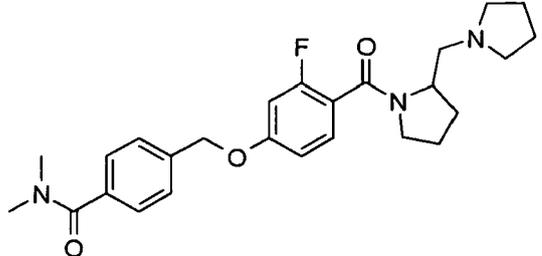
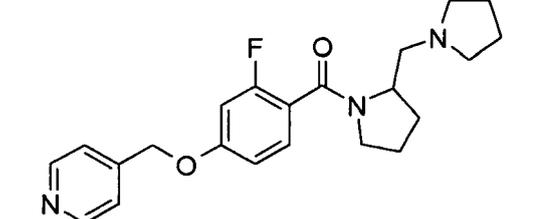
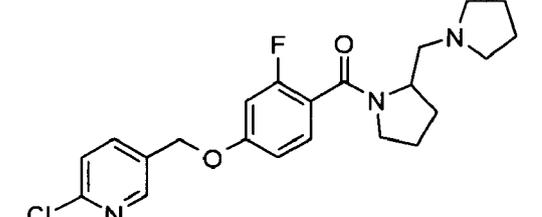
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X18	
X19	
X20	
X21	
X22	
X23	

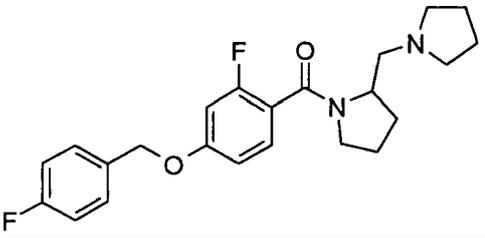
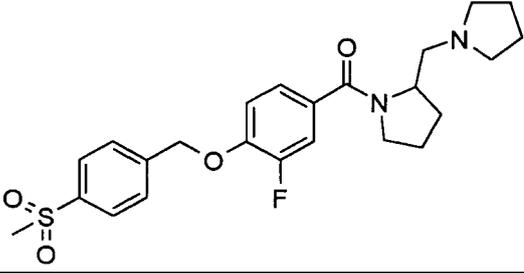
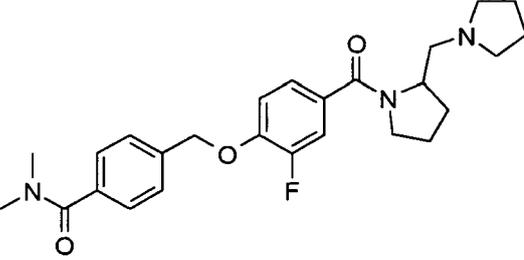
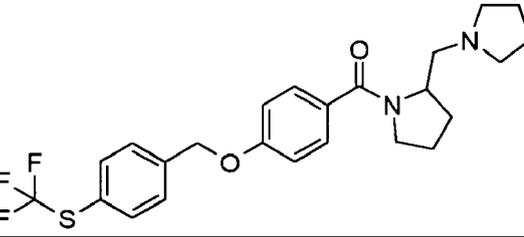
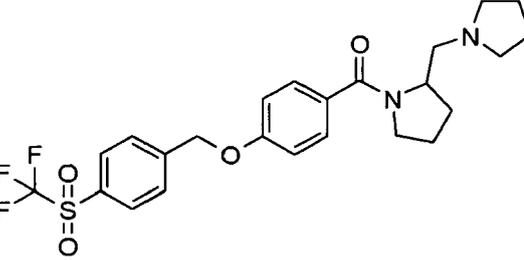
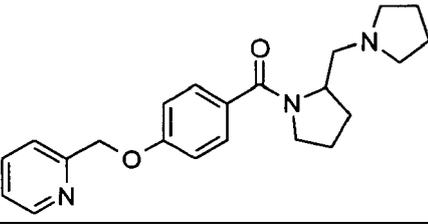
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X24	
X25	
X26	
X27	
X28	
X29	

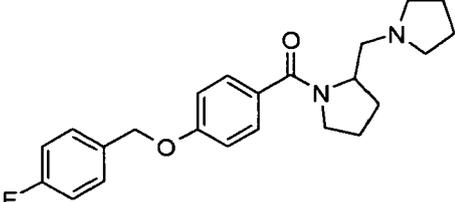
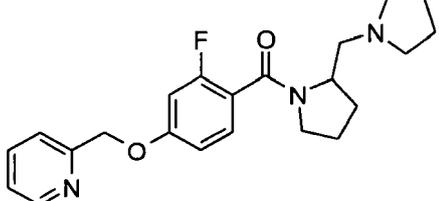
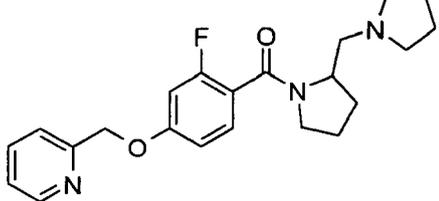
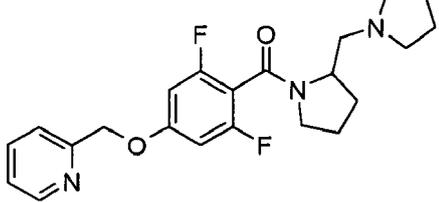
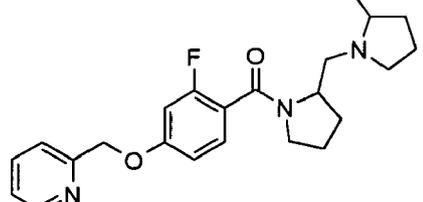
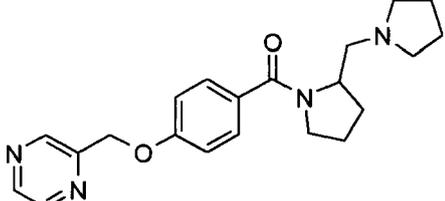
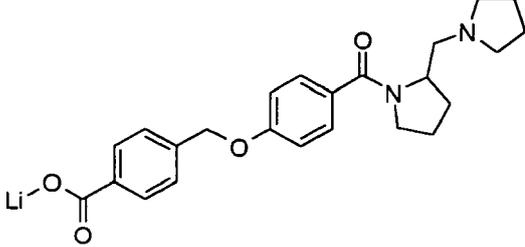
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X30	
X31	
X32	
X33	
X34	
X35	

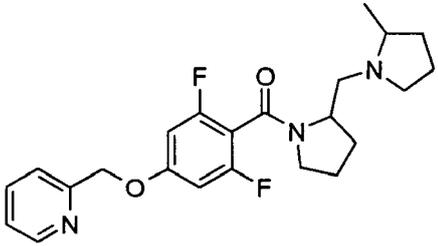
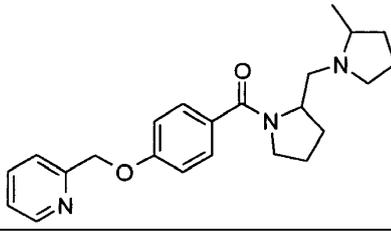
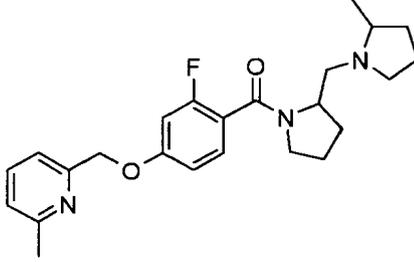
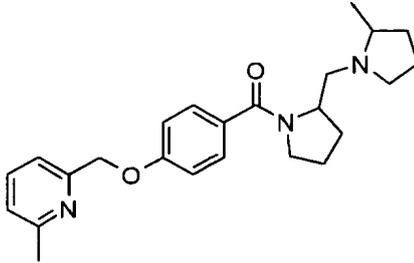
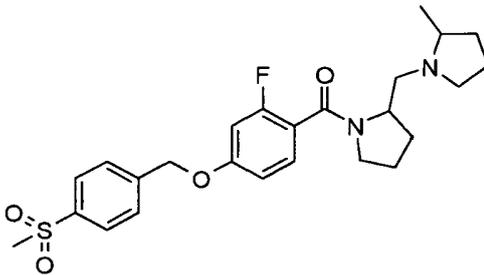
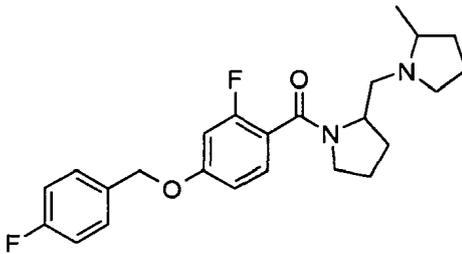
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X36	
X37	
X38	
X39	
X40	
X41	

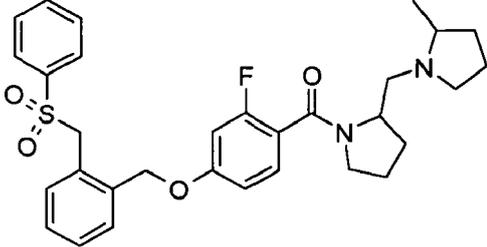
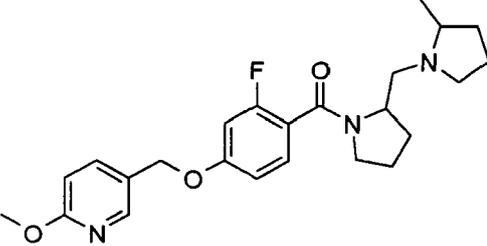
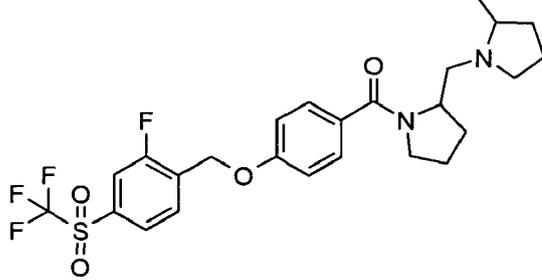
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X42	
X43	
X44	
X45	
X46	
X47	
X48	

(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X49	
X50	
X51	
X52	
X53	
X54	

(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X55	
X56	
X57	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 (4-benciloxi-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, 3-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzonitrilo,
- (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(3-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-metanona,
- 10 [4-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-metanona,
- (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-metanona,
- 4-(4-metil-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- [4-(3-metil-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- 15 4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzonitrilo,
- (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(4-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-metanona,
- [4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- [4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- [4-(2-metil-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- 20 [4-(2,6-difluoro-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(2-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-metanona,
- [4-(2-bencenosulfonilmetil-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- [4-(4-benzoil-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- [4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- [4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- 25 [4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- N,N-dimetil-4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzamida,
- N,N-dimetil-3-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzamida,
- N-metil-4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzamida,
- (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-metanona,
- 30 [4-(6-cloro-piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,
- [4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona,

(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(2-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-metanona,
 éster metílico del ácido 4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzoico,
 {4-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-benciloxi]-fenil}-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 {4-[4-(azetidín-1-carbonil)-benciloxi]-fenil}-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 5 {4-[4-(piperidín-1-carbonil)-benciloxi]-fenil}-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [2-fluoro-4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 4-[3-fluoro-4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-N,N-dimetil-benzamida,
 [2-fluoro-4-(piridín-4-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 10 [4-(6-cloro-piridín-3-ilmetoxi)-2-fluoro-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [2-fluoro-4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [3-fluoro-4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 4-[2-fluoro-4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-N,N-dimetil-benzamida,
 (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(4-trifluorometilsulfanil-benciloxi)-fenil]-metanona,
 (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[4-(4-trifluorometanosulfonil-benciloxi)-fenil]-metanona,
 15 [4-(piridín-2-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [2-fluoro-4-(piridín-2-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [2-fluoro-4-(piridín-2-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 20 [2,6-difluoro-4-(piridín-2-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [2-fluoro-4-(piridín-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona,
 [4-(pirazín-2-ilmetoxi)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 ácido 4-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenoximetil]-benzoico,
 [2,6-difluoro-4-(piridín-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona,
 25 [2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(piridín-2-ilmetoxi)-fenil]-metanona,
 [4-(piridín-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona,
 [2-fluoro-4-(6-metil-piridín-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-
 metanona,
 [4-(6-metil-piridín-2-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona,
 30 [2-fluoro-4-(4-metanosulfonil-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-
 metanona,
 [2-fluoro-4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona,
 [4-(2-bencenosulfonilmetil-benciloxi)-2-fluoro-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-
 metanona,
 35 [2-fluoro-4-(6-metoxi-piridín-3-ilmetoxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-
 metanona, y
 [4-(2-fluoro-4-trifluorometanosulfonil-benciloxi)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-
 metanona,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones
 40 1-11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11,
 para su uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso.

14. El uso de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las
 45 reivindicaciones 1-11, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sistema
 nervioso.