

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 479 440**

51 Int. Cl.:

C07D 237/08	(2006.01)	A61K 31/501	(2006.01)
C07D 237/12	(2006.01)	A61K 31/502	(2006.01)
C07D 237/14	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 237/18	(2006.01)		
C07D 237/20	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
A61K 31/50	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2009 E 09706750 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2252593**

54 Título: **Derivados de piridazina sustituidos que tienen actividad antagonista de histamina H₃**

30 Prioridad:

30.01.2008 US 62908 P

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

24.07.2014

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC. (100.0%)
41 Moores Road P.O. Box 4011
Frazer, PA 19355, US**

72 Inventor/es:

**HUDKINS, ROBERT L.;
KNUTSEN, LARS J.S.;
PROUTY, CATHERINE P.;
SUNDAR, BABU G. y
WELLS-KNECHT, KEVIN J.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 479 440 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piridazina sustituidos que tienen actividad antagonista de histamina H₃

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad antagonista de histamina H₃, así como a procedimientos para su uso y preparación.

Antecedentes

10 La histamina es un modulador de la actividad neuronal bien establecido y en la literatura se ha informado de al menos cuatro subtipos de receptores de histamina (H₁, H₂, H₃, H₄). Los receptores de histamina H₃ desempeñan un papel clave en la neurotransmisión en el sistema nervioso central. Los receptores H₃ se expresan de forma predominante en el cerebro, ubicados en la corteza cerebral, la amígdala, el hipocampo, el cuerpo estriado, el tálamo y el hipotálamo y también se pueden encontrar en la periferia (piel, pulmones, aparato cardiovascular, intestino, tubo gastrointestinal, etc.). Los receptores H₃ también se ubican en la región presináptica de las terminaciones nerviosas histaminérgicas y actúan como autorreceptores inhibidores (Alguacil y Pérez-García, 2003; Passani et al, 2004; Leurs et al, 2005; Celanire et al, 2005; Witkin y Nelson, 2004).

15 Cuando la histamina activa los receptores H₃, se inhibe la liberación de histamina. Los receptores H₃ también participan en la regulación presináptica de la liberación de acetilcolina, dopamina, GABA, glutamato y serotonina (véase, Repka-Ramírez, 2003; Chazot y Hann, 2001; Leurs et al, 1998). El receptor H₃ muestra un grado elevado de actividad constitutiva o espontánea (p. ej., el receptor está activo en ausencia de estimulación agonista) *in vitro* e *in vivo*, de modo que los ligandos del receptor pueden presentar efecto agonista, antagonista neutro o agonista inverso.

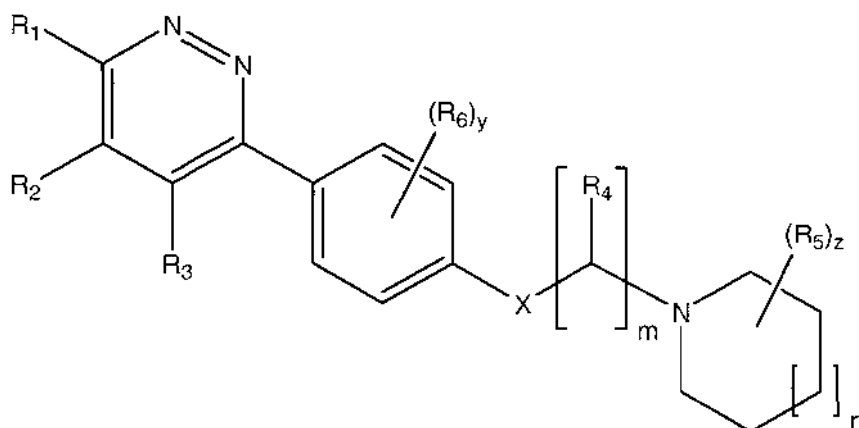
20 La ubicación y la función de las neuronas histaminérgicas en el SNC parece indicar que los compuestos que interaccionan con el receptor H₃ pueden tener utilidad en una serie de aplicaciones terapéuticas que incluyen la narcolepsia o los trastornos del sueño y la vigilia, la ingesta alimentaria, los trastornos de la conducta alimentaria, la obesidad, la cognición, el despertar, la memoria, los trastornos anímicos, la alteración de la atención anímica, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la demencia/enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, el dolor, el estrés, la migraña, la cinetosis, la depresión, los trastornos psiquiátricos y la epilepsia (Leurs et al, 2005; Witkin y Nelson, 2004, Hancock y Fox 2004; Esbenshade et al. 2006). Un antagonista/agonista inverso de H₃ podría ser importante para los trastornos gastrointestinales, los trastornos respiratorios tales como el asma, la inflamación y el infarto de miocardio.

30 Se hace referencia además a los documentos WO2008/013838, WO2008/137087, US 3239523, Lowrie, Journal of Medicinal Chemistry, 1966, 9(5), páginas 784-786, y EP1717235.

Por tanto, se necesitan compuestos que presenten actividad H₃.

Sumario

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



35 en la que

R¹ es -OR⁷, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -NR⁹R¹⁰, halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₄₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 3-10 miembros, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₄₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 3-10 miembros

está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹¹.

R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₄; o R² y R³ se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C₄₋₁₀ o fenilo, en los que cada uno de dichos cicloalquilo C₄₋₁₀ y fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o alquilo C₁₋₄;

5 cada R⁴ es independientemente H o alquilo C₁₋₄ u OH;

cada R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo;

cada R⁶ es independientemente halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NR⁹R¹⁰ o CN;

R⁷ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₄₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂ alquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo de 5-10 miembros o un heterocicloalquilo de 3-10 miembros;

10 R⁹ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo C₁₋₄ o arilalquilo;

cada R¹¹ es halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o -CN.

X es O o S;

m es 2, 3, 4, 5 o 6;

n es 0, 1 o 2;

15 y es 0, 1, 2, 3 o 4;

z es 0, 1, 2, 3, o 4;

y los estereoisómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

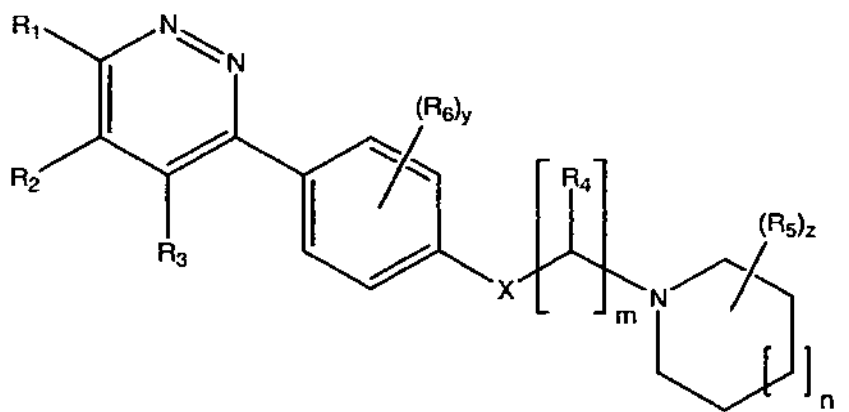
También se describen procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula I, así como sus usos farmacéuticos, en particular, como antagonistas/agonistas inversos de H₃.

20 Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

La presente solicitud describe compuestos de acuerdo con la fórmula I y la fórmula IA, composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I o la fórmula IA y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales, y procedimientos de tratamiento con el uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula I o la fórmula IA, tanto solos como en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluidos todos los solvatos, las sales farmacéuticamente aceptables y los estereoisómeros.

25

Los modos de realización preferentes de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula I:



en la que

30 R¹ es -OR⁷, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -NR⁹R¹⁰, halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₄₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 3-10 miembros, en el que cada uno de dichos alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₄₋₁₀, haloalquilo C₁₋₄, arilo C₆₋₁₂, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R¹¹.

R² y R³ son independientemente H o alquilo C₁₋₄; o R² y R³ se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C₄₋₁₀

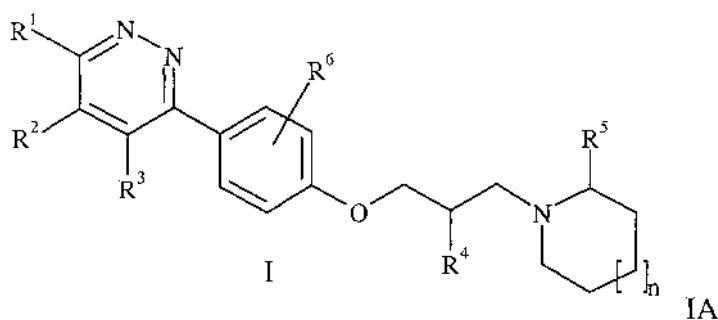
- o fenilo, en los que cada uno de dichos cicloalquilo C₄₋₁₀ y fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o alquilo C₁₋₄;
- cada R⁴ es independientemente H o alquilo C₁₋₄ u OH;
- cada R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄ o hidroxialquilo;
- 5 cada R⁶ es independientemente halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -OH, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -NR⁹R¹⁰ o CN;
- R⁷ es alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₄₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C₆₋₁₂, aril C₆₋₁₂ alquilo C₁₋₆, heteroarilalquilo de 5-10 miembros o un heterocicloalquilo de 3-10 miembros;
- R⁹ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo C₁₋₄ o arilalquilo;
- cada R¹¹ es halógeno, -OH, -O-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o -CN.
- 10 X es O o S;
- m es 2, 3, 4, 5 o 6;
- n es 0, 1 o 2;
- y es 0, 1, 2, 3 o 4;
- z es 0, 1, 2, 3 o 4;
- 15 y los estereoisómeros y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En modos de realización preferentes, R¹ se selecciona del grupo que consiste en -OR⁷, SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -NR⁹R¹⁰, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, arilo y heteroarilo. En otros modos de realización preferentes, R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₄, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o -NR⁹R¹⁰. En otros modos de realización, R¹ es H, halógeno o -NH₂. En otros modos de realización adicionales, R¹ es cloruro o fluoruro. En otros modos de realización
- 20 adicionales, R¹ es OR⁷. Otros modos de realización preferentes son aquellos en los que R¹ es -SR⁷, -SOR⁷ o -SO₂R⁷.
- En otros modos de realización adicionales, R¹ es metilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiofenilo, piridinilo, -O-alquilo C₁₋₄, -O-arilo, -O-CH₂arilo, -S-alquilo C₁₋₄, -S-CH₂arilo, -SO-CH₂arilo, -SO₂-CH₂arilo o benzofuranilo. En otros modos de realización preferentes, R¹ es H.
- 25 Determinados modos de realización preferentes de la presente invención incluyen compuestos en los que R⁵ es alquilo C₁₋₄ y n es 0.
- En otros modos de realización preferentes, R² es H. En otros modos de realización adicionales, R³ es H.
- En los modos de realización más preferentes, R², R³, R⁴ y R⁶ son cada uno H.
- 30 En algunos modos de realización preferentes, R² y R³ son cada uno H. En otros modos de realización R² y R³ se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C₄₋₁₀. En algunos modos de realización, R² y R³ se toman conjuntamente para formar un fenilo.
- En algunos modos de realización preferentes de la presente invención, cada R⁴ es independientemente H o metilo. En otros modos de realización, R⁴ es H.
- 35 En determinadas modos de realización, cada R⁵ es metilo. En otros modos de realización determinados, cada R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄.
- Los modos de realización preferentes de la presente invención incluyen aquellos en los que m es 1, 2 o 3. Preferentemente, m es 3.
- En otros modos de realización preferentes, n es 0 o 1. Preferentemente, n es 0.
- En algunos modos de realización, y es 0. En otros modos de realización, z es 1.
- 40 En los modos de realización más preferentes, X es O.
- Los compuestos particularmente preferentes de la presente invención incluyen:
- 3-cloro-6-{4-[3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}piridazina;

- 3-cloro-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]piridazina;
 3-metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}piridazina;
 3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-fenilpiridazina;
 3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-pirrolidin-1-il-piridazina;
 5 4-(6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazin-3-il)morfolina;
 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}piridazin-3-ilamina;
 metil-(6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazin-3-il)amina;
 1-(6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazin-3-il)piperidin-4-ol;
 3-cloro-6-{3-metoxi-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]fenil}piridazina;
 10 3-cloro-6-[3-metoxi-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 3-cloro-6-[2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 5-(6-cloro-piridazin-3-il)-2-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]benzonitrilo;
 5-(6-cloro-piridazin-3-il)-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)benzonitrilo;
 1-cloro-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina;
 15 3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}-6-tiofen-2-il-piridazina;
 1-cloro-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina;
 3-cloro-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-diaza-triciclo[6.2.2.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno;
 3-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazina;
 3-benciloxi-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 20 3-benciloxi-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazina;
 3-metoxi-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}piridazina;
 3-metoxi-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]piridazina;
 3-isopropoxi-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazina;
 3-fenoxi-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 25 3-(4-fluoro-benciloxi)-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazina;
 3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-(4-trifluorometil-benciloxi)piridazina;
 etil-(6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}piridazin-3-il)amina;
 bencil-(6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazin-3-il)amina;
 3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-metilsulfanilpiridazina;
 30 3-metilsulfanil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 1-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metilsulfanil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina;
 3-bencilsulfanil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazina;
 3-bencilsulfanil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]piridazina;
 3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-fenilmetanosulfinil-piridazina;
 35 3-fenilmetanosulfinil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-fenilmetanosulfonyl-piridazina;

- 3-fenilmetanosulfonil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 1-metoxi-4-[4-[3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina;
 1-metoxi-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]ftalazina;
 3-benzofuran-2-il-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]piridazina;
 5 1-bencilsulfanil-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]-fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina;
 3-cloro-6-[4-[(S)-2-metil-3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]fenil]piridazina;
 3-cloro-6-[4-[(S)-2-metil-3-(2-metilpiperidin-1-il)propoxi]-fenil]piridazina; y
 6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]piridazina;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10 También dentro del alcance de la invención se encuentran composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Otros modos de realización de la invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden además al menos un agente terapéutico adicional.

Otro modo de realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula IA:



- 15 en la que
- R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-OR^7$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-OSO_2R^7$, $-OCO_2R^7$, $-OC(O)R^7$, $-OP(O)R^7R^8$, $-NR^9R^{10}$, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo y heteroarilo;
- 20 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} , en los que cuando R^2 y R^3 son ambos alquilo C_{1-4} , se pueden tomar conjuntamente para formar un anillo mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros;
- R^4 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} ;
- R^5 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} ;
- R^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} y CN;
- R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , arilalquilo y heteroarilalquilo;
- 25 R^8 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} ;
- R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} en el que se ha reemplazado un átomo de C con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N y arilalquilo, en los que cuando R^9 y R^{10} son ambos alquilo C_{1-4} o uno de R^9 y R^{10} es un alquilo C_{1-4} y el otro es un alquilo C_{1-4} en el que se ha reemplazado un átomo de C con un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S y N, se
- 30 pueden tomar conjuntamente para formar un heterociclo de 4 a 7 miembros; y
- n es 0 o 1.

En modos de realización preferentes, R^1 se selecciona del grupo que consiste en $-OR^7$, SR^7 , $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-NR^9R^{10}$, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , arilo y heteroarilo. En otros modos de realización preferentes adicionales, R^2 , R^3 , R^4 y R^6 son H.

- 35 También dentro del alcance de la invención se encuentran composiciones farmacéuticas que comprenden al menos

un compuesto de fórmula IA y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Otros modos de realización de la invención incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden además al menos un agente terapéutico adicional.

Definiciones

- 5 A menos que se indique lo contrario, se debe entender que los siguientes términos, tal como se emplean anteriormente y a lo largo de la divulgación, tienen los siguientes significados.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores de \pm el 10 % de un valor especificado. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 50" incluye \pm el 10 % de 50, o desde 45 hasta 55.

- 10 La expresión "desde aproximadamente 10 hasta 100" incluye \pm el 10 % de 10 y \pm el 10 % de 100, o desde 9 hasta 110.

- Tal como se usa en el presente documento, un intervalo de valores en forma de "x-y" o "de x a y" o "desde x hasta y", incluye los números enteros x e y y los números enteros entre ellos. Por ejemplo, se pretende que las expresiones "1-6" o "de 1 a 6" o "desde 1 hasta 6" incluyan los números enteros 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Los modos de realización preferentes incluyen todos los números enteros individuales del intervalo, así como cualquier subcombinación de números enteros. Por ejemplo, los números enteros preferentes para "1-6" pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 2 a 6, etc.
- 15

- Tal como se usa en el presente documento, "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es lo suficientemente resistente para superar el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y, preferentemente, que se puede formular como agente terapéutico eficaz. La presente invención se refiere únicamente a compuestos estables.
- 20

- Tal como se usa en el presente documento, "sustituido" se refiere a uno o más átomos de hidrógeno cualesquiera en el átomo indicado que se reemplaza con un grupo seleccionado denominado en el presente documento "sustituyente", con la condición de que no se supere la valencia del átomo sustituido y que la sustitución dé lugar a un compuesto estable. Un grupo sustituido tiene de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3 y más preferentemente 1 sustituyentes seleccionados independientemente. Los sustituyentes preferentes incluyen, pero sin limitación, F, Cl, Br, I, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, NHOH, NO₂, CN, CF₃, CF₂CF₃, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo, arilalquilo, =O, C(=O)R, COOH, CO₂R, O-C(=O)R, C(=O)NRR', NRC(=O)R', NRCO₂R', OC(=O)NRR', -NRC(=O)NRR', -NRC(=S)NRR' y -SO₂NRR', en los que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o arilo C₆-C₁₀.
- 25
- 30

- Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente desde 1 hasta 6, más preferentemente de 1 a 3. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, octilo, etc. El resto alquilo de los grupos que contienen alquilo, tales como los grupos alcoxi, alcoxycarbonilo y alquilaminocarbonilo, tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente. Los grupos alquilo inferiores, que son preferentes, son grupos alquilo como se define anteriormente que contienen de 1 a 4 carbonos. Una denominación tal como "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical alquilo que contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.
- 35

- Tal como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente desde 1 hasta 6, más preferentemente de 1 a 3, en el que se ha reemplazado al menos un átomo de hidrógeno con un átomo de halógeno. Una denominación tal como "haloalquilo C₁-C₄" se refiere a un radical haloalquilo que contiene desde 1 hasta 4 átomos de carbono. Los ejemplos de haloalquilos preferentes incluyen -CH₂F, -CHF₂ y -CF₃.
- 40

- Tal como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere a una cadena lineal o a cadenas de hidrocarburo ramificadas de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Una denominación "alquenilo C₂-C₈" se refiere a un radical alquenilo que contiene desde 2 hasta 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, 2,4-pentadienilo, etc.
- 45

Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

- Tal como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere a una cadena lineal o a cadenas de hidrocarburo ramificadas de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Una denominación "alquinilo C₂-C₈" se refiere a un radical alquinilo que contiene desde 2 hasta 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadiinilo, etc. Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos.
- 50

Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos de alquilo mono- o bicíclico parcialmente saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Determinados modos de realización contienen de 3 a 6 átomos de carbono, preferentemente 3 o 4 átomos de carbono, y otros modos de realización contienen 5 o 6 átomos de carbono. Una denominación tal como "cicloalquilo C₅-C₇" se refiere a un radical cicloalquilo que contiene desde 5 hasta 7 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pinenilo, pinanilo y adamantanilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático mono- o bicíclico sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 12 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo preferentes incluyen grupos fenilo y naftilo sustituidos o no sustituidos. En la definición de "arilo" se incluyen sistemas de anillos condensados, incluidos, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático está condensado con un anillo de cicloalquilo. Los ejemplos de sistemas de anillos condensados de este tipo incluyen, por ejemplo, indano, indeno y tetrahidronaftaleno. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclilo" se refieren a un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido en el que se reemplazan uno o más átomos de carbono de anillo con al menos un heteroátomo tal como -O-, -N- o -S-. Determinados modos de realización incluyen anillos de 4 a 9 miembros, preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, y otros modos de realización incluyen anillos de 5 o 6 miembros. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados, y en anillos no aromáticos, opcionalmente, el nitrógeno puede estar sustituido. Se pretende que los heterociclos incluyan grupos heteroarilo y heterocicloalquilo. Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que contiene de 5 a 10 átomos de carbono de anillo en el que se reemplazan uno o más átomos de carbono de anillo con al menos un heteroátomo tal como -O-, -N- o -S-. Determinados modos de realización incluyen anillos de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, picolinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianaftenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y quinoxalinilo. En la definición de "heteroarilo" se incluyen sistemas de anillos condensados, incluidos, por ejemplo, sistemas de anillos en los que un anillo aromático está condensado con un anillo de heterocicloalquilo. Los ejemplos de sistemas de anillos condensados de este tipo incluyen, por ejemplo, ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, cromeno e isocromeno. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En determinados modos de realización preferentes, el heteroarilo es piridinilo, más preferentemente piridin-2-ilo o tienilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que se reemplazan uno o más átomos de carbono de anillo con al menos un heteroátomo tal como -O-, -N- o -S-. Determinados modos de realización incluyen anillos de 4 a 9 miembros y anillos de 3 a 10 miembros, preferentemente anillos de 3 a 7 miembros y más preferentemente de 3 a 6 miembros, y otros modos de realización incluyen anillos de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazalinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxazinilo, oxatiazinilo y oxadiazinilo, preferentemente pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, orazapanilo, más preferentemente pirrolidinilo o piperidinilo. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

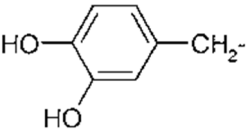
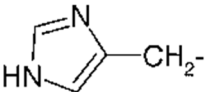
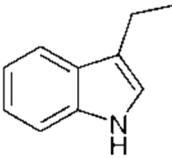
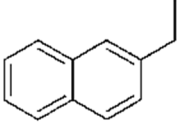
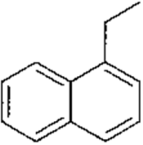
Tal como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, bromobencilo, fenetilo, benzhidrido, difenilmetilo, trifenilmetilo, difeniletilo, naftilmetilo, etc. preferentemente bencilo. Los grupos arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo heteroarilo. Los grupos heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" se refiere a un grupo que contiene tanto un grupo amino como un grupo carboxilo. Los modos de realización de aminoácidos incluyen α -, β - y γ -aminoácidos. Los α -aminoácidos tienen una fórmula general HOOC-CH(cadena lateral)-NH₂. Los aminoácidos pueden estar en configuración D, L o racémica. Los aminoácidos incluyen restos naturales y no naturales. Los aminoácidos naturales incluyen los 20 α -aminoácidos clásicos que se encuentran en las proteínas, tales como glicina, serina, tirosina, prolina, histidina, glutamina, etc. Los aminoácidos naturales también pueden incluir aminoácidos distintos de los α (tales como β -alanina, ácido γ -aminobutírico, homocisteína, etc.), aminoácidos poco frecuentes (tales como 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, 3-metilhistidina, etc.) y aminoácidos no proteínicos (tales como citrulina, ornitina, canavanina, etc.). Los aminoácidos no naturales son bien conocidos en la técnica e incluyen análogos de los aminoácidos naturales. Véase, Lehninger, A. L. Biochemistry, 2^a ed.; Worth Publishers: Nueva York, 1975; 71-77,

5 cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia. Los aminoácidos no naturales también incluyen α -aminoácidos en los que las cadenas laterales se reemplazan con derivados sintéticos. En determinados modos de realización, los grupos sustituyentes para los compuestos de la presente invención incluyen el residuo de un aminoácido después de retirar el resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo; es decir, grupos de fórmula -C(=O)CH(cadena lateral)-NH₂. A continuación en la tabla A se muestran cadenas laterales representativas de α -aminoácidos naturales y no naturales.

Tabla A

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" o "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, preferentemente un ser humano, o un/a niño/a, que padece, o tiene la posibilidad de padecer una o más enfermedades y afecciones descritas en el presente documento.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para evitar o tratar los síntomas de un trastorno en particular. Estos trastornos incluyen, pero sin limitación, los trastornos patológicos y neurológicos relacionados con la actividad anómala de los receptores que se describen en el presente documento, en los que el tratamiento o la prevención comprende inhibir, inducir o potenciar la actividad de los mismos al poner en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del criterio médico razonable, son adecuados para entrar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin excesivas complicaciones de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

- 15 El término "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, incluye todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares, aceptables para uso farmacéutico, por ejemplo, aquellos para los que la Food and Drug Administration de EE. UU. ha acordado el estatus de Generally Regarded as Safe (GRAS). El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica, tal como en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams y Wilkins: Filadelfia, PA, 2000. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar principios activos complementarios en las composiciones.

- 20 Tal como se usa en el presente documento, el término "dosis unitaria" se refiere a una dosis individual que se puede administrar a un paciente y que se puede manipular y envasar fácilmente y permanece como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende el propio compuesto activo o como una composición farmacéuticamente aceptable, como se describe a continuación en el presente documento.

- 25 Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que se modifica el compuesto original al preparar sales de ácidos o de bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen las que derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares. Estas sales fisiológicamente aceptables se preparan por procedimientos conocidos en la técnica, p. ej., disolviendo las bases de amina libres con un exceso del ácido en alcohol acuoso, o neutralizando un ácido carboxílico libre con una base de metal alcalino tal como un hidróxido, o con una amina.

- 30 Los compuestos descritos a lo largo del presente documento se pueden usar o preparar de formas alternativas. Por ejemplo, muchos compuestos que contienen amino se pueden usar o preparar como una sal de adición de ácido. Con frecuencia, estas sales mejoran las propiedades de aislamiento y manipulación del compuesto. Por ejemplo, en función de los reactivos, las condiciones de reacción y similares, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar o preparar, por ejemplo, como sus sales de clorhidrato o tosilato. También se contempla que estén dentro del alcance de la presente invención las formas cristalinas isomorfas, todas las formas quirales y racémicas, N-óxidos, hidratos, solvatos e hidratos de sales ácidos.

- 35 Determinados compuestos ácidos o básicos de la presente invención pueden existir como iones dipolares. Se contempla que estén dentro del alcance de la presente invención todas las formas de los compuestos, incluidos los ácidos libres, las bases libres y los iones dipolares. En la técnica es bien conocido que, con frecuencia, los compuestos que contienen grupos tanto amino como carboxi existen en equilibrio con sus formas iónicas dipolares. Por tanto, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento que contengan, por ejemplo, grupos tanto amino como carboxi, también incluyen la referencia a sus iones dipolares correspondientes.

- 40 Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más átomos de carbono y/o azufre sustituidos de forma asimétrica y se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Por tanto, se pretenden todas las formas isómeras de una estructura, incluidas todas las formas estereogénicas (tales como formas

- enantiómeras, diastereómeras y/o meso, ya sean quirales o racémicas), todas las aquirales, todas las geométricas y/o todas las isómeras conformacionales, a menos que la forma estereoquímica específica u otra forma isómera esté específicamente indicada y/o sea aquiral. En la técnica es bien conocido cómo se preparan y aíslan estas formas isómeras de una estructura, incluidas las que tienen centros estereogénicos, incluidas las formas estereogénicas en las que la estructura está presente en forma ópticamente activa. Por ejemplo, las mezclas de estereoisómeros se pueden separar por técnicas habituales que incluyen, pero sin limitación, la resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, la formación de sales preferenciales, la recristalización y similares, o por síntesis quiral, bien desde materiales de partida quirales o por síntesis deliberada de centros quirales objetivo.
- 5
- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.
- Los términos "tratamiento" y "tratar", tal como se usan en el presente documento, incluyen el tratamiento preventivo (p. ej., profiláctico), curativo y/o paliativo. Asimismo, tal como se usan en el presente documento, los términos "tratamiento", "que trata" y "tratar" se refieren a invertir, aliviar o inhibir la progresión del trastorno o la afección a la que se aplican los términos, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección.
- 15 Cuando una variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o en cualquier fórmula, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Se permiten únicamente combinaciones de sustituyentes y/o variables si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables.
- Se cree que las fórmulas y los nombres químicos usados en el presente documento de forma correcta y precisa reflejan los compuestos químicos subyacentes. Sin embargo, la naturaleza y el valor de la presente invención no dependen de la corrección teórica de estas fórmulas, en su totalidad o parcialmente. Por tanto, se entiende que no se pretende que las fórmulas usadas en el presente documento, así como los nombres químicos atribuidos a los compuestos que se indican de forma correspondiente, limiten la invención en modo alguno, incluida su restricción a cualquier forma tautómera específica o a cualquier isómero óptico o geométrico específico, excepto cuando esta estereoquímica esté claramente definida.
- 20
- 25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos anteriormente. Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de compuestos de la presente invención derivadas de la combinación de estos compuestos con sales de adición de ácidos o bases no tóxicos.
- 30 Las sales de adición de ácido incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, cítrico, propiónico, tartárico, glutámico, salicílico, oxálico, metanosulfónico, para-toluenosulfónico, succínico y benzoico, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados.
- Las sales de adición de base incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos y similares de amonio y metales alcalinos y alcalinotérreos, así como sales derivadas de aminas orgánicas básicas tales como aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxialcaminas y similares. Estas bases útiles en la preparación de las sales de la presente invención incluyen, por tanto, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de calcio, metilamina, dietilamina, etilendiamina, ciclohexilamina, etanolamina y similares.
- 35
- 40 Además de las sales farmacéuticamente aceptables, en la invención se incluyen otras sales. Pueden servir como intermedios en la purificación de los compuestos, en la preparación de otras sales o en la identificación y caracterización de los compuestos o los intermedios.
- Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención también pueden existir como diversos solvatos, tales como agua, metanol, etanol, dimetilformamida, acetato de etilo y similares. También se pueden preparar mezclas de estos solvatos. El origen de este solvato puede ser el disolvente de la cristalización, inherente al disolvente de preparación o cristalización o impropio de dicho disolvente. Estos solvatos están dentro del alcance de la presente invención.
- 45
- Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisómeras. Como tal, los compuestos de la presente invención incluyen tanto diastereómeros como enantiómeros. Normalmente, los compuestos se preparan como racematos y se pueden usar como tal si conviene, pero se pueden aislar o sintetizar enantiómeros individuales por técnicas convencionales si así se desea. Estos racematos y enantiómeros individuales y mezclas de los mismos forman parte de la presente invención.
- 50
- En la técnica se conoce bien cómo preparar y aislar estas formas ópticamente activas. Se pueden preparar estereoisómeros específicos por síntesis estereoespecífica con el uso de materiales de partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de productos o materiales de partida se pueden resolver y recuperar por técnicas conocidas en la técnica, tales como la resolución de formas racémicas, la
- 55

5 cromatografía normal, de fase inversa y quiral, la recristalización, la resolución enzimática o la recristalización fraccionada de sales de adición formadas por reactivos usados con ese fin. Se describen procedimientos útiles de resolución y recuperación de estereoisómeros específicos en Eliel, E. L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley: Nueva York, 1994, y Jacques, J, et al. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley: Nueva York, 1981, ambos incorporados por referencia en el presente documento en su totalidad.

10 Se reconoce además que los grupos funcionales presentes en los compuestos de fórmula I y fórmula IA pueden contener grupos protectores. Por ejemplo, los sustituyentes de las cadenas laterales de los aminoácidos de los compuestos de fórmula I y fórmula IA pueden estar sustituidos con grupos protectores tales como grupos benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores son conocidos por sí mismos como grupos químicos
15 funcionales que se pueden unir de forma selectiva y retirar de funcionalidades, tales como grupos hidroxilo y grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para hacer a dicha funcionalidad inerte a las condiciones de reacción química a las que se expone el compuesto. Con la presente invención se puede emplear cualquiera de una variedad de grupos protectores. Los grupos preferentes para proteger las lactamas incluyen grupos sililo tales como los grupos t-butildimetilsililo ("TBDMS"), dimetoxibenzhidrido ("DMB"), acilo, bencilo ("Bn") y metoxibencilo. Los grupos preferentes para proteger los grupos hidroxilo incluyen TBS, acilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), t-butiloxicarbonilo ("Boc") y metoximetilo. Se pueden encontrar muchos otros grupos protectores habituales empleados por los expertos en la técnica en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2ª Ed., Wiley & Sons, 1991.

20 Con fines terapéuticos, se pueden administrar los compuestos de la presente invención por cualquier medio que dé lugar al contacto del agente activo con el sitio de acción del agente en el cuerpo del sujeto. Los compuestos se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para su uso junto con productos farmacéuticos, bien como agentes terapéuticos individuales o combinación con otros agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, analgésicos. Los compuestos empleados en los procedimientos de la presente invención que incluyen, por ejemplo,
25 los compuestos de fórmula I y fórmula IA, se pueden administrar por cualquier medio que dé lugar al contacto de los agentes activos con el/los sitio(s) de acción de los agentes en el cuerpo del paciente. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de enfermedades y trastornos descritos en el presente documento a un sujeto con necesidad de los mismos.

30 El facultativo a cargo del diagnóstico, como experto en la técnica, puede determinar con facilidad una cantidad terapéuticamente eficaz mediante el uso de técnicas convencionales. La dosis eficaz variará en función de una serie de factores, incluidos el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del agente activo con excipientes apropiados y la vía de administración. Típicamente, los compuestos se administran a niveles de dosificación más bajos, con un aumento gradual hasta que se logra el efecto deseado.

35 Los intervalos de dosis típicos van desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con una dosis preferente de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta 10 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis diaria preferente para humanos adultos incluye aproximadamente 25, 50, 100 y 200 mg, y una dosis equivalente para niños. Los compuestos se pueden administrar en una o más formas farmacéuticas unitarias. La dosis unitaria va desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg administrados de una a cuatro veces
40 al día, preferentemente desde aproximadamente 10 mg hasta 300 mg, dos veces al día. En un procedimiento alternativo de descripción de una dosis eficaz, una dosis unitaria oral es aquella que es necesaria para lograr una concentración sérica de aproximadamente 0,05 a 20 µg/ml en un sujeto y, preferentemente, de aproximadamente 1 a 20 µg/ml.

Si bien los compuestos de la presente invención se pueden administrar como productos químicos puros, es preferente presentar el principio activo como una composición farmacéutica.

45 En términos generales, los compuestos terapéuticos de la presente invención se pueden administrar a un paciente solos o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En consecuencia, preferentemente, los compuestos de la invención, por ejemplo, los compuestos de fórmula I y fórmula IA, se combinan con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual como se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1980), cuya divulgación se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. El/los vehículo(s) debe(n) ser
50 aceptable(s) en el sentido de que sea(n) compatible(s) con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial(es) para el receptor del/de los mismo(s). Las proporciones relativas de principio activo y vehículo se pueden determinar, por ejemplo, por la solubilidad y la naturaleza química de los compuestos, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual.

55 Los compuestos de la presente invención se pueden formular como composiciones farmacéuticas mezclándolos con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes se seleccionan sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual, como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams y Wilkins: Filadelfia, PA, 2000. Las composiciones se pueden formular para controlar y/o retardar la liberación del/de los principio(s) activo(s), como

en formulaciones de disolución rápida, de liberación modificada o de liberación mantenida. Estas composiciones de liberación controlada o de liberación prolongada pueden utilizar, por ejemplo, polímeros de lactida biocompatibles biodegradables, copolímeros de lactida/glicólido, copolímeros de polioxietileno y polioxipropileno u otras matrices poliméricas sólidas o semisólidas conocidas en la técnica.

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

15 Para la administración por vía oral, los comprimidos, las pastillas, los polvos, las cápsulas, las pastillas para chupar y similares pueden contener uno o más de los siguientes: diluyentes o cargas tales como almidón o celulosa; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, gelatinas o polivinilpirrolidonas; disgregantes tales como almidón o derivados de celulosa; lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta piperita o aroma de cereza. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los excipientes enumerados anteriormente y, adicionalmente, pueden contener un vehículo semisólido o líquido, tal como polietilenglicol. Las formas farmacéuticas orales sólidas pueden tener recubrimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos. Las preparaciones líquidas pueden ser en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc. acuoso u oleosos, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como tensioactivos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, diluyentes, agentes edulcorantes y aromatizantes, tintes y conservantes.

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

30 Otros modos de administración posibles incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios tales como polvo seco, aerosoles o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicocolato, o soluciones oleosas para su administración en forma de gotas nasales, o como un gel para aplicarlo por vía intranasal. Las formulaciones para uso tópico son en forma de una pomada, crema o gel. Típicamente, estas formas incluyen un vehículo, tal como vaselina, lanolina, alcohol estearílico, polietilenglicoles o sus combinaciones, y bien un agente emulsionante, tal como laurilsulfato de sodio, o un agente gelificante, tal como goma tragacanto. Las formulaciones adecuadas para administración por vía transdérmica se pueden presentar como parches individuales, como en un sistema de depósito o microdepósito, un sistema adhesivo de difusión controlada o un sistema de matriz de tipo dispersión. Las formulaciones para administración por vía bucal incluyen, por ejemplo, comprimidos oblongos o pastillas para chupar, y también incluyen una base aromatizada, tal como sacarosa goma arábiga, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para administración por vía rectal se presentan preferentemente como supositorios de dosis unitaria, con un vehículo de base sólida, tal como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato.

40 También se encuentran dentro del ámbito de la presente invención los kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento del dolor, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y/u otros compuestos terapéuticos descritos en el presente documento, en uno o más recipientes estériles. La esterilización del recipiente se puede llevar a cabo usando metodología de esterilización convencional bien conocida por los expertos en la técnica. Los recipientes estériles de materiales pueden comprender recipientes independientes o uno o más recipientes con varias compartimentos, como se ejemplifica con el recipiente de dos compartimentos UNIVIAL™ (disponible de Abbott Labs, Chicago, Illinois), según se desee. El compuesto de la invención y/u otro compuesto terapéutico como se describe en el presente documento puede ser independiente o estar combinado en una única forma farmacéutica como se describe anteriormente. Estos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de diversos componentes convencionales de kits farmacéuticos, tales como, por ejemplo, uno o más vehículos

farmacéuticamente aceptables, viales adicionales para mezclar los componentes, etc., como resultará fácilmente evidente para los expertos en la técnica. También se pueden incluir en el kit instrucciones, tanto como prospecto o como etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes que se deben administrar, directrices de administración y/o directrices para mezclar los componentes.

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en procedimientos para unir receptores de histamina, más preferentemente receptores de histamina H₃. Esta unión se puede llevar a cabo al poner en contacto el receptor con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula IA. Los receptores de histamina pueden estar ubicados en el sistema nervioso central o estar ubicados en la periferia del sistema nervioso central o en ambas ubicaciones. Preferentemente, la etapa de contacto se lleva a cabo en un medio acuoso, preferentemente con una fuerza iónica, pH y similares fisiológicamente pertinentes.

En otro aspecto adicional, la invención se refiere a procedimientos de unión de receptores de histamina, más preferentemente receptores de histamina H₃, que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, incluidos, por ejemplo, un compuesto de fórmula I o de fórmula IA.

- 15 En determinados aspectos preferentes, el procedimiento comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula.

En algunos modos de realización preferentes, los receptores de histamina son receptores de histamina H₃. En determinados modos de realización más preferentes, el compuesto se une de forma selectiva a receptores de histamina H₃ en relación con los receptores H₁, H₂ y/o H₄. En determinados modos de realización preferentes, los receptores de histamina H₃ están ubicados en el sistema nervioso central. En algunos otros modos de realización preferentes, el compuesto de fórmula I o de fórmula IA presenta actividad frente a los receptores de histamina. En determinados modos de realización preferentes, la unión agoniza la actividad de los receptores canabinoides. En otros modos de realización preferentes, la unión antagoniza la actividad de los receptores canabinoides, más preferentemente como un antagonista neutro. En otros modos de realización preferentes adicionales, la unión agoniza de forma inversa la actividad de los receptores canabinoides.

En otros modos de realización preferentes adicionales, los compuestos de fórmula I y de fórmula IA de los mismos presentan actividad frente a los receptores de histamina *in vivo*. En modos de realización preferentes alternativos, los compuestos de fórmula I y de fórmula IA presentan actividad frente a los receptores de histamina *in vitro*.

También se describen procedimientos de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección a los que puede afectar o se pueden modular o controlar a través de la unión de receptores de histamina, preferentemente de histamina H₃. Más preferentemente, estas enfermedades, trastornos y/o afecciones se seleccionan del grupo que consiste en narcolepsia o trastornos del sueño y la vigilia, trastornos de la ingesta alimentaria, trastornos de la conducta alimentaria, obesidad, trastornos cognitivos, trastornos del despertar, trastornos de memoria, trastornos anímicos, alteración de la atención anímica, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), demencia/enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, cinetosis, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, inflamación e infarto de miocardio. En modos de realización preferentes, la enfermedad o el trastorno es narcolepsia o un trastorno del sueño y la vigilia. En modos de realización preferentes, la enfermedad o el trastorno es un trastorno por déficit de atención con hiperactividad. En otros modos de realización adicionales, la enfermedad o un trastorno cognitivo. Los procedimientos descritos en el presente documento comprenden administrar a un sujeto que necesita un tratamiento de ese tipo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, preferentemente un compuesto de fórmula I o de fórmula IA.

En determinados modos de realización preferentes, el trastorno es narcolepsia o un trastorno del sueño y la vigilia. De forma alternativa, el trastorno tratado es un trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

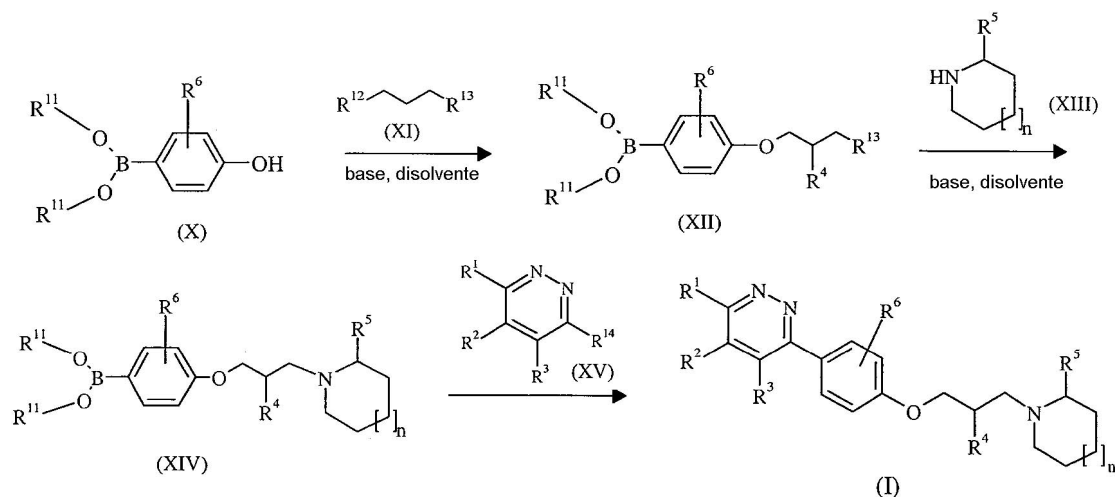
45 Como apreciarán los expertos en la técnica, a la luz de las enseñanzas anteriores, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención. Por lo tanto, se entiende que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, se puede poner en práctica la invención de modos distintos a los descritos específicamente en el presente documento y se pretende que el alcance de la invención englobe todas estas variaciones.

50 **Procedimientos de preparación**

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una serie de procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluidos, pero sin limitación, los que se describen a continuación, o a través de modificaciones de estos procedimientos, aplicando técnicas habituales conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Se contempla que todos los procedimientos divulgados en relación con la presente invención se pongan en práctica a cualquier escala, incluidas la escala de miligramos, gramos, multigramos, kilogramos, multikilogramos o industrial comercial.

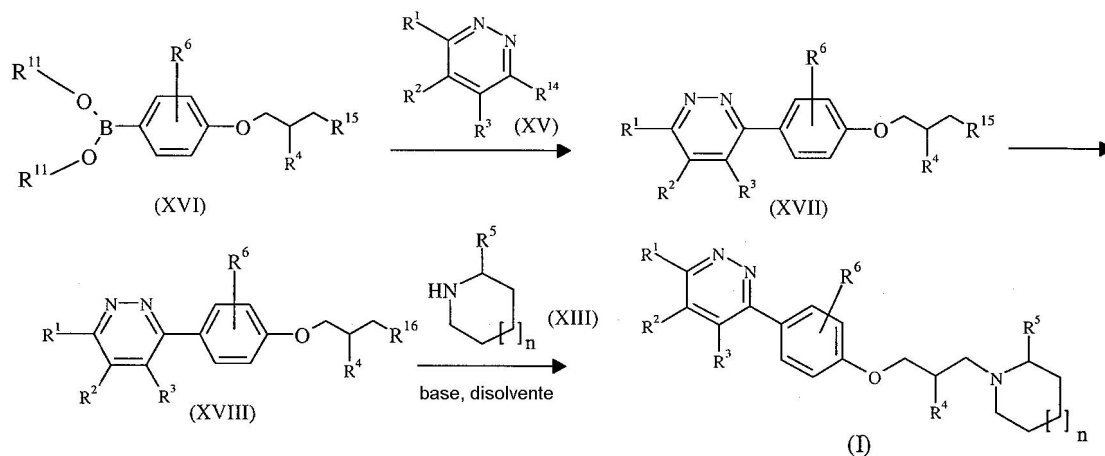
Las vías generales para preparar los ejemplos mostrados en el presente documento se muestran en los esquemas de 1 a 6. Los reactivos y materiales de partida están disponibles comercialmente o un experto en la técnica los sintetiza fácilmente por técnicas bien conocidas. Todos los sustituyentes de los esquemas de síntesis son como se define anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

5 **Esquema 1: síntesis general de compuestos de fórmula I y fórmula IA por reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición**



Un derivado de éter de boro de fórmula general X, en la que R^6 se define anteriormente y R^{11} es, por ejemplo, un alquilo inferior, se alquila con un alcano sustituido de fórmula general XI, en la que R^{12} y R^{13} son grupos salientes adecuados, tales como bromo o cloro, en presencia de una base, tal como un carbonato de metal alcalino o una base de nitrógeno tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como tolueno, un éter dialquílico, p-dioxano o tetrahidrofurano. El derivado de éter resultante de fórmula general XII se hace reaccionar después en una reacción de desplazamiento nucleófilo con una amina de fórmula general XIII en presencia de una base y un disolvente adecuado, para proporcionar un derivado de éter de boro o de ácido borónico de fórmula general XIV. Este compuesto se somete a una reacción de acoplamiento catalizada por metales de transición con un derivado de piridazina de fórmula general XV, en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente y R^{14} es un grupo saliente adecuado, en condiciones como las correspondientes a una reacción de acoplamiento de Suzuki, en presencia de un catalizador de paladio adecuado como se describe, por ejemplo, en Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide. [En: Top. Curr. Chem., 2002; 219] Miyaura, Norio; Editor. (2002), Editor: (Springer-Verlag, Berlín, Alemania), para proporcionar un compuesto de fórmula general I o fórmula IA, en las que n y los sustituyentes de R^1 a R^6 son como se define anteriormente. En el procedimiento para proporcionar el ejemplo 1 se ilustra un ejemplo de la metodología detallada para este tipo de reacciones.

Esquema 2: síntesis general de compuestos de fórmula I y fórmula IA por una estrategia alternativa de acoplamiento catalizada por metales de transición



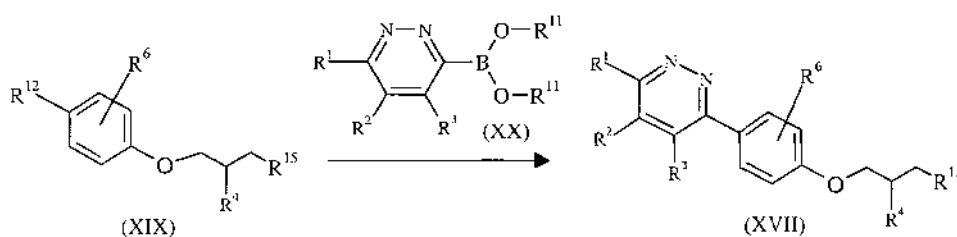
Un derivado de éter de boro o de ácido borónico de fórmula general XVI, en la que R^4 y R^6 son como se define anteriormente, R^{11} es, por ejemplo, un alquilo inferior o hidrógeno, R^{15} es, por ejemplo, un alcohol u otra

25

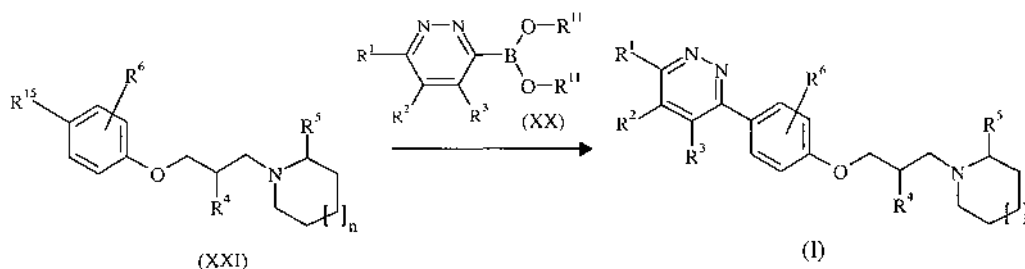
funcionalidad que se pueda convertir con facilidad en un grupo saliente por procedimientos habituales, se somete a una reacción de acoplamiento catalizada por metales de transición con un derivado de piridazina de fórmula general XV, en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se define anteriormente y R^{14} es un grupo saliente adecuado, en condiciones tales como las correspondientes a una reacción de acoplamiento de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio adecuado como se describe, por ejemplo, en Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide. [En: Top. Curr. Chem., 2002; 219] Miyaura, Norio; Editor. (2002), Editor: (Springer-Verlag, Berlín, Alemania), para proporcionar un compuesto de fórmula general XVII. Este producto se convierte en un compuesto de fórmula general XVIII, en la que R^{16} es un grupo saliente adecuado, por ejemplo, un mesilato, un *p*-toluenosulfonato o un halógeno tal como bromo o cloro. Este intermedio XVIII se convierte en un compuesto de fórmula general I o IA, en el que n y los sustituyentes de R^1 a R^6 son como se describe anteriormente, en una reacción de desplazamiento nucleófilo con una amina cíclica de fórmula general XIII en presencia de una base y un disolvente adecuado.

En el procedimiento para proporcionar el ejemplo 43 se ilustra un ejemplo de la metodología detallada para este tipo de reacciones.

Esquema 3: síntesis general de compuestos de fórmula I y fórmula IA por una estrategia inversa de acoplamiento catalizada por metales de transición



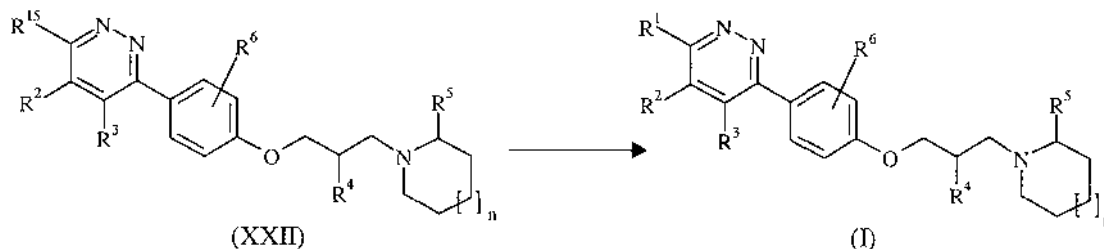
Esquema 4: síntesis general de compuestos de fórmula I y fórmula IA por una estrategia inversa de acoplamiento catalizada por metales de transición



Las estrategias de acoplamiento catalizadas por metales de transición para la síntesis de compuestos de fórmula general XII o XVII ilustradas en los esquemas 1 y 2 se caracterizan, por ejemplo, por un éster fenilborónico o una funcionalidad relacionada que reacciona, por ejemplo, con un derivado de piridazina halogenado en presencia de un catalizador derivado de paladio adecuado. Existen alternativas que se pueden usar en las que un compuesto de fórmula XIX, en la que R^4 , R^6 , R^{12} y R^{15} son como se define anteriormente, se deja reaccionar con un derivado de boro que contiene piridazina de fórmula XX, en la que R^4 , R^6 , R^{12} y R^{15} se definen anteriormente, usando procedimientos generales como los descritos, por ejemplo, en Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide. [En: Top. Curr. Chem., 2002; 219] Miyaura, Norio; Editor. (2002), Editor: (Springer-Verlag, Berlín, Alemania), para proporcionar un compuesto de fórmula general XVII, en la que los sustituyentes de R^1 a R^4 , R^6 y R^{15} son como se describe anteriormente. Este compuesto de fórmula XVII se puede convertir en un compuesto de fórmula I o IA por los procedimientos descritos de forma general en el esquema 2.

Esta estrategia de una estrategia de acoplamiento inversa catalizada por metales de transición se ilustra adicionalmente con la reacción de un éster fenílico de fórmula general XXI, en la que n , R^4 , R^5 , R^6 se definen anteriormente y R^{15} es un grupo saliente adecuado, que se deja reaccionar con un derivado de boro que contiene piridazina de fórmula XX, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^{11} se definen anteriormente, usando procedimientos generales como los descritos, por ejemplo, en Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide. [En: Top. Curr. Chem., 2002; 219] Miyaura, Norio; Editor. (2002), Editor: (Springer-Verlag, Berlín, Alemania), para proporcionar un compuesto de fórmula general I o IA, en las que n y los sustituyentes de R^1 a R^6 son como se describe anteriormente.

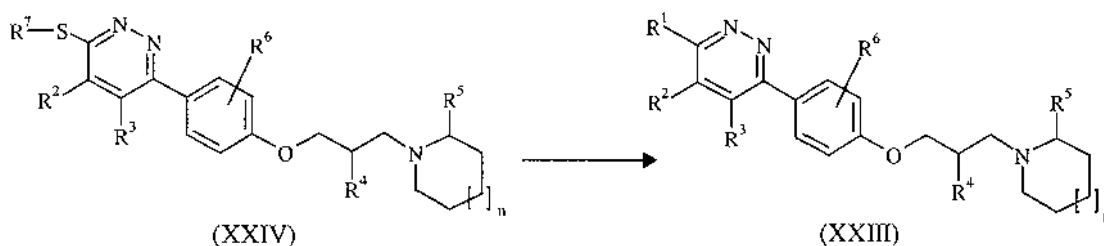
Esquema 5: desplazamiento directo con un nucleófilo en la posición 4 de una piridazina



5 En casos en los que se pueda disponer de un derivado de piridazina preformado tal como XXII por los procedimientos generales descritos en el presente documento, en la que n y los sustituyentes de R² a R⁶ son como se define anteriormente y R¹⁵ es un grupo saliente adecuado, se puede generar un compuesto de fórmula I o IA por desplazamiento nucleófilo con una variedad de nucleófilos, tales como alcoholes, tioles y aminas sustituidos adecuadamente, representados por las fórmulas HOR⁷, HSR⁷, HNR⁹R¹⁰ en presencia de una base apropiada.

En el procedimiento para proporcionar el ejemplo 20 se ilustra un ejemplo de la metodología detallada para este tipo de reacciones.

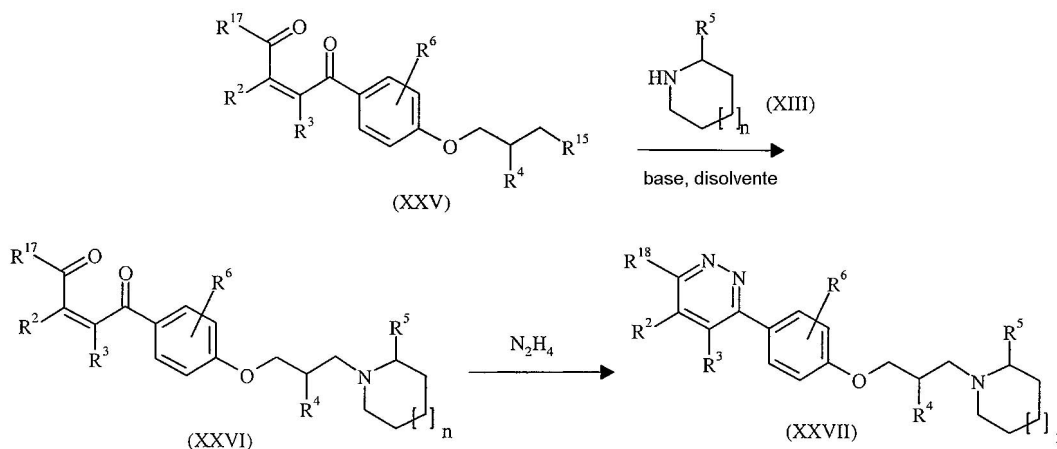
10 **Esquema 6: Procedimiento de oxidación para la posición 4 de una piridazina**



15 En ejemplos en los que el grupo R¹, en un ejemplo tal como el compuesto XXIII, es SOR⁷ o -SO₂R⁷, en los que R⁷, n y los sustituyentes de R¹ a R⁶ son como se define anteriormente, se puede llevar a cabo una reacción de oxidación de un compuesto tal como XXIV, en el que R⁷ es como se define anteriormente, con una variedad de agentes oxidantes, tales como ácido m-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno u Oxone. Si el grupo R¹ deseado es -SOR⁷, se pueden usar condiciones más suaves, tales como Oxone en alcohol acuoso o tetrahidrofurano, a temperatura más baja.

En el procedimiento para proporcionar el ejemplo 35 se ilustra un ejemplo de la metodología detallada para este tipo de reacciones.

20 **Esquema 7: síntesis de piridazina por medio del uso de derivados de 1,4-dicetona intermedios**



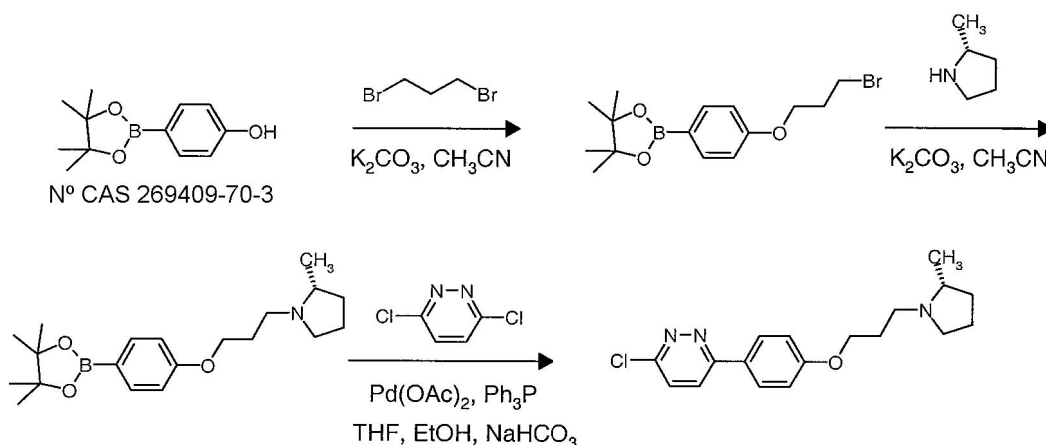
Un derivado de 1,4-dicetona de fórmula general XXV, en la que R², R³, R⁴ y R⁶ son como se define anteriormente, R¹⁵ es un grupo saliente adecuado y R¹⁷ es, por ejemplo, un grupo hidroxilo, se hace reaccionar con una amina

- 5 cíclica de fórmula general XIII, en la que n y R^5 son como se define anteriormente, en presencia de una base y un disolvente adecuado para proporcionar un compuesto de fórmula general XXVI, en la que n , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^{17} son como se define anteriormente. El derivado de 1,4-dicetona XXVI se hace reaccionar después, por ejemplo, con hidrato de hidrazina para proporcionar un derivado de piridazina de fórmula XXVII, en la que n , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 son como se define anteriormente. En algunos casos, R^{18} , que inicialmente puede ser un grupo hidroxilo, requerirá un tratamiento más detallado, por ejemplo, por cloración, utilizando reactivos tales como cloruro de tionilo u oxiclorigo de fósforo, para proporcionar ejemplos en los que R^{18} es, por ejemplo, halógeno. Entonces, el producto representa un compuesto de fórmula I o IA, o se puede tratar con facilidad para obtener otros compuestos de fórmula I o IA por procedimientos descritos en el presente documento.
- 10 Se dispone de una variedad de procedimientos diferentes para la conversión de derivados de fenoxipropilpirrolidina 3-sustituidos y derivados de fenoxipropilpiperidina 3-sustituidos en los derivados de piridazina correspondientes, por ejemplo, como los descritos en manuales corrientes de química heterocíclica tales como Heterocyclic Chemistry, cuarta edición. Joule, J. A.; Mills, K. (2000). Editor: Blackwell Science Ltd., Oxford, Reino Unido.

Ejemplos

15 Ejemplo 1

3-cloro-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]-fenil]piridazina



Ejemplo 1

2-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano

- 20 Se disolvió 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (n.º de CAS 269409-70-3) (10,5 g, 47 mmol) en CH_3CN seco (200 ml) y se introdujo K_2CO_3 seco pulverizado (10,4 g, 75 mmol). Se añadió 1,3-dibromopropano (38,1 ml, 375 mmol) gota a gota y se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 7 h en una atmósfera de nitrógeno. Se filtró la mezcla de reacción enfriada y se evaporó el filtrado hasta un residuo oleoso, que se aplicó en una columna de gel de sílice. La elución, inicialmente con hexanos como eluyente y aumentando gradualmente la polaridad hasta una mezcla de hexanos/acetato de etilo (25:1, 20:1 y 10:1), proporcionó el compuesto del título (13,93 g, 86 %), que cristalizó al dejarlo reposar como un sólido blanco con p.f. de 62-65 °C.

(R)-2-metil-1-[3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil]-pirrolidina

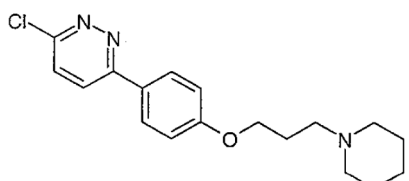
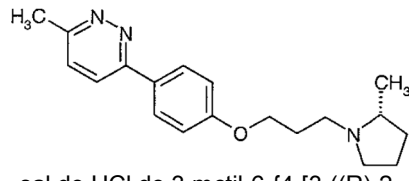
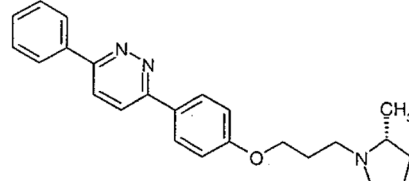
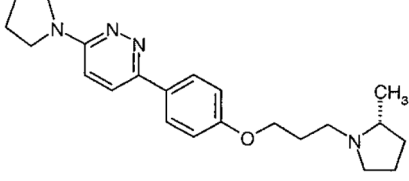
- 30 Se mezclaron 2-[4-(3-bromopropoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (20,47 g, 60 mmol), clorhidrato de (R)-2-metilpirrolidina (7,663 g, 63 mmol) y K_2CO_3 seco pulverizado (24,96 g, 180 mmol) en CH_3CN seco (650 ml). Después de agitar durante 12 h a 78 °C en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió la mezcla de reacción y se introdujo más clorhidrato de (R)-2-metilpirrolidina (10,0 g, 82 mmol) y se siguió calentando a 78 °C durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró y se evaporó el filtrado. La cromatografía el gel de sílice, eluyendo inicialmente con CH_2Cl_2 , después con una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{NH}_3$ ac. (290:10:1) y después con una mezcla (90:10:1) y (40:10:1) de estos disolventes proporcionó el compuesto del título (17,44 g, 84 %). El material cristalizó al sembrarlo.
- 35 Se convirtió una muestra en una sal de clorhidrato con p.f. de 212-214 °C.

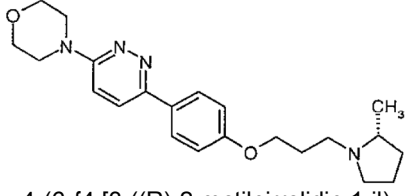
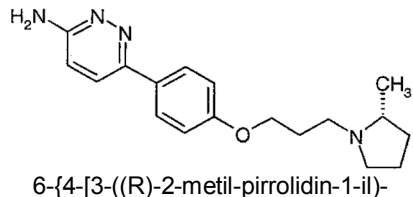
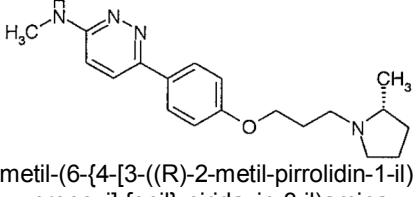
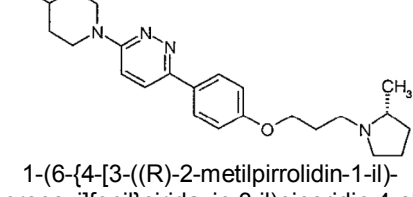
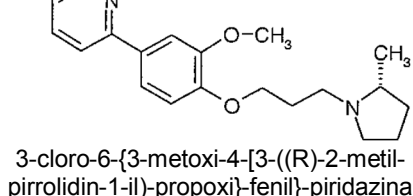
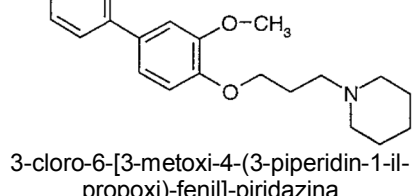
3-cloro-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]fenil]piridazina (ejemplo 1)

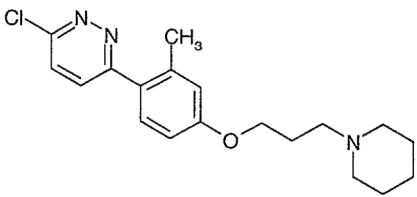
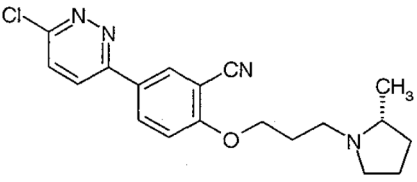
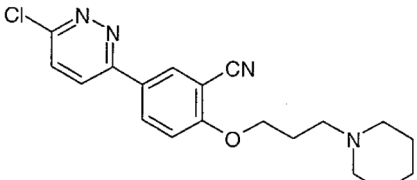
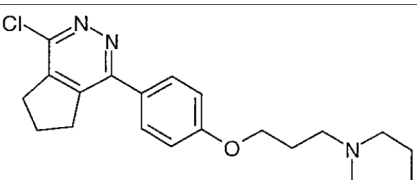
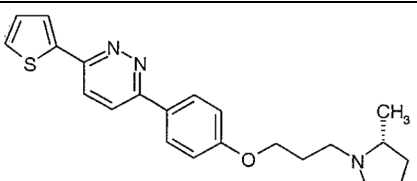
Se suspendieron un trímero de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,02 g, 9,0 mmol) y Ph_3P (9,36 g, 35,6 mmol) en THF anhidro (300 ml) y se agitó enérgicamente en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Se añadió 3,6-dicloropiridazina (26,82 g, 180 mmol) como un sólido y se siguió agitando durante 10 min. Se disolvió (R)-2-metil-1-[3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-

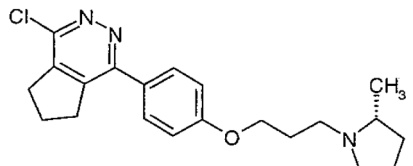
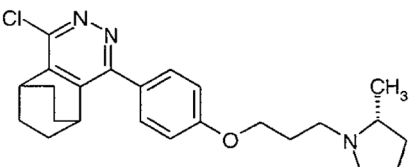
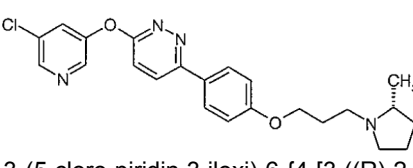
[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propil]-pirrolidina (11,76 g, 34 mmol) en una mezcla de THF (200 ml) y EtOH (100 ml) y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Se introdujo solución saturada de NaHCO₃ (360 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 15 h, se enfrió y se evaporó hasta un residuo, que se llevó a CH₂Cl₂ (300 ml) y se lavó con agua y solución saturada de NaHCO₃. La fase de CH₂Cl₂ se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Se obtuvo el producto por cromatografía ISCO en gel de sílice, eluyendo con EtOAc inicialmente y después con una mezcla de EtOAc/CH₃OH (9:1) para proporcionar el compuesto del título (10,20 g, 90 %) como un sólido color crema con p.f. de 107-108,5 °C; RMN de ¹H (CDCl₃) 1,10 (d, 3H, -CH₃), 2,99 (m, 2H, -CH₂-), 3,18 (m, 2H, -CH₂-), 4,10 (m, 2H, -CH₂-), 7,04 (d, 2H, Ar-H), 7,50 (d, 1H, C-H), 7,78 (d, 1H, C-H), 7,99 (d, 2H, Ar-H) (solamente señales representativas); tiempo de retención de HPLC 6,893 min. (disolventes de elución CH₃CN c/ TFA al 0,1 % y H₂O c/ TFA al 0,1 %; columna: Agilent Zorbax RX-C8 4,6 mm x 150 mm c/ tamaño de partícula de 5 µm; procedimiento: CH₃CN al 10-100 % a lo largo de 20 min, CH₃CN al 100 % durante otros 4,5 minutos; caudal: 1,6 ml/min; sistema: Agilent 1100 HPLC).

Los siguientes ejemplos se prepararon por el procedimiento descrito en el ejemplo 1, una reacción de acoplamiento catalizada por metales de transición de la 3-halopiridazina apropiada con (R)-2-metil-1-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenoxi]propil}pirrolidina o 1-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]propil}piperidina:

Número de ejemplo	Estructura	Punto de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Datos de RMN
2	 <p>3-cloro-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-piridazina</p>	140	2,035 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 2,45 (m, 2H, -CH ₂ -), 2,5 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,04 (d, 2H, Ar-H), 7,50 (d, 1H, C-H), 7,75 (d, 1H, C-H), 8,00 (d, 2H, Ar-H)
3	 <p>sal de HCl de 3-metil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]piridazina</p>	n/a	4,188	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,12 (d, 3H, -CH ₃), 3,01 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,20 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,02 (d, 2H, Ar-H), 7,34 (d, 1H, C-H), 7,69 (d, 1H, C-H), 8,02 (d, 2H, Ar-H)
4	 <p>3-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-6-fenil-piridazina</p>	158-160	7,926	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,12 (d, 3H, -CH ₃), 3,03 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,22 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,13 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,07 (d, 2H, Ar-H), 7,51 (d, 1H, C-H), 8,12 (d, 2H, Ar-H)
5	 <p>3-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-6-pirrolidin-1-il-piridazina</p>	175-180	4,875	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,20 (d, 3H, -CH ₃), 3,09 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,30 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 6,69 (d, 1H, C-H), 6,99 (d, 2H, Ar-H), 7,58 (d, 1H, C-H), 7,92 (d, 2H, Ar-H)

Número de ejemplo	Estructura	Punto de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Datos de RMN
6	 <p>4-(6-{4-[3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazin-3-il)morfolina</p>	n/a	4,332	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,11 (d, 3H, -CH ₃), 3,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,19 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 6,96 (d, 1H, C-H), 7,00 (d, 2H, Ar-H), 7,63 (d, 1H, C-H), 7,94 (d, 2H, Ar-H)
7	 <p>6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazin-3-ilamina</p>	121-122	3,096	RMN de ¹ H (d ⁶ -DMSO) 1,00 (d, 3H, -CH ₃), 2,91 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,08 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,07 (m, 2H, -CH ₂ -), 6,81 (d, 1H, C-H), 7,01 (d, 2H, Ar-H), 7,73 (d, 1H, C-H), 7,89 (d, 2H, Ar-H)
8	 <p>metil-(6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazin-3-il)amina</p>	126-129	3,894	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,09 (d, 3H, -CH ₃), 3,01 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,20 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,09 (m, 2H, -CH ₂ -), 6,69 (d, 1H, C-H), 6,97 (d, 2H, Ar-H), 7,58 (d, 1H, C-H), 7,91 (d, 2H, Ar-H)
9	 <p>1-(6-{4-[3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazin-3-il)piperidin-4-ol</p>	138-141	3,701	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,10 (d, 3H, -CH ₃), 6,99 (d, 1H, C-H), 7,58 (d, 1H, C-H), 7,92 (d, 2H, Ar-H)
10	 <p>3-cloro-6-{3-metoxi-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazina</p>	122	4,759 ^b	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,11 (d, 3H, -CH ₃), 3,00 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,20 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,17 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,03 (d, 1H, C-H), 7,50 (d, 1H, Ar-H), 7,60 (d, 1H, C-H), 7,82 (d, 2H, Ar-H)
11	 <p>3-cloro-6-[3-metoxi-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-piridazina</p>	120	4,780 ^b	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 2,40 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,18 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,01 (d, 1H, C-H), 7,48 (d, 1H, Ar-H), 7,52 (d, 1H, Ar-H), 7,80 (d, 1H, Ar-H)

Número de ejemplo	Estructura	Punto de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Datos de RMN
12	 <p>3-cloro-6-[2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-piridazina</p>	85	5,007 ^b	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 2,01 (m, 2H, -CH ₂ -), 2,50 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 6,88 (d, 2H, C-H), 6,95 (d, 2H, Ar-H), 7,40 (d, 1H, C-H) 7,55 (s, 1H, Ar-H)
13	 <p>5-(6-cloro-piridazin-3-il)-2-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]benzonitrilo</p>	134-136	2,742 ^c	RMN de ¹ H (d ⁶ -DMSO) 1,00 (d, 3H, -CH ₃), 4,29 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,45 (d, 1H, C-H), 8,04 (d, 1H, C-H), 8,40 (d, 1H, C-H), 8,48 - 8,53 (m, 2H, Ar-H)
14	 <p>5-(6-cloro-piridazin-3-il)-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)benzonitrilo</p>	140-142	2,844 ^c	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 2,35 (m, 4H, -CH ₂ -), 4,26 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,20 (d, 1H, C-H), 7,60 (d, 1H, Ar-H), 7,81 (d, 1H, C-H) 8,34 (d, 1H, Ar-H)
15	 <p>1-cloro-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina</p>	120	2,368 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 3,06 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,20 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,05 (d, 2H, Ar-H), 7,80 (d, 2H, Ar-H)
16	 <p>3-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]-fenil]-6-tiofen-2-il-piridazina</p>	108	2,373 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,13 (d, 3H, -CH ₃), 3,00 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,19 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,09 (m, 2H, -CH ₂ -), 6,72 (d, 1H, C-H), 7,00 (d, 2H, Ar-H), 7,70 (d, 1H, C-H), 8,10 (d, 2H, Ar-H)

Número de ejemplo	Estructura	Punto de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Datos de RMN
17	 <p>3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]-fenil}-6-tiofen-2-il-piridazina</p>	65	2,364 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,09 (d, 3H, -CH ₃), 3,05 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,20 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,05 (d, 2H, Ar-H), 7,80 (d, 2H, Ar-H)
18	 <p>3-cloro-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]-fenil}-4,5-diazatriciclo[6.2.2.0*2,7*]-dodeca-2(7),3,5-trieno</p>	132-134	9,345	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,10 (d, 3H, -CH ₃), 3,00 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,19 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,03 (d, 2H, Ar-H), 7,54 (d, 2H, Ar-H)
19	 <p>3-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi-fenil]-piridazina</p>	119	8,560	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,10 (d, 3H, -CH ₃), 2,99 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,20 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,01 (d, 1H, C-H), 7,30 (d, 2H, Ar-H), 7,95 (d, 2H, Ar-H), 8,50 (d, 1H, C-H)

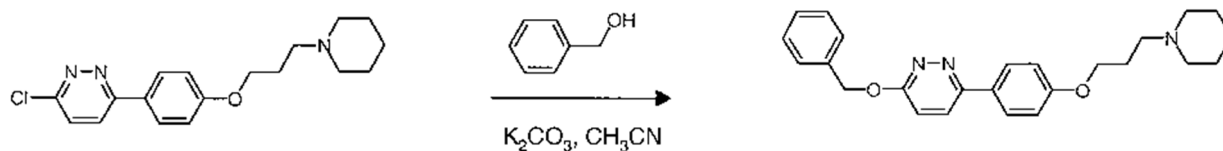
^aCondiciones de HPLC como se describe en el ejemplo 1, pero con un gradiente de CH₃CN del 10-100 % a lo largo de 5 min

^bCondiciones de HPLC de CH₃CN del 10-100 % a lo largo de 10 min

5 ^cCondiciones de HPLC de CH₃CN del 10-100 % a lo largo de 8 min

Ejemplo 20

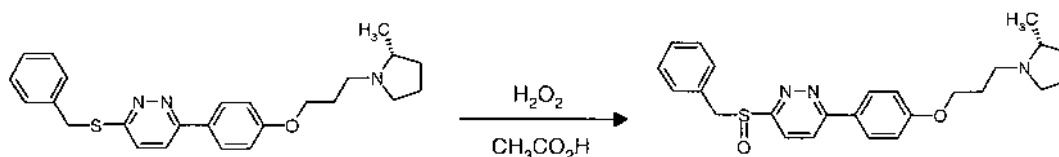
3-benciloxi-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina



Ejemplo 2

Ejemplo 20

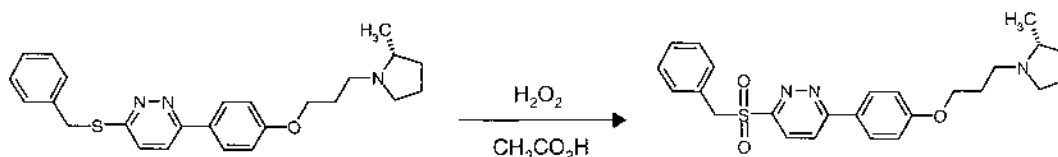
10 Se agitó hidruro de sodio (0,007 g, 0,18 mmol) en DMF anhidro (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se le añadió alcohol bencilico (0,016 g, 0,15 mmol). Después de 15 min, se introdujo 3-cloro-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-piridazina (0,05 g, 0,15 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con H₂O (10 ml) y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,050 g, 83 %) con p.f. de 138 °C; RMN de ¹H (CDCl₃) 2,00 (m, 2H, -CH₂-), 2,50 (m, 2H, -CH₂-), 4,10 (m, 2H, -CH₂-), 7,00 (d, 1H, C-H), 7,05 (d, 2H, Ar-H), 7,75 (d, 1H, C-H), 7,95 (d, 2H, Ar-H) tiempo de retención de HPLC 2,612 min^a.

Ejemplo 35**3-{4-[3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-6-fenilmetanosulfinil-piridazina**

Ejemplo 33

Ejemplo 35

- 5 Se disolvió 3-bencilsulfinil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazina (0,08 g, 0,19 mmol) en $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (3 ml) y se introdujo una solución al 50 % de H_2O_2 en H_2O (0,026 ml, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción y se realizó un seguimiento por CL-EM, y después de 5 h se evaporó hasta un residuo, que se trató con H_2O (20 ml) y CH_2Cl_2 (30 ml). Se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaHCO_3 (20 ml), salmuera saturada (10 ml) y se secó (MgSO_4) antes de evaporarla hasta un sólido blanco (0,051 g, 64 %) con p.f. de 145 °C.

10 Ejemplo 37**3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}-6-fenilmetanosulfonil-piridazina**

Ejemplo 33

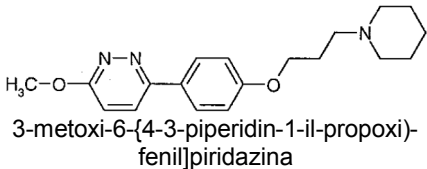
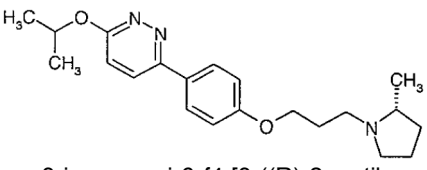
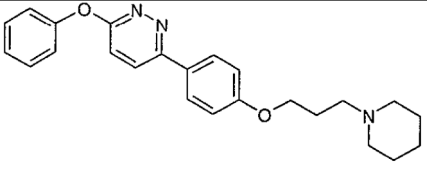
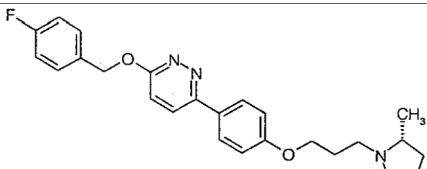
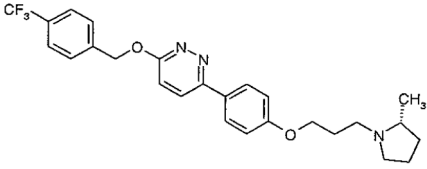
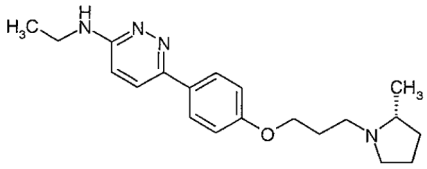
Ejemplo 37

- 15 Se disolvió 3-bencilsulfinil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazina (0,065 g, 0,15 mmol) en $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (3 ml) y se introdujo una solución de "Oxone", peroximonosulfato de potasio (0,36 g, 0,23 mmol), en H_2O (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se realizó un seguimiento por CL-EM, y después de 2 h se evaporó hasta un residuo, que se trató con EtOAc (20 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (20 ml), salmuera saturada (10 ml) y se secó (MgSO_4) antes de evaporarla hasta un sólido blanco (0,028 g, 40 %) con p.f. de 136 °C.

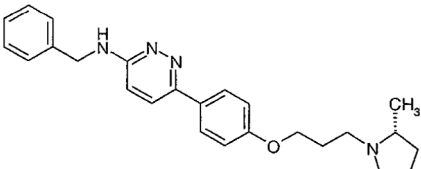
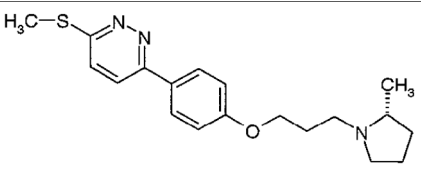
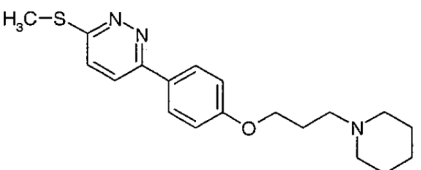
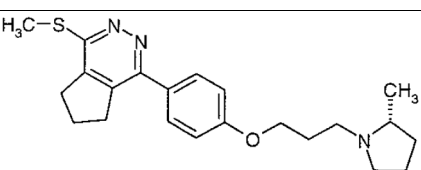
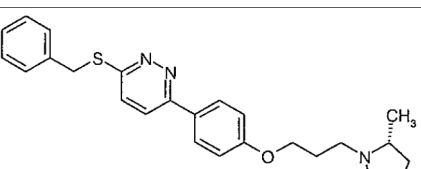
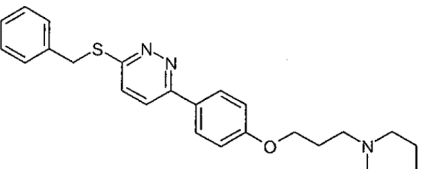
- 20 Los siguientes ejemplos se prepararon por los procedimientos descritos en los ejemplos 20, 35 y 37. En algunos casos, tal como en los ejemplos 35 - 38, son necesarias etapas de oxidación del azufre adicionales para preparar los compuestos descritos, como se ilustra en los ejemplos 35 y 37.

Número de ejemplo	Estructura	Punto de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Datos de RMN
21	<p>3-benciloxi-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazina</p>	114	2,575 ^a	RMN de ^1H (CDCl_3) 1,11 (d, 3H, - CH_3), 3,00 (m, 2H, - CH_2 -), 3,19 (m, 2H, - CH_2 -), 4,10 (m, 2H, - CH_2 -), 7,05 (d, 1H, C-H), 7,40 (d, 2H, Ar-H), 7,75 (d, 1H, C-H), 7,95 (d, 2H, Ar-H)
22	<p>3-metoxi-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazina</p>	121	1,687 ^a	RMN de ^1H (CDCl_3) 1,12 (d, 3H, - CH_3), 2,98 (m, 2H, - CH_2 -), 3,20 (m, 2H, - CH_2 -), 4,15 (m, 2H, - CH_2 -), 7,00 (d, 2H, Ar-H), 7,31 (d, 1H, C-H), 7,75 (d, 1H, C-H), 7,95 (d, 2H, Ar-H)

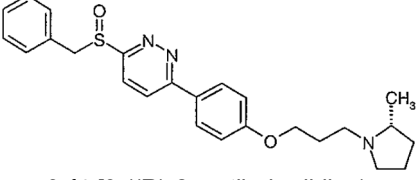
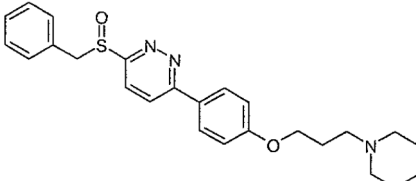
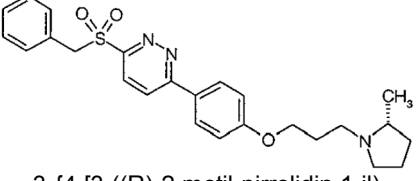
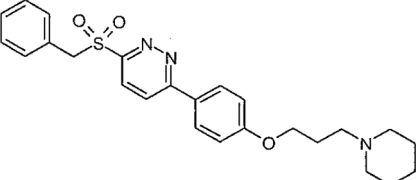
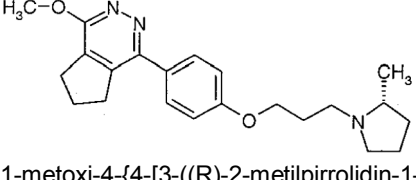
(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Punto de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Datos de RMN
23	 3-metoxi-6-{4-[3-piperidin-1-il-propoxi]-fenil}piridazina	116	1,683 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 2,75 (m, 4H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,00 (d, 1H, C-H), 7,05 (d, 2H, Ar-H), 7,75 (d, 1H, C-H), 7,95 (d, 2H, Ar-H)
24	 3-isopropoxi-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}piridazina	75	2,134 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,60 (d, 3H, -CH ₃), 2,20 (m, 2H, -CH ₂ -), 2,98 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,11 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,28 (d, 2H, Ar-H), 7,40 (d, 2H, Ar-H)
25	 3-fenoxi-6-{4-[3-piperidin-1-il-propoxi]-fenil}piridazina	139	2,544 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 6,98 (d, 2H, Ar-H), 7,25 (d, 1H, C-H), 7,83 (d, 1H, C-H), 7,97 (d, 2H, Ar-H)
26	 3-(4-fluoro-benciloxi)-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}piridazina	118	2,658 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,10 (d, 3H, -CH ₃), 3,00 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,19 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,00 (d, 1H, C-H), 7,03 (d, 2H, Ar-H), 7,75 (d, 1H, C-H), 7,95 (d, 2H, Ar-H)
27	 3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-(4-trifluoro-metil-benciloxi)piridazina	160	3,018 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,10 (d, 3H, -CH ₃), 2,98 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,18 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,00 (d, 1H, C-H), 7,10 (d, 2H, Ar-H), 7,85 (d, 1H, C-H), 7,95 (d, 2H, Ar-H)
28	 etil-(6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazin-3-il)amina	n/a	4,509	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,37 (d, 3H, -CH ₃), 3,13 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,38 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,09 (m, 2H, -CH ₂ -), 6,89 (d, 1H, C-H), 6,96 (d, 2H, Ar-H), 7,62 (d, 1H, C-H), 7,77 (d, 2H, Ar-H)

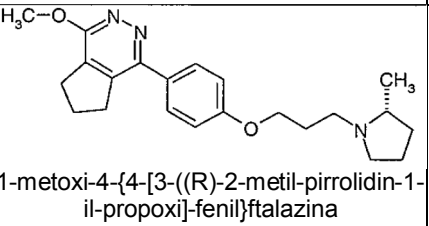
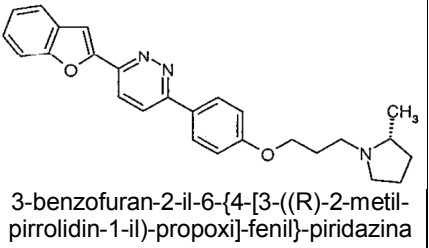
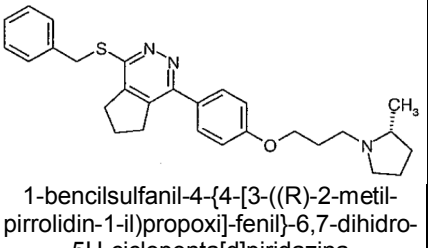
(continuación)

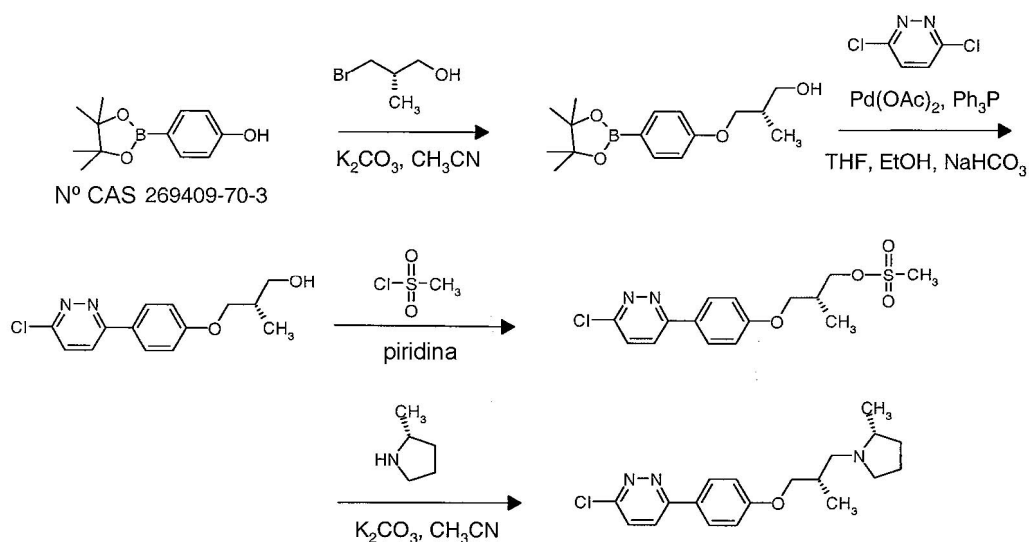
Número de ejemplo	Estructura	Punto de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Datos de RMN
29	 <p>bencil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazin-3-il)-amina</p>	139,5-141	6,904	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,13 (d, 3H, -CH ₃), 3,01 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,21 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,09 (m, 2H, -CH ₂ -), 6,69 (d, 1H, C-H), 6,97 (d, 2H, Ar-H), 7,56 (d, 1H, C-H), 7,89 (d, 2H, Ar-H)
30	 <p>3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-metilsulfanil-piridazina</p>	101	2,253 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,11 (d, 3H, -CH ₃), 2,98 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,19 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,00 (d, 2H, Ar-H), 7,60 (d, 1H, C-H), 8,00 (d, 2H, Ar-H)
31	 <p>3-metilsulfanil-6-[4-(3-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil]-piridazina</p>	122	1,975 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 2,40 (m, 2H, -CH ₂ -), 2,61 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,05 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,10 (d, 2H, Ar-H), 7,4 (d 1H, C-H), 7,60 (d, 1H, C-H), 8,00 (d, 2H, Ar-H)
32	 <p>1-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4-metilsulfanil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina</p>	n/a	1,966 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,11 (d, 3H, -CH ₃), 2,89 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,17 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,00 (d, 2H, Ar-H), 7,80 (d, 2H, Ar-H)
33	 <p>3-bencilsulfanil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazina</p>	104	2,789 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,10 (d, 3H, -CH ₃), 3,00 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,21 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,11 (m, 2H, -CH ₂ -), 6,75 (d, 1H, C-H), 7,01 (d, 2H, Ar-H), 7,65 (d, 1H, C-H), 8,00 (d, 2H, Ar-H)
34	 <p>3-bencilsulfanil-6-[4-(3-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil]-piridazina</p>	144	2,822	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 2,05 (m, 2H, -CH ₂ -), 2,52 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,05 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,00 (d, 1H, C-H), 7,30 (d, 2H, Ar-H), 7,60 (d, 1H, C-H), 8,00 (d, 2H, Ar-H)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Punto de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Datos de RMN
35	 <p>3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]-fenil}-6-fenilmetanosulfinil-piridazina</p>	145	2,238 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,12 (d, 3H, -CH ₃), 3,00 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,22 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,12 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,65 (d, 1H, C-H), 7,83 (d, 1H, C-H), 8,09 (d, 2H, Ar-H)
36	 <p>3-fenilmetanosulfinil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-piridazina</p>	186	2,238 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 2,41 (m, 2H, -CH ₂ -), 2,50 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,03 (d, 2H, Ar-H), 7,23 (d, 1H, C-H), 7,85 (d, 1H, C-H), 8,10 (d, 2H, Ar-H)
37	 <p>3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-fenilmetanosulfonyl-piridazina</p>	136	2,619 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,10 (d, 3H, -CH ₃), 3,05 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,20 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,02 (d, 2H, Ar-H), 7,30 (d, 1H, C-H), 7,85 (d, 1H, C-H), 8,15 (d, 2H, Ar-H)
38	 <p>3-fenilmetanosulfonyl-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-piridazina</p>	134	6,15 ^c	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 2,05 (m, 2H, -CH ₂ -), 2,525 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,05 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,00 (d, 1H, C-H), 7,03 (d, 2H, Ar-H), 7,85 (d, 1H, C-H), 8,10 (d, 2H, Ar-H)
39	 <p>1-metoxi-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina</p>	109	1,712 ^a	RMN de ¹ H (d ⁶ -DMSO) 1,40 (d, 3H, -CH ₃), 2,90 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,15 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,15 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,12 (d, 2H, Ar-H), 7,80 (d, 2H, Ar-H)

(continuación)

Número de ejemplo	Estructura	Punto de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Datos de RMN
40	 <p>1-metoxi-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il-propoxi]-fenil]ftalazina</p>	111	1,744 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,11 (d, 3H, -CH ₃), 3,00 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,20 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,10 (d, 2H, Ar-H), 7,72 (d, 2H, Ar-H)
41	 <p>3-benzofuran-2-il-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-piridazina</p>	180	9,784 CHPM	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,09 (d, 3H, -CH ₃), 3,00 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,20 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,05 (d, 1H, C-H), 7,32 (d, 2H, Ar-H), 7,40 (d, 1H, C-H), 8,10 (d, 2H, Ar-H)
42	 <p>1-bencilsulfanil-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]-fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina</p>	122	2,708 ^a	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,10 (d, 3H, -CH ₃), 3,00 (m, 2H, -CH ₂ -), 3,19 (m, 2H, -CH ₂ -), 4,10 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,00 (d, 2H, Ar-H), 7,80 (d, 2H, Ar-H)

Ejemplo 43**3-cloro-6-[4-[(S)-2-metil-3-[(R)-2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]-fenil]piridazina**

Ejemplo 43

(S)-2-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-propan-1-ol

Se disolvió (S)-3-bromo-2-metilpropan-1-ol (6,2 g, 40 mmol) en CH₃CN seco (100 ml) y se introdujo K₂CO₃ seco pulverizado (10,4 g, 75 mmol), seguido de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (11,0 g, 50 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 72 °C durante 20 h, se enfrió y se filtró. Se evaporó el filtrado hasta un aceite, que se aplicó en una columna de gel de sílice. La elución, inicialmente con hexanos como eluyente y aumentando gradualmente la polaridad hasta una mezcla de hexanos/acetato de etilo (3:2), proporcionó el compuesto del título (7,56 g, 64%) como un aceite.

(S)-3-[4-(6-cloro-piridazin-3-il)-fenoxi]-2-metil-propan-1-ol

Se suspendieron un trímero de Pd(OAc)₂ (0,84 g, 3,75 mmol) y Ph₃P (3,9 g, 15 mmol) en THF anhidro (200 ml) y se agitó enérgicamente en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. Se añadió 3,6-dicloropiridazina (8,94 g, 60 mmol) como un sólido y se siguió agitando durante 45 min.

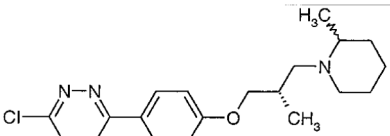
Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de (S)-2-metil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenoxi]propan-1-ol (4,38 g, 15 mmol) en una mezcla de THF (50 ml) y EtOH (20 ml). Se introdujo solución saturada de NaHCO₃ (120 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 74 °C durante 24 h, se enfrió, se filtró y se evaporó hasta un residuo, que se llevó a CH₂Cl₂ (300 ml) y se lavó con agua y solución saturada de NaHCO₃. La fase de CH₂Cl₂ se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Se obtuvo el compuesto del título por cromatografía ISCO en gel de sílice, eluyendo inicialmente con hexanos/EtOAc (9:1) y aumentando gradualmente la polaridad hasta una mezcla 1:2 de estos disolventes, para proporcionar el compuesto del título (3,22 g, 78 %) como un sólido blanco con p.f. de 134-138 °C; RMN de ¹H (CDCl₃) 1,10 (d, 3H, -CH₃), 2,22 (1H, m, C-H), 3,72 (m, 2H, -CH₂-), 4,04 (m, 2H, -CH₂-), 7,04 (d, 2H, Ar-H), 7,51 (d, 1H, C-H), 7,80 (d, 1H, C-H), 8,00 (d, 2H, Ar-H); tiempo de retención de HPLC 8,843 min. (disolventes de elución CH₃CN c/ TFA al 0,1 % y H₂O c/ TFA al 0,1 %); CH₃CN al 10-100 % a lo largo de 20 min.

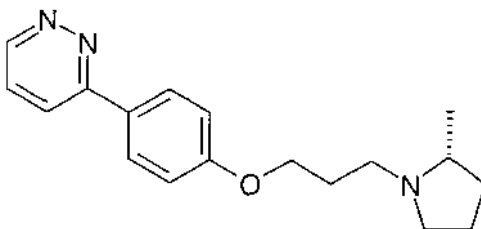
3-cloro-6-{4-[(S)-2-metil-3-((R)-2-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}-piridazina (ejemplo 43)

Se disolvió (S)-3-[4-(6-cloro-piridazin-3-il)fenoxi]-2-metilpropan-1-ol (3,0 g, 10,76 mmol) en una mezcla de piridina (10 ml) y THF (90 ml) y se enfrió la solución hasta 0 °C. Se introdujo gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,863 g, 25 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y H₂O (150 ml), se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos combinados (MgSO₄) y se evaporaron hasta un sólido que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc para proporcionar el intermedio de éster (R)-3-[4-(6-cloro-piridazin-3-il)-fenoxi]-2-metilpropílico de ácido metanosulfónico (3,52 g, 91 %). Se trató este intermedio (7 mmol) con sal de ácido bencenosulfónico de (R)-2-metilpiperidina (3,65 g, 15 mmol) y K₂CO₃ seco pulverizado (4,15 g, 30 mmol) en CH₃CN seco (200 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 30 h y se enfrió, se filtró y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de mezcla de CH₂Cl₂ y EtOH que contenía el 10 % de solución acuosa de amoníaco, para proporcionar el compuesto del título (1,46 g, 60 %), con p.f. de 152 - 155 °C; RMN de ¹H (CDCl₃) 1,18 (d, 3H, -CH₃), 1,27 (d, 3H, -CH₃), 3,98 (m, 2H, -CH₂-), 7,02 (d, 2H, Ar-H), 7,52 (d, 1H, C-H), 7,78 (d, 1H, C-H), 8,02 (d, 2H, Ar-H); tiempo de retención de HPLC 7,530 min. (disolventes de elución CH₃CN c/ TFA al 0,1 % y H₂O c/ TFA al 0,1 %); CH₃CN al 10-100 % a lo largo de 20 min.

El siguiente ejemplo se preparó por el procedimiento descrito en el ejemplo 43.

40 Tabla III

Número de ejemplo	Estructura	Punto de fusión (°C)	Tiempo de retención de HPLC (min)	Datos de RMN
44	 <p>3-cloro-6-{4-[(S)-2-metil-3-(2-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridazina</p>	108-110	7,969	RMN de ¹ H (CDCl ₃) 1,04 (d, 3H, -CH ₃), 3,09 (m, 2H, -CH ₂ -), 7,06 (d, 2H, Ar-H), 7,50 (d, 1H, C-H), 7,77 (d, 1H, C-H), 8,00 (d, 2H, Ar-H)



3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-piridazina

Ejemplo 45

6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]fenil}piridazina

- 5 Se combinaron (R)-2-metil-1-{3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]propil}-pirrolidina (1,1 g, 3,2 mmol), 3-cloropiridazina (0,485 g, 4,24 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,258 g, 0,223 mmol), K₂CO₃ (1,19 g, 8,6 mmol) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y agua (11,5 ml) y se desgasificaron con argón. Se calentó la reacción a 85 °C durante 15 h, se enfrió hasta ta, se filtró a través de celite, se llevó a CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con agua y solución saturada de NaHCO₃. La capa de CH₂Cl₂ se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Se purificó el producto por
- 10 cromatografía ISCO en gel de sílice, eluyendo con MeOH/DCM/NH₄OH al 0,5 % del 5 al 15 %. Se preparó la sal de HCl MeOH-éter-HCl para dar un sólido blanco con p.f. de 198-201 °C; CLEM m/z = 298 (M + 1).

Los compuestos de la presente invención son útiles, entre otros, como agentes terapéuticos. En particular, los compuestos son útiles para interactuar con el receptor H₃. En un modo de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o evitar enfermedades y trastornos, tales como los divulgados en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto que necesita dichos tratamiento o prevención una

15 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En un modo de realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la actividad H₃ que comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para que dé lugar a una inhibición eficaz. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar para tratar enfermedades y trastornos tales como narcolepsia u otros trastornos del sueño y la vigilia; tales como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y los trastornos del sueño por trabajo a turnos; ingesta alimentaria, trastornos de la conducta alimentaria, obesidad, cognición, despertar, memoria, trastornos anímicos, alteración de la atención anímica, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), demencia/enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, cinetosis, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos

20 gastrointestinales, trastornos respiratorios (tales como asma), inflamación e infarto de miocardio. En determinados modos de realización, los compuestos se pueden administrar para tratar la narcolepsia u otros trastornos del sueño y la vigilia, tales como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y los trastornos del sueño por trabajo a turnos, la obesidad, la cognición, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la demencia. En otros modos de realización, los compuestos se pueden administrar para tratar la narcolepsia u otros trastornos del sueño y la vigilia; tales como el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño y trastornos del sueño por trabajo a turnos; o se pueden usar para tratar la obesidad, o se pueden usar para tratar la cognición, o se pueden usar para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o se pueden usar para tratar la demencia.

25 30

Los compuestos de la invención han demostrado o se espera que demuestren una inhibición de H₃ y, de este modo, su utilidad para el tratamiento de las indicaciones descritas en el presente documento. Estas utilidades se pueden determinar, por ejemplo, usando los siguientes ensayos que se exponen a continuación. No se pretende que limiten el alcance de la divulgación ni deben interpretarse en ese sentido.

35

Ensayos de H₃ en ratas:

Desarrollo de líneas celulares y preparación de membranas. Se amplificó por PCR el ADNc del receptor H₃ de rata a partir de ARN transcrito de forma inversa agrupado de tálamo, hipotálamo, cuerpo estriado y corteza prefrontal de rata con una secuencia correspondiente a las pb 338-1672 del archivo de Genbank n.º NM_053506, que codifica el receptor de histamina H₃ de rata de 445 aminoácidos entero. Esto se insertó en el vector de expresión de mamíferos pIRES-neo3, que se transfectó de forma estable en la línea celular CHO-A3 (Euroscreen, Bélgica), seguido de la selección clonal por dilución limitante. Se recogieron las células y se congelaron los sedimentos celulares (-80 °C). Se resuspendieron los sedimentos celulares en Tris-HCl 5 mM a pH 7,5 con EDTA 5 mM y un cóctel de inhibidores de proteasas (Complete Protease Inhibitor Tablets, Roche Diagnostics). Se destruyeron las células usando un

40 45

homogeneizador celular Polytron y se centrifugó la suspensión a 1000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Se desechó el sedimento y se centrifugó el sobrenadante a 40.000 x g durante 30 min a 4 °C. Se lavó este sedimento de membranas en tampón de membranas que contenía Tris-HCl 50 mM a pH 7,5 con EDTA 06 mM, MgCl₂ 5 mM e inhibidores de proteasas, se centrifugó de nuevo como anteriormente y se resuspendió el sedimento final en tampón

de membranas más sacarosa 250 mM y se congeló a -80 °C.

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

Unión de GTPγS. Se resuspendieron membranas en HEPES 20 mM a pH 7,4, que contenía: EDTA 1 mM, 0,17 mg/ml de ditioneitol, NaCl 100 mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 5 mM. Para la medida de la actividad agonista inversa, se incubaron concentraciones crecientes de compuestos de prueba en una placa de microvaloración de 96 pocillos con 10 µg/pocillo de proteína de membrana, GDP 5 µM, perlas de centelleo por proximidad (perlas de centelleo FlashBlueGPCR de Perkin Elmer) y [³⁵S]-GTPγS (concentración final de 0,1 nM). Después de incubarla durante 45 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, se centrifugó la placa de microvaloración a 1000 x g durante 5 minutos y se contó la radioactividad unida a las membranas usando un contador de centelleo MicroBeta. Se midió la unión inespecífica en presencia de GTP 10 µM. En este ensayo, una disminución del [³⁵S]-GTPγS unido es indicativa de actividad agonista inversa del receptor H₃. La actividad antagonista de los compuestos de prueba se determinó en un experimento similar en las siguientes condiciones. Se resuspendieron membranas en HEPES 20 mM a pH 7,4, que contenía: EDTA 1 mM, 0,17 mg/ml de ditioneitol, NaCl 200 mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 20 mM. Se incubaron las membranas a 10 µg/pocillo de proteína de membrana en una placa de microvaloración con concentraciones crecientes de compuestos de prueba, GDP 20 µM, perlas de centelleo por proximidad y [³⁵S]-GTPγS (concentración final de 0,1 nM) más R-alfa-metilhistamina 30 nM. Se incubaron las placas de microvaloración y se procesaron como se describe anteriormente. En este ensayo, una disminución de la unión de [³⁵S]-GTPγS estimulado con R-alfa-metilhistamina es indicativa de actividad antagonista del receptor H₃.

Ensayos de H₃ en seres humanos:

Procedimientos: Se recogieron células CHO que expresaban de forma estable el receptor H₃ humano (n.º de GenBank: NM_007232) y se congelaron los sedimentos celulares (-80 °C). Se resuspendieron los sedimentos celulares en Tris-HCl 5 mM a pH 7,5 con EDTA 5 mM y un cóctel de inhibidores de proteasas (Complete Protease Inhibitor Tablets, Roche Diagnostics). Se destruyeron las células usando un homogeneizador celular Polytron y se centrifugó la suspensión a 1000 x g durante 10 minutos a 4 °C. Se desechó el sedimento y se centrifugó el sobrenadante a 40.000 x g durante 30 min a 4 °C. Se lavó este sedimento de membranas en tampón de membranas que contenía Tris-HCl 50 mM a pH 7,5 con EDTA 06 mM, MgCl₂ 5 mM e inhibidores de proteasas, se centrifugó de nuevo como anteriormente y se resuspendió el sedimento final en tampón de membranas más sacarosa 250 mM y se congeló a -80 °C.

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

Unión de GTPγS. Se resuspendieron membranas en HEPES 20 mM a pH 7,4, que contenía: EDTA 1 mM, 0,17 mg/ml de ditioneitol, NaCl 100 mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 5 mM. Para la medida de la actividad agonista inversa, se incubaron concentraciones crecientes de compuestos de prueba en una placa de microvaloración de 96 pocillos con 10 µg/pocillo de proteína de membrana, GDP 5 µM, perlas de centelleo por proximidad (perlas de centelleo FlashBlueGPCR de Perkin Elmer) y [³⁵S]-GTPγS (concentración final de 0,1 nM). Después de incubarla durante 45 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente, se centrifugó la placa de microvaloración a 1000 x g durante 5 minutos y se contó la radioactividad unida a las membranas usando un contador de centelleo MicroBeta. Se midió la unión inespecífica en presencia de GTP 10 µM. En este ensayo, una disminución del [³⁵S]-GTPγS unido es indicativa de actividad agonista inversa del receptor H₃. La actividad antagonista de los compuestos de prueba se determinó en un experimento similar en las siguientes condiciones. Se resuspendieron membranas en HEPES 20 mM a pH 7,4, que contenía: EDTA 1 mM, 0,17 mg/ml de ditioneitol, NaCl 200 mM, 30 µg/ml de saponina y MgCl₂ 20 mM. Se incubaron las membranas a 10 µg/pocillo de proteína de membrana en una placa de microvaloración con concentraciones crecientes de compuestos de prueba, GDP 20 µM, perlas de centelleo por proximidad y [³⁵S]-GTPγS (concentración final de 0,1 nM) más R-alfa-metilhistamina 30 nM. Se incubaron las placas de microvaloración y se procesaron como se describe anteriormente. En este ensayo, una disminución de la unión de [³⁵S]-GTPγS estimulado con R-alfa-metilhistamina es indicativa de actividad antagonista del receptor H₃.

A continuación se exponen otros ensayos que se pueden usar en relación con la presente invención. Los ejemplos de la presente invención se pueden probar en los siguientes modelos *in vivo*.

Evaluación de la actividad promotora de la vigilia en ratas

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

- 5 Los compuestos de la invención han demostrado o se espera que demuestren utilidad para la actividad promotora de la vigilia.

Modelo de dipsogenia: Inhibición del consumo de agua inducido por agonistas de la histamina en la rata.

- 10 La histamina y el agonista selectivo de H₃ (R)- α -metilhistamina (RAMH) inducen el consumo de agua en la rata cuando se administran de forma periférica o central (Kraly, F.S., June, K.R. 1982 *Physiol. Behav.* 28: 841.; Leibowitz, S.F. 1973 *Brain Res.* 63:440; Ligneau X., Lin, J-S., Vanni-Mercier G., Jouvét M., Muir J.L., Ganellin C.R., Stark H., Elz S., Schunack W., Schwartz, J-C. 1998 *J Pharmacol. Exp. Ther.* 287:658-66; Clapham, J. y Kilpatrick G.J. 1993 *Eur. J. Pharmacol.* 232:99-103), un efecto que bloquean los antagonistas del receptor H₃ tioperamida y ciproxifano. Los compuestos de la invención han demostrado o se espera que bloqueen la inducción del consumo de agua por la RAMH.

- 15 **Discriminación de objetos novedosos:** la discriminación de objetos novedosos (DON; también denominada reconocimiento de objetos novedosos) es un ensayo para la memoria de reconocimiento visual a corto plazo que describieron por primera vez Ennaceur y Delacour (Ennaceur, A. y Delacour, J. (1988) *Behav Brain Res* 31: 47-59). Reconocimiento social: el reconocimiento social (RS) es un ensayo para la memoria social (olfativa) a corto plazo que describieron por primera vez Thor y Holloway (1982). Thor, D. y Holloway, W. (1982) *J Comp Psychol* 96: 1000-1006.
- 20

Los compuestos de la invención han demostrado o se espera que demuestren una inhibición de H₃ y, de este modo, su utilidad para el tratamiento de las indicaciones descritas en el presente documento.

- 25 La tabla B recoge los datos de unión en seres humanos para los ejemplos 1-45 de la presente invención. Las constantes de unión (K_i) para los ejemplos 1-45 en el procedimiento de H₃ humano descrito en el presente documento se expresan con un descriptor no numérico para indicar los siguientes intervalos: "+++" es menos de 50 nM; "++" es 51-100 nM; "+" es >101 nM.

Tabla B

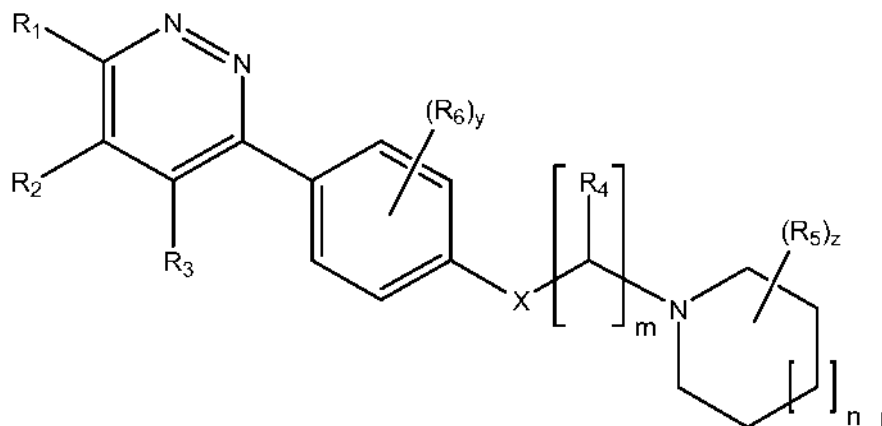
NÚMERO DE EJEMPLO	K _i DE UNIÓN A H ₃ HUMANO (nM)
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+
11	+
12	+++
13	+++
14	+
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++

(continuación)

NÚMERO DE EJEMPLO	K _i DE UNIÓN A H ₃ HUMANO (nM)
21	+++
22	+++
23	+++
24	+++
25	+++
26	+++
27	+++
28	+++
29	+++
30	+++
31	++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	+++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+++
43	+++
44	+
45	+++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en la que:

- 5 R^1 es $-OR^7$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-NR^9R^{10}$, halógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{4-10} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-12} , heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 3-10 miembros, en el que cada uno de dichos alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{4-10} , haloalquilo C_{1-4} , arilo C_{6-12} , heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R^{11} .
- 10 R^2 y R^3 son independientemente H o alquilo C_{1-4} ; o R^2 y R^3 se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C_{4-10} o fenilo, en los que cada uno de dichos cicloalquilo C_{4-10} y fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos o alquilo C_{1-4} ;
- cada R^4 es independientemente H o alquilo C_{1-4} u OH;
- cada R^5 es independientemente alquilo C_{1-4} o hidroxialquilo;
- cada R^6 es independientemente halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -OH, alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} , $-NR^9R^{10}$ o CN;
- 15 R^7 es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{4-10} , heteroarilo de 5-10 miembros, arilo C_{6-12} , aril C_{6-12} alquilo C_{1-4} , heteroarilalquilo de 5-10 miembros o un heterocicloalquilo de 3-10 miembros;
- R^9 y R^{10} son independientemente H, alquilo C_{1-4} o arilalquilo;
- cada R^{11} es halógeno, -OH, -O-alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o -CN.
- X es O o S;
- 20 m es 2, 3, 4, 5 o 6;
- n es 0, 1 o 2;
- y es 0, 1, 2, 3 o 4;
- z es 0, 1, 2, 3 o 4;
- o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es halógeno, alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-12} , heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 3-10 miembros o $-NR^9R^{10}$.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es halógeno o $-NH_2$.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es OR^7 .
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es $-SR^7$, $-SOR^7$ o $-SO_2R^7$.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es metilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiofenilo, piridinilo, -O-alquilo C_{1-4} , -O-arilo, -O- CH_2 arilo, -S-alquilo C_{1-4} , -S- CH_2 arilo, -SO- CH_2 arilo, -

SO₂-CH₂arilo o benzofuranilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁵ es alquilo C₁₋₄ y n es 0.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R², R³, R⁴ y R⁶ son cada uno H.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² y R³ son cada uno H.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² y R³ se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C₄₋₁₀.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² y R³ se toman conjuntamente para formar un fenilo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R⁴ es independientemente H o metilo.
- 10 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R⁵ es metilo.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄.
15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que m es 2 o 3.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 0 o 1.
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que y es 0.
- 15 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que z es 1.
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es O.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
 - 3-cloro-6-{4-[3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}piridazina;
 - 3-cloro-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]piridazina;
 - 20 3-metil-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}piridazina;
 - 3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-fenilpiridazina;
 - 3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6-pirrolidin-1-il-piridazina;
 - 4-(6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazin-3-il)morfolina;
 - 6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}piridazin-3-ilamina;
 - 25 metil-(6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazin-3-il)amina;
 - 1-(6-{4-[3-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}piridazin-3-il)piperidin-4-ol;
 - 3-cloro-6-{3-metoxi-4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)propoxi]fenil}piridazina;
 - 3-cloro-6-[3-metoxi-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 - 3-cloro-6-[2-metil-4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 - 30 5-(6-cloro-piridazin-3-il)-2-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]benzotrilo;
 - 5-(6-cloro-piridazin-3-il)-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)benzotrilo;
 - 1-cloro-4-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina;
 - 3-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil}-6-tiofen-2-il-piridazina;
 - 1-cloro-4-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina;
 - 35 3-cloro-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil}-4,5-diaza-triciclo[6.2.2.0*2,7*]dodeca-2(7),3,5-trieno;
 - 3-(5-cloro-piridin-3-iloxi)-6-{4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxifenil}piridazina;
 - 3-benciloxi-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;

- 3-benciloxi-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil]piridazina;
 3-metoxi-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]piridazina;
 3-metoxi-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]piridazina;
 3-isopropoxi-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil]piridazina;
 5 3-fenoxi-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 3-(4-fluoro-benciloxi)-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil]piridazina;
 3-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-6-(4-trifluorometil-benciloxi)piridazina;
 etil-(6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]piridazin-3-il)amina;
 bencil-(6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-piridazin-3-il)amina;
 10 3-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-6-metilsulfanilpiridazina;
 3-metilsulfanil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 1-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-4-metilsulfanil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina;
 3-bencilsulfanil-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil]piridazina;
 3-bencilsulfanil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)-fenil]piridazina;
 15 3-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-6-fenilmetanosulfinil-piridazina;
 3-fenilmetanosulfinil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 3-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-6-fenilmetanosulfonil-piridazina;
 3-fenilmetanosulfonil-6-[4-(3-piperidin-1-il-propoxi)fenil]piridazina;
 1-metoxi-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina;
 20 1-metoxi-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]ftalazina;
 3-benzofuran-2-il-6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]piridazina;
 1-bencilsulfanil-4-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]-fenil]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]piridazina;
 3-cloro-6-[4-[(S)-2-metil-3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil]piridazina;
 3-cloro-6-[4-[(S)-2-metil-3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-fenil]piridazina; y
 25 6-[4-[3-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-propoxi]fenil]piridazina;
 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
21. Una composición farmacéutica que comprende:
- al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 30 22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21, que comprende además al menos un agente terapéutico adicional.
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en narcolepsia o trastornos del sueño y la vigilia, trastornos de la ingesta alimentaria, trastornos de la conducta alimentaria, obesidad,
 35 trastornos cognitivos, trastornos del despertar, trastornos de memoria, trastornos anímicos, alteración de la atención anímica, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), demencia/enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, estrés, migraña, cinetosis, depresión, trastornos psiquiátricos, epilepsia, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, inflamación e infarto de miocardio.
24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el trastorno es narcolepsia o un trastorno del sueño y la vigilia.
- 40

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el trastorno es un trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el trastorno es un trastorno de cognición.