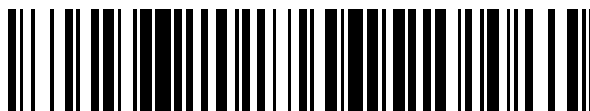


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 510 490**

51 Int. Cl.:

C07D 207/09 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2006 E 06758217 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 1868991**

54 Título: **Agentes receptores de la histamina H3, preparación y usos terapéuticos**

30 Prioridad:

01.04.2005 US 667582 P

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

21.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HIPSKIND, PHILIP ARTHUR;
TAKAKUWA, TAKAKO;
JESUDASON, CYNTHIA DARSHINI;
GADSKI, ROBERT ALAN;
HORNBACK, WILLIAM JOSEPH;
PICKARD, RICHARD TODD y
BEAVERS, LISA SELSAM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 510 490 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes receptores de la histamina H3, preparación y usos terapéuticos

La presente solicitud de patente reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/667.582 presentada el 1 de abril de 2005.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de aril-metanona-pirrolidinilmetil-pirrolidinilo sustituidos y al uso de estos compuestos como composiciones farmacéuticas, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, a procedimientos de tratamiento que emplean estos compuestos y composiciones, y a compuestos intermedios y procedimientos de preparación de estos compuestos.

10 El receptor de la histamina H3 es relativamente específico de las neuronas e inhibe la liberación de una serie de monoaminas, entre las que se incluye la histamina. El receptor de la histamina H3 es un auto-receptor presináptico y hetero-receptor ubicado en el sistema nervioso tanto central como periférico. El receptor de la histamina H3 regula la liberación de la histamina y de otros neurotransmisores, tales como la serotonina y la acetilcolina. Estos son ejemplos de respuestas mediadas por el receptor de la histamina H3. Pruebas recientes sugieren que el receptor H3 muestra una actividad constitutiva intrínseca *in vitro*, así como *in vivo* (es decir, es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos puede inhibir esta actividad. Por tanto, cabría esperar que un antagonista o un agonista inverso del receptor de la histamina H3 aumente la liberación de neurotransmisores regulados por el receptor H3 en el cerebro. Por el contrario, un agonista del receptor de la histamina H3 conduce a una inhibición de la biosíntesis de la histamina, y a una inhibición de la liberación de la histamina y también de otros neurotransmisores, tales como la serotonina y la acetilcolina. Estos hallazgos sugieren que los agonistas, los agonistas inversos y los antagonistas del receptor de la histamina H3 podrían ser importantes mediadores de la actividad neuronal y de las actividades de otras células que pueden expresar a este receptor. El agonismo inverso o el antagonismo selectivo del receptor de la histamina H3 elevan los niveles cerebrales de histamina y de otras monoaminas, e inhiben actividades, tales como el consumo de alimentos al mismo tiempo que minimiza consecuencias periféricas inespecíficas. Mediante este mecanismo, inducen un estado de vigilia prolongado, una mayor función cognitiva, una reducción de la ingesta de alimentos y una normalización de los reflejos vestibulares. Por consiguiente, el receptor de la histamina H3 es una importante diana para nuevos agentes terapéuticos en la enfermedad de Alzheimer, cambios del humor y de la atención, deficiencias cognitivas, obesidad, vértigo, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, narcolepsia y el mareo.

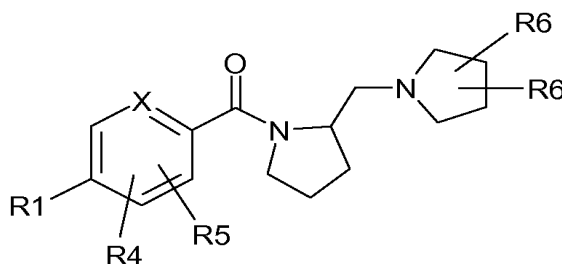
30 La histamina media su actividad a través de cuatro subtipos de receptores, H1R, H2R, H3R y un receptor recién identificado denominado GPRv53 [(Oda T., et al., J. Biol. Chem. 275 (47): 36781-6 (2000)], siendo los nombres alternativos para este receptor PORT3 o H4R. Aunque se han desarrollado ligandos relativamente selectivos para H1R, H2R y H3R, pocos han sido los ligandos específicos desarrollados capaces de distinguir H3R de GPRv53. El GPRv53 es un receptor ampliamente distribuido que se encuentra a niveles elevados en los leucocitos humanos. La activación o la inhibición de este receptor podrían dar como resultado efectos secundarios no deseados cuando la diana es el antagonismo del receptor H3R. La identificación del receptor H4R ha cambiado fundamentalmente la biología de la histamina y debe ser considerada en el desarrollo de los antagonistas del receptor de la histamina H3.

40 Se crearon algunos antagonistas del receptor de la histamina H3 que se asemejaban a la histamina en tanto en cuanto poseían un anillo de imidazol generalmente sustituido en la posición 4(5) (Ganellin et al., Ars Pharmaceutica, 1995, 36:3, 455-468). Hay una diversidad de patentes y solicitudes de patente dirigidas a los antagonistas y los agonistas que tienen tales estructuras, que incluye los documentos EP 197840, EP 494010, WO 97/29092, WO 96/38141 y WO 96/38142. Estos compuestos que contienen imidazol tienen la desventaja de poseer una escasa penetración a través de la barrera hematoencefálica, interacción con las proteínas del citocromo P-450 y toxicidades hepáticas y oculares. Recientemente, se han descrito otros ligandos de imidazol y no de imidazol del receptor de la histamina H3, tales como los del documento WO 2002/076925. El documento WO 03/086398 se refiere a piridinas, piridazinas, pirimidinas, pirazinas y triazinas sustituidas con aminocarbonilo que tienen actividad antiangiogénica. Los compuestos de la presente invención difieren en la estructura de los compuestos descritos en la técnica.

50 Sigue existiendo la necesidad de mejores tratamientos que usen agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que actúen como agonistas, agonistas inversos o antagonistas del receptor de la histamina H3 para modular la actividad del receptor H3 y tratar las enfermedades que podrían beneficiarse de la modulación del receptor H3. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica basándose en el hallazgo de que una nueva clase de compuestos de aril-metanona-pirrolidinilmetil-pirrolidinilo sustituidos tiene una actividad potente y selectiva de alta afinidad en el receptor de la histamina H3. La presente invención es característica en las estructuras particulares y en sus actividades.

Sumario de la invención

55 La presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula la:



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X representa, de forma independiente, carbono o nitrógeno;

R1 es, de forma independiente

- 5 -halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R3, -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-fenil(R2)(R2)(R2), -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R2)(R2)(R2), -C(O)-fenil(R2)(R2)(R2), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R2)(R2)(R2), -S-alquilo (C₁-C₇), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R2)(R2)(R2), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇), -S-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-alqueno (C₂-C₇), -S-fenil(R2)(R2)(R2), -SO₂-fenil(R2)(R2)(R2), -SO₂R7, -S(O)R7, -alqueno (C₂-C₇), -cicloalqueno (C₃-C₈), -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alqueno (C₂-C₇)-C(O)-O-R3, -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-fenil(R2)(R2)(R2), -alqueno (C₂-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -alqueno (C₂-C₇)-fenil(R2)(R2)(R2);

R2 es, de forma independiente, en cada aparición

- 15 -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)R7, -C(O)OR7, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₈), -OCF₃, -OR7, -SR7, -SO₂R7, -SO₂CF₃ o -S(O)R7;

R3 es, de forma independiente, en cada aparición

-H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R4 y R5 son, de forma independiente, en cada aparición

- 20 -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -OR3, con la condición de que, cuando X es nitrógeno, entonces R4 o R5 no están unidos a X;

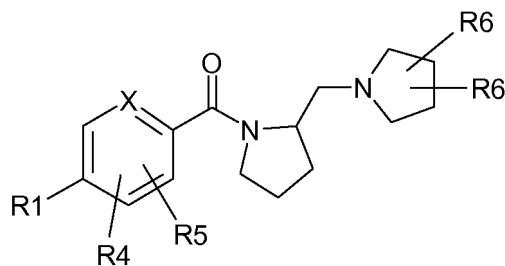
R6 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -OR3;

R7 es, de forma independiente, en cada aparición

- 25 -H, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alqueno (C₂-C₇); distinto de un compuesto seleccionado de (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona; (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona; (S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanona; (4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; (5-Bencil-sulfanil-piridin-2-il)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; sal del ácido bis-trifluoroacético; (2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(-4-bromo-3-fluoro-fenil-4-il)-metanona; (4-Bromo-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona; (4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidin-1-il)-metanona.

35 La presente invención proporciona compuestos que muestran una unión selectiva y de alta afinidad por el receptor de la histamina H₃, y por tanto, los compuestos son útiles como antagonistas o agonistas inversos del receptor de la histamina H₃. En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de la histamina H₃, pero que tienen poca o ninguna afinidad de unión de GPRv53. Además, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden antagonistas o agonistas inversos del receptor de la histamina H₃ de fórmula Ia y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia, en la que:

X representa, de forma independiente, carbono o nitrógeno,

R1 es, de forma independiente

- 5 -halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R₃, -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-
- 10 -alquilo (C₁-C₇), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇), -S-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-alqueno (C₂-C₇), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂R₇, -S(O)R₇, -alqueno (C₂-C₇), -cicloalqueno (C₃-C₈), -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alqueno (C₂-C₇)-C(O)-O-R₃, -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alqueno (C₂-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -alqueno (C₂-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂);

R2 es, de forma independiente, en cada aparición

- 15 -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₈), -OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃ o -S(O)R₇;

R3 es, de forma independiente, en cada aparición

-H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R4 y R5 son, de forma independiente, en cada aparición

- 20 -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -OR₃, con la condición de que, cuando X es nitrógeno, entonces R4 o R5 no están unidos a X;

R6 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -OR₃; y

R7 es, de forma independiente, en cada aparición

- 25 -H, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alqueno (C₂-C₇).

Descripción detallada de la invención

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I como se ha descrito antes con detalle. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, algunos de los compuestos son particularmente interesantes y se prefieren.

- 30 En una realización preferente la presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratamiento terapéutico, en la que:

X representa carbono;

R1 es, de forma independiente

- 35 -halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R₃, -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-

C₈), -S-alqueno (C₂-C₇), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂R₇, -S(O)R₇, -alqueno (C₂-C₇), -cicloalqueno (C₃-C₈), -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alqueno (C₂-C₇)-C(O)-O-R₃, -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alqueno (C₂-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -alqueno (C₂-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂);

5 R2 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₈), -OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃ o -S(O)R₇;

R3 es, de forma independiente, en cada aparición

-H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R4 y R5 son, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -OR₃, con la condición de que, cuando X es nitrógeno, entonces R4 o R5 no están unidos a X;

R6 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -OR₃; y

15 R7 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alqueno (C₂-C₇).

En una realización preferente la presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en tratamiento terapéutico, en la que:

X representa, de forma independiente, nitrógeno;

20 R1 es, de forma independiente

-halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R₃, -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-alquilo (C₁-C₇), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇), -S-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-alqueno (C₂-C₇), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂R₇, -S(O)R₇, -alqueno (C₂-C₇), -cicloalqueno (C₃-C₈), -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alqueno (C₂-C₇)-C(O)-O-R₃, -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alqueno (C₂-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -alqueno (C₂-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂);

30 R2 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₈), -OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃ o -S(O)R₇;

R3 es, de forma independiente, en cada aparición

-H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

35 R4 y R5 son, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -OR₃, con la condición de que, cuando X es nitrógeno, entonces R4 o R5 no están unidos a X;

R6 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -OR₃; y

40 R7 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alqueno (C₂-C₇).

En una realización preferente la presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en tratamiento terapéutico, en la que:

X representa, de forma independiente, carbono o nitrógeno;

R1 es, de forma independiente

5 -halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-alquilo (C₁-C₇), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇), -S-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂R₇ o -S(O)R₇;

R2 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃ o -S(O)R₇;

10 R3 es, de forma independiente, en cada aparición

-H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R4 es -H o -halógeno; R5 es -H o -halógeno,

con la condición de que, cuando X es nitrógeno, entonces R4 o R5 no están unidos a X;

R6 es -H en una aparición, y R6 es -CH₃ en la segunda aparición; y

15 R7 es, de forma independiente, en cada aparición

-H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

Se proporcionan otras realizaciones de la invención en las que cada una de las realizaciones descritas en el presente documento antes se limitan adicionalmente como se describe en las siguientes preferencias. De forma específica, cada una de las siguientes preferencias se combina independientemente con cada una de las realizaciones anteriores, y la combinación particular proporciona otra realización en la que la variable indicada en la preferencia se limita de acuerdo con la preferencia. Además, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula la con las preferencias limitantes siguientes, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De preferencia, X es carbono. De preferencia, X es nitrógeno.

25 De preferencia, R1 es -halógeno, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R₃, -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -S-alquilo (C₁-C₇), -S(O)R₇, -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇) o -S-cicloalquilo (C₃-C₈).

30 De preferencia, R1 es -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂) o -SO₂R₇.

De preferencia, R1 es -halógeno. De preferencia, R1 es -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₈) o -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈).

35 De preferencia, R2 es, de forma independiente, en cada aparición -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃ o -S(O)R₇.

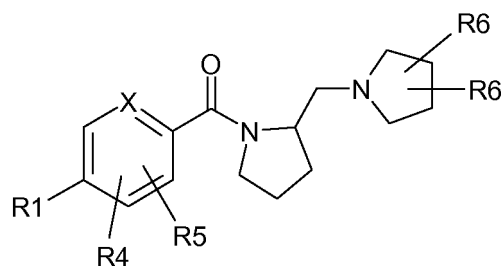
De preferencia, R2 es, de forma independiente, en cada aparición -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). De preferencia, R2 es, de forma independiente, en cada aparición -H.

40 De preferencia, R4 y R5 son, de forma independiente, en cada aparición -H. De preferencia, R4 y R5 son, de forma independiente, en cada aparición -H o -halógeno. De preferencia, R4 y R5 son, de forma independiente, en cada aparición -halógeno o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). De preferencia, R4 es hidrógeno y R5 es -halógeno.

45 De preferencia, R6 es, de forma independiente, en cada aparición -H. De preferencia, R6 es, de forma independiente, en cada aparición -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). De preferencia, R6 es, de forma independiente, en cada aparición -H o -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). De preferencia, una aparición de R6 es -H y la segunda aparición de R6 es -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). De preferencia, una aparición de R6 es -H y la segunda aparición de R6 es -CH₃.

De preferencia, R7 es, de forma independiente, en cada aparición -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

En otra realización, la presente invención es un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula Ia:



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

X representa, de forma independiente, carbono o nitrógeno,

R1 es, de forma independiente

- 5 -halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R₃, -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-alquilo (C₁-C₇), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇), -S-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-alquenoilo (C₂-C₇), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂R₇, -S(O)R₇, -alquenoilo (C₂-C₇), -cicloalquenoilo (C₃-C₈), -alquenoil (C₂-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquenoil (C₂-C₇)-C(O)-O-R₃, -alquenoil (C₂-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquenoil (C₂-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquenoil (C₂-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -alquenoil (C₂-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂),

R2 es, de forma independiente, en cada aparición

- 15 H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇), -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₈), -OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃ o -S(O)R₇,

R3 es, de forma independiente, en cada aparición;

-H o -alquilo (C₁-C₃)-

R4 y R5 son, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃)- o -OR₃,

- 20 con la condición de que, cuando X es nitrógeno, entonces R4 o R5 no están unidos a X,

R6 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃)- o -OR₃,

R7 es, de forma independiente, en cada aparición

- 25 -H, -alquilo (C₁-C₇) o -alquenoilo (C₂-C₇); distinto de un compuesto seleccionado de (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona; (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona; (S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanona; (4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; (5-Bencilsulfanil-piridin-2-il)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona: sal del ácido bis-trifluoroacético; (2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(-4-bromo-3-fluoro-fenil-4-il)-metanona; (4-Bromo-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona; (4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidin-1-il)-metanona.

35 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula la como se ha descrito antes con detalle. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en tratamiento terapéutico. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, algunos de los compuestos de fórmula I o la son de particular interés y se prefieren. Los siguientes listados exponen varios grupos de compuestos preferentes. Se sobreentiende que cada uno de los listados puede combinarse con otros listados para crear grupos adicionales de realizaciones preferentes. Otras realizaciones son,

3. en la que X es carbono,

4. en la que X es nitrógeno,

6. en la que R1 es -halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R3, -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-alquilo (C₁-C₇), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇), -S-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-alqueno (C₂-C₇), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂R7, -S(O)R7, -alqueno (C₂-C₇), -cicloalqueno (C₃-C₈), -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alqueno (C₂-C₇)-C(O)-O-R3, -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alqueno (C₂-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -alqueno (C₂-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂),
7. en la que R1 es -halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R3, -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-alquilo (C₁-C₇), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇), -S-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-alqueno (C₂-C₇), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂R7 o -S(O)R7,
8. en la que R1 es -halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R3, -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂),
9. en la que R1 es -S-alquilo (C₁-C₇), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇), -S-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-alqueno (C₂-C₇), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂R7 o -S(O)R7,
10. en la que R1 es -alqueno (C₂-C₇), -cicloalqueno (C₃-C₈), -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alqueno (C₂-C₇)-C(O)-O-R3, -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alqueno (C₂-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -alqueno (C₂-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂),
11. en la que R2 es -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇), -C(O)R7, -C(O)OR7, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₈), -OCF₃, -OR7, -SR7, -SO₂R7, -SO₂CF₃ o -S(O)R7,
12. en la que una aparición independiente de R2 es -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇), -C(O)R7, -C(O)OR7, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₈), -OCF₃, -OR7, -SR7, -SO₂R7, -SO₂CF₃ o -S(O)R7, y una segunda aparición independiente de R2 es -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₇), y una tercera aparición independiente de R2 es -H o -halógeno,
13. en la que una aparición independiente de R2 es -SO₂R7, -SO₂CF₃ o -S(O)R7, y una segunda aparición independiente de R2 es -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₇), y una tercera aparición independiente de R2 es -H o -halógeno,
14. en la que R3 es -H o -alquilo (C₁-C₃)-
15. en la que R3 es -alquilo (C₁-C₃)-
16. en la que R4 y R5 son, de forma independiente, H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃)- o -OR3, con la condición de que, cuando X es nitrógeno, entonces R4 o R5 no están unidos a X,
17. en la que R4 es, de forma independiente, -halógeno,
18. en la que R4 es, de forma independiente, halógeno y R5 es halógeno,
19. en la que R6 es, de forma independiente, en cada aparición -H, -halógeno, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃)- o -OR3,
20. en la que una aparición independiente de R6 es -alquilo (C₁-C₃)-
21. en la que una aparición independiente de R6 es -CH₃,
22. en la que R7 es, de forma independiente, en cada aparición -H, -alquilo (C₁-C₇) o -alqueno (C₂-C₇),
23. en la que R7 es, de forma independiente, en cada aparición -alquilo (C₁-C₇).

Debido a su interacción con el receptor de la histamina H₃, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de una amplia selección de afecciones y trastornos en los que la interacción con el receptor de la histamina H₃ es beneficiosa. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona además un antagonista o un agonista inverso de Fórmula I que se caracteriza por tener poca o ninguna afinidad por el receptor GPRv53 de la histamina. La presente invención proporciona además un antagonista o un agonista inverso de Fórmula I que se caracteriza por tener una actividad mayor por el receptor de la histamina H₃ en comparación con la afinidad por los receptores de la histamina

H1R, H2R o H4R. Los usos de la presente invención abarcan una administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, las realizaciones de la presente invención incluyen la síntesis de los ejemplos nombrados en la presente memoria mediante los procedimientos incluidos en la presente memoria y complementados por procedimientos conocidos en la técnica para crear ligandos para la tomografía por emisión de positrones (PET) que se unen a receptores de la histamina H3 y son útiles para la generación de imágenes mediante PET.

Así, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso para prevenir, tratar y/o aliviar enfermedades o afecciones del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico, del sistema cardiovascular, del sistema pulmonar, del sistema gastrointestinal y del sistema endocrinológico, al mismo tiempo que reducen y/o eliminan uno o más efectos secundarios no deseados asociados con los actuales tratamientos. Tales enfermedades o afecciones incluyen aquéllas sensibles a la modulación de los receptores de la histamina H3, tales como los trastornos del sistema nervioso que incluyen, pero no se limitan a, obesidad, trastornos de la alimentación, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de atención, trastornos de los procesos de la memoria, de demencia y de la cognición, tales como la enfermedad de Alzheimer, y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; trastorno bipolar, potenciación cognitiva, déficits cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficits de memoria, déficits de aprendizaje, demencia, trastornos cognitivos leves, migraña, cambios de humor y de la atención, mareo, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia y ataques o convulsiones epilépticas; trastornos del sueño, tales como narcolepsia; disfunción vestibular, tal como la enfermedad de Meniere, migraña, mareo, dolor, abuso de fármacos, depresión, epilepsia, trastorno por desfase horario, estado de vigilia, síndrome de Tourette, vértigo y similares, así como trastornos cardiovasculares, tales como el infarto agudo de miocardio; cáncer tal como el carcinoma cutáneo, carcinoma y melanoma medular de tiroides; trastornos respiratorios, tales como el asma; trastornos gastrointestinales, inflamación y choque séptico, diabetes, diabetes de tipo II, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico, Síndrome X y similares. Además, los compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad en la cual la modulación de la actividad del receptor de la histamina H3 tiene un efecto beneficioso. En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso y otros trastornos asociados con el receptor de la histamina H3.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para tratar trastornos cognitivos en un mamífero, y para la preparación de un medicamento para tratar trastornos del sistema nervioso en un mamífero, incluyendo, aunque sin quedar limitados a los mismos, obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de atención, trastornos de los procesos de la memoria, de demencia y de la cognición, tales como la enfermedad de Alzheimer, y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; trastorno bipolar, potenciación cognitiva, déficits cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficits de memoria, déficits de aprendizaje, demencia, trastornos cognitivos leves, migraña, cambios de humor y de la atención, mareo, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia y ataques o convulsiones epilépticas; trastornos del sueño, tales como narcolepsia; disfunción vestibular, tal como la enfermedad de Meniere, migraña, mareo, dolor, abuso de fármacos, depresión, epilepsia, trastorno por desfase horario, estado de vigilia, síndrome de Tourette y vértigo.

Además, la presente invención proporciona; un procedimiento de tratamiento de afecciones que se derivan de un actividad excesiva del receptor de la histamina H3 en un mamífero; un procedimiento de inhibición de la actividad del receptor de la histamina H3 en un mamífero; un procedimiento de inhibición de la respuesta celular mediada por el receptor de la histamina H3 en un mamífero; un procedimiento para aumentar la liberación de neurotransmisores regulados por el receptor de la histamina H3 en el cerebro de un mamífero; un procedimiento de tratamiento de trastornos cognitivos en un mamífero; un procedimiento de tratamiento de trastornos del sistema nervioso en un mamífero, incluyendo, aunque sin quedar limitados a los mismos, obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de atención y de déficit de atención, trastornos de los procesos de la memoria, del aprendizaje, demencia, tales como la enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia y ataques o convulsiones epilépticas; que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad inhibitoria del receptor de la histamina H3 de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los términos generales usados en la descripción de los compuestos, de las composiciones y de los procedimientos descritos en la presente memoria tienen los significados habituales. A lo largo de la presente solicitud, los siguientes términos tienen los significados indicados:

El término "GPRv53" significa un nuevo receptor de la histamina recién identificado según lo descrito en Oda, *et al.*, *supra*. Los nombres alternativos de este receptor son PORT3 o H4R.

El término "H3R" significa el receptor de la histamina H3 que inhibe la liberación de un número de monoaminas, entre las que se incluye la histamina.

5 El término "H1R" significa el subtipo de receptor de la histamina H1.

El término "H2R" significa el subtipo de receptor de la histamina H2.

10 La expresión "antagonistas de H3R" se define como la capacidad de un compuesto de la presente invención para bloquear la producción de AMPc estimulada por forskolina como respuesta al agonista R(-)- α metilhistamina. La expresión "agonista inverso de H3R" se define como la capacidad de un compuesto de la presente invención para inhibir la actividad constitutiva de H3R. "Antagonistas selectivos de H3R o agonistas inversos" significa un compuesto de la presente invención que tiene una mayor afinidad por el receptor de la histamina H3 que por el receptor de la histamina GPRv53.

En las fórmulas generales del presente documento, los términos químicos generales tienen sus significados habituales. Por ejemplo;

15 Los términos "alquilo C₁-C₃" y "alquilo C₁-C₇" significan cadenas hidrocarbonadas de los números indicados de átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares, y formas ramificadas o isoméricas de los mismos, y tal como se define en el presente documento, pueden estar sustituidas con hasta cuatro halógeno, tal como trifluorometilo y similares.

20 "Cicloalquilo (C₃-C₈)" significa un anillo del número indicado de átomos de carbono, con tres a ocho átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, y tal como se define en el presente documento, opcionalmente pueden estar sustituidos con hasta cuatro halógenos.

25 "Alqueno (C₂-C₇)" se refiere a cadenas hidrocarbonadas del número indicado de átomos de carbono, de configuración lineal o ramificada, que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono que puede estar presente en cualquier punto de la cadena, tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, 2-butenilo y similares, y opcionalmente pueden estar sustituidos con hasta cuatro halógenos.

El término "cicloalqueno (C₃-C₈)" se refiere a un carbociclo parcialmente saturado que contiene uno o más anillos de 3 a 8 átomos de carbono tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares, opcionalmente sustituidos con hasta cuatro halógenos.

30 El sustituyente "-fenil(R₂)(R₂)(R₂)" representa un anillo fenilo que está, en sí mismo, independientemente sustituido tres veces con R₂, cada uno en cualquier posición abierta alrededor del anillo fenilo y en cualquier orden.

"Boc" o "BOC" se refiere a carbanato de *t*-butilo. "HOBt" es 1-hidrobenzotriazol. "PS-Trisamina" es Tris-(2-aminoetil)amina poliestireno. "PS-Carbodiimida" o "PS-CDI" es N-Ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetil poliestireno. "PS-DIEA" es N,N-(Diisopropil)aminometilpoliestireno (agente antiestático inorgánico al 1%). "PS-DMAP" es N-(metilpoliestireno)-4-(metilamino) piridina.

35 "Halógeno" o "halo" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

40 "Composición" significa una composición farmacéutica y pretende abarcar un producto farmacéutico que comprende el ingrediente o ingredientes activos de Fórmula I o X1 a X28 y X30 a X34, y el ingrediente o ingredientes inertes que constituyen el vehículo. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "forma de monodosis" significa unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros animales no humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

45 Los términos "tratamiento" y "tratar", tal como se usan en la presente memoria, incluyen sus significados aceptados en general, por ejemplo, prevenir, prohibir, limitar, aliviar, mejorar, retardar, detener o invertir la progresión o la gravedad de una afección patológica descrita en la presente memoria.

50 La invención también incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos. De este modo, como cualquier experto en la técnica sabe, ciertos arilos pueden existir en formas tautoméricas. Se contempla que tales variaciones pertenezcan al ámbito de la invención. Se entenderá que, como se usa en la presente memoria, las referencias a los compuestos de Fórmula I o la pretenden incluir también las sales farmacéuticas, sus enantiómeros y las mezclas racémicas de los mismos.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por

algunos átomos unidos mediante los mismos enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Tal como se usa en la presente memoria, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles una de la otra. El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que hay unidos cuatro grupos diferentes. Tal como se usa en la presente memoria, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos diastereómeros que tienen una configuración diferente en solo un centro quiral se denominan en la presente memoria "epímeros". Los términos "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

El término "enriquecimiento enantiomérico", tal como se usa en la presente memoria, se refiere al aumento de la cantidad de un enantiómero con respecto al otro. Un procedimiento conveniente para expresar el enriquecimiento enantiomérico alcanzado es el concepto de exceso enantiomérico o "ee", que se encuentra usando la siguiente ecuación:

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

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. De este modo, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es de 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se alcanza un enriquecimiento enantiomérico suficiente para generar una proporción final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es del 40%. Sin embargo, si la proporción final es de 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80%. Se prefiere un ee de más del 90%, prefiriéndose más un ee de más del 95%, y siendo el ee de más del 99% el más especialmente preferido. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por cualquier experto habitual en la técnica usando técnicas y procedimientos convencionales, tales como la cromatografía en fase líquida de alta resolución o la cromatografía en fase gaseosa con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación de la pareja enantiomérica pertenecen al conocimiento de cualquier experto habitual en la técnica. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados por cualquier experto habitual en la técnica que utilice técnicas y procedimientos conocidos, tales como aquéllos descritos por J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions," John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds," (Wiley-Interscience 1994), y la solicitud de patente europea N.º EPA-838448, publicada el 29 de abril 1998. Los ejemplos de las resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y pueden existir en una variedad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención se presentan como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. La totalidad de tales racematos, enantiómeros y diastereómeros pertenece al ámbito de la presente invención.

Los términos "R" y "S" se usan en la presente memoria como se usan comúnmente en Química Orgánica para denominar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (rectus) se refiere a esa configuración de un centro quiral con una relación en el sentido de las agujas del reloj de las prioridades de grupo (de la mayor a la segunda más baja) cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja. El término "S" (sinister) se refiere a esa configuración de un centro quiral con una relación en el sentido contrario a las agujas del reloj de las prioridades de grupo (de la mayor a la segunda más baja) cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en orden decreciente del número atómico). En "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J. H. Fletcher, et al., eds., 1974), páginas 103-120, se encuentra una lista parcial de las prioridades y una descripción de la estereoquímica.

La designación "—" se refiere a un enlace que sobresale hacia delante fuera del plano de la página. La designación "⋯" se refiere a un enlace que sobresale hacia atrás fuera del plano de la página. La designación "~~~~" se refiere a un enlace en el que la estereoquímica no está definida.

En general, el término "farmacéutico/a", cuando se usa como adjetivo, significa sustancialmente no tóxico para organismos vivos. Por ejemplo, el término "sal farmacéutica", como se usa en la presente memoria, se refiere a sales de los compuestos de Fórmula I que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Véase, por ejemplo, Berge, S. M, Bighley, L. D. and Monkhouse, D. C., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Las sales farmacéuticas comunes incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de Fórmula I con una base o un ácido orgánico o inorgánico. Tales sales se conocen como sales de adición de ácidos o sales de adición de bases, respectivamente. Estas sales farmacéuticas tienen frecuentemente mayores características de solubilidad en comparación con el compuesto del que derivan y, por tanto, son a menudo más fácilmente formuladas como líquidos o emulsiones.

La expresión “sal de adición de ácidos” se refiere a una sal de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula la preparada mediante la reacción de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula la con un ácido mineral u orgánico. Para una ejemplificación de las sales farmacéuticas de adición ácida, véase, p. ej., Berge, S. M, Bighley, L. D. and Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Como los compuestos de esta invención pueden ser de naturaleza básica, pueden, por consiguiente, reaccionar con cualquiera de entre un número de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales farmacéuticas de adición de ácidos.

Las sales farmacéuticas de adición de ácidos de la invención se forman de forma típica haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula I o de Fórmula la con una cantidad equimolar o un exceso de ácido. Los reactivos se combinan generalmente en un mismo disolvente, tal como dietiléter, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benceno y similares. Las sales precipitan normalmente en la solución en aproximadamente una hora a aproximadamente diez días, y pueden ser aisladas mediante filtración u otros procedimientos convencionales.

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

La expresión “sal de adición de bases” se refiere a una sal de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula la preparada mediante la reacción de un compuesto de Fórmula I con una base mineral u orgánica. Para una ejemplificación de las sales farmacéuticas de adición de bases, véase, p. ej., Berge, S. M, Bighley, L. D. and Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. La presente invención también contempla sales farmacéuticas de adición de bases de los compuestos de Fórmula I o de Fórmula la. Los expertos en la técnica sabrían apreciar que algunos compuestos de Fórmula I o de Fórmula la pueden ser de naturaleza ácida y, por consiguiente, hacerlos reaccionar con cualquiera de entre un número de bases orgánicas o inorgánicas para formar sales farmacéuticas de adición de bases. Los ejemplos de sales farmacéuticas de adición de bases son las sales de amonio, litio, potasio, sodio, calcio, magnesio, metilamino, dietilamino, etilendiamino, ciclohexilamino y etanolamino, y similares de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula la.

Los compuestos de Fórmula I o de Fórmula la, cuando se dan como una mezcla diastereomérica, pueden ser separados en parejas diastereoméricas de enantiómeros mediante, por ejemplo, la cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo, en metanol o acetato de etilo, o una mezcla de los mismos. La pareja de enantiómeros así obtenida puede ser separada en estereoisómeros individuales mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante el uso de un ácido ópticamente activo como agente de resolución. Como alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto de Fórmula I o de Fórmula la mediante la síntesis estereoespecífica usando materiales iniciales o reactivos ópticamente puros de una configuración conocida o a través de la síntesis enantioselectiva.

Cualquier experto habitual en la técnica puede preparar los compuestos de Fórmula I o de Fórmula la siguiendo una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y en los esquemas expuestos a continuación. El orden concreto de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I o de Fórmula la depende del compuesto en particular a sintetizar, del compuesto inicial y de la labilidad relativa de los restos sustituidos. Los reactivos o los materiales iniciales son de fácil acceso para cualquier experto en la técnica, y en el caso de no encontrarse comercialmente disponibles, son fácilmente sintetizables por cualquier experto habitual en la técnica siguiendo los procedimientos convencionales empleados comúnmente en la técnica, junto con los diversos procedimientos y esquemas expuestos a continuación.

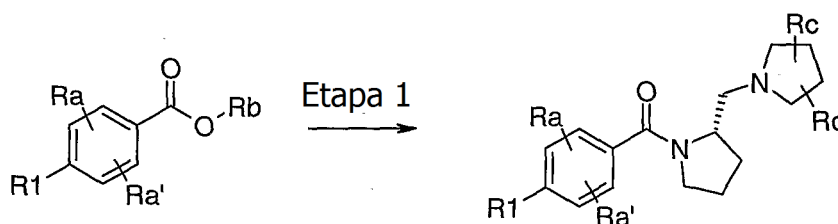
Las siguientes Preparaciones y Ejemplos se proporcionan para dilucidar mejor la práctica de la presente invención y no deberían ser interpretados, de ningún modo, como restrictivos del ámbito de la misma. Los expertos en la técnica reconocerán que es posible hacer diversas modificaciones sin alejarse del espíritu ni el ámbito de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria indican el nivel de los expertos en la técnica al que pertenece esta invención.

Los términos y las abreviaturas usados en las presentes Preparaciones y Ejemplos tienen sus significados normales, a no ser que se designe lo contrario. Por ejemplo, tal como se usan en la presente memoria, los siguientes términos tienen los significados indicados: “eq” se refiere a equivalentes; “N” se refiere a normal o normalidad; “M” se refiere a molar o molaridad; “g” se refiere a gramos; “mg” se refiere a miligramos; “l” se refiere a litros; “ml” se refiere a mililitros; “μl” se refiere a microlitros; “moles” se refiere a moles; “mmoles” se refiere a milimoles; “kPa” se refiere a kilopascales; “min” se refiere a minutos; “h” se refiere a horas; “°C” se refiere a grados Celsius; “CCF” se refiere a cromatografía de capa fina; “HPLC” se refiere a cromatografía en fase líquida de alta resolución; “FR” se refiere al

factor de retención; "T_r" refiere al tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón de campo abajo el de tetrametilsilano; "EM" se refiere a espectrometría de masas; Masa observada indica (M + 1), a no ser que se indique lo contrario. "EM (DC)" se refiere a espectrometría de masas por desorción por campo; "EM (PI)" se refiere a espectrometría de masas de pulverización de iones; "EM (AIF)" se refiere a espectrometría de masas de análisis de inyección de flujo; "EM (BAR)" se refiere a espectrometría de masas de bombardeo rápido de átomos; "EM (IE)" se refiere a espectrometría de masas de impacto de electrones; "EM (EP)" espectrometría de masas de electropulveización; "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta; "RMN de ¹H" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones. Además, "IR" se refiere a espectrometría de infrarrojo, y los máximos de absorción enumerados para los espectros de IR sólo son aquéllos de interés y no todos los máximos observados.

Preparaciones generales:

Esquema A



En el esquema A, R_a y R_{a'} son cada uno independientemente, pero sin limitarse a, F, Cl, CF₃, alquilo, y pueden incluir compuestos disustituídos; R_b es H o las sales correspondientes; R_c y R_{c'} son cada uno, independientemente, pero sin limitarse a, alquilo, amino, hidroxilo, y R₁ es, pero sin limitarse a, halógeno, ciano, sulfona, nitro, acetilo o un grupo alquilo, alquilo ramificado, grupo cicloalquilo que está sustituido con otros grupos funcionales no limitados a sulfonas, trifluorometilo, halo, metoxi, éster, ácido, fenilo, etc. En el Esquema 1, Etapa 1, se convierten ácidos aril-carboxílicos, o la sal de litio, de sodio o de potasio del ácido en la que R_b puede ser H, Li, Na o K, en las amidas correspondientes usando un número de diferentes procedimientos conocidos en la bibliografía. Algunos de estos procedimientos se pueden encontrar descritos en una publicación sobre reactivos de acoplamiento en la síntesis de péptidos realizada por Klausner & Bodansky, Synthesis, 1972, 9, 453-463.

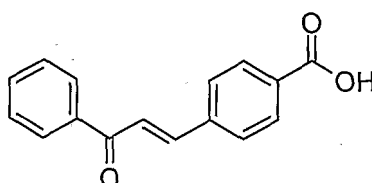
Por ejemplo, se suspende ácido 4-pentilbenzoico o la correspondiente sal de litio o sodio en un disolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano, DMF o mezclas de los mismos. Se añade un agente de acoplamiento de amida adecuado, es decir, EDC, DCC, TBTU, PS-carbodiimida, etc., seguido por HOBt, HATU, etc., a temperatura ambiente. Se añaden a la mezcla diisopropiletil-amina y la amina adecuada, en este caso, (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante un período de 8-48 horas. Se detiene la reacción con la adición de agua. La mezcla resultante se puede extraer, concentrar y purificar según técnicas conocidas en la materia.

De forma alternativa, se puede formar el correspondiente cloruro de ácido a partir del correspondiente ácido o la correspondiente sal del mismo usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, y unas cuantas gotas de DMF, y tratarlo con una amina adecuada para proporcionar la amida deseada. Por ejemplo, se combinan ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico y cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, piridina o mezclas de los mismos, y se añaden como catalizador dos gotas de dimetilformamida. La reacción se agita a temperatura ambiente durante un período de 1 a 18 horas. Después de este tiempo, la reacción se concentra a vacío. Se supone una conversión total al cloruro de ácido

De forma alternativa, el éter se puede formar por una reacción de Mitsunobu o similar usando un alcohol de alquilo y un agente de acoplamiento tal como DEAD, DIAD, etc, con trifenilfosfina en un disolvente adecuado tal como THF o CH₂Cl₂. La reacción se inactiva con agua y la mezcla resultante se puede extraer, concentrar y purificar según técnicas bien conocidas en la materia.

Intermedio 1

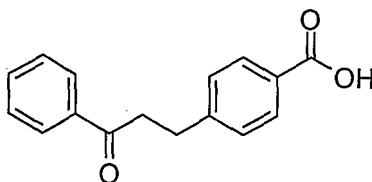
Ácido 4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-benzoico



5 Se añade hidróxido de sodio (128,0 g, 3,2 mol) en agua (1400 ml) y etanol (675 ml). La mezcla se enfría hasta 20 °C y se añade acetofenona (120 g, 0,5 mol) con agitación mecánica. Se agitan 4-carboxibenzaldehído (75 g, 0,5 mol) y la reacción a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se acidifica con HCl concentrado (300 ml) y se extrae con acetato de etilo (3x). Las porciones orgánicas reunidas se lavan con agua, salmuera saturada, se seca, y se evapora a vacío. El material se recrystaliza en isopropanol con una pequeña cantidad de metanol obteniendo 48 g (38%) del compuesto del epígrafe. p. f. = 197 - 200 °C; Análisis calculado para C₁₆H₁₂O₃: C, 76,18; H, 4,79. Encontrado: C, 76,03; H, 5,05.

Intermedio 2

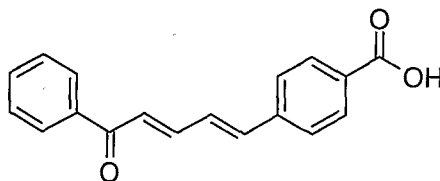
Ácido 4-(3-oxo-3-fenil-propil)-benzoico



10 Se combina ácido 4-(3-oxo-3-fenil-propenil)-benzoico (7,64 g, 30 mmol) con níquel Raney (2 g) en etanol (140 ml). La mezcla se hidrogena a temperatura ambiente y 344,73 kPa durante 1,5 h. La reacción se filtra, y se evapora a vacío. El residuo resultante se recrystaliza en acetato de etilo obteniendo 4,57 g (59%) del compuesto del epígrafe. p. f. = 145 -147 °C; Análisis calculado para C₁₆H₁₄O₃: C, 75,58; H, 5,55. Encontrado: C, 75,60; H, 5,32.

15 Intermedio 3

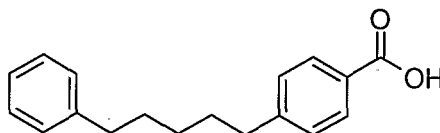
Ácido 4-(5-oxo-5-fenil-penta-1,3-dienil)-benzoico



20 Se disuelve hidróxido de sodio (128,0 g, 3,2 mol) se disuelve en agua (1400 ml) y etanol (675 ml). Se añaden cinnamaldehído (66,1 g, 0,5 mol) y ácido 4-acetilbenzoico (82,1 g, 0,5 mol) y la mezcla se agita durante aproximadamente 5 min. Se forma un precipitado denso y la mezcla densa se diluye con agua (750 ml) y etanol (750 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se enfría y se acidifica con HCl concentrado (270 ml). La mezcla se extrae con acetato de etilo (3x). Las porciones orgánicas reunidas se lavan con agua (2x), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora. El sólido resultante se recrystaliza en 2-metoxietanol y se lava con dietil éter obteniendo 36,1 g (26%) de cristales amarillos. p. f. = 210 - 214 °C; Análisis calculado para C₁₈H₁₄O₃: C, 77,68; H, 5,07. Encontrado: C, 77,47; H, 5,09.

Intermedio 4

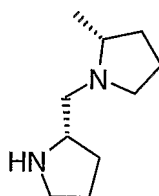
Ácido 4-(5-fenil-pentil)-benzoico



30 Se disuelve ácido 4-(5-oxo-5-fenil-penta-1,3-dienil)-benzoico (13,9 g, 50 mmol) en etanol (280 ml). Se añaden H₂SO₄ concentrado (1 ml) y paladio al 5% sobre carbón (2,8 g) y la mezcla se hidrogena a 50 °C y 413,68 kPa durante 4 h. La reacción se filtra, se diluye con agua (1000 ml), y se extrae varias veces con dietil éter. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con NaOH 2 N. La porción acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con dietil éter. Los extractos de éter se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄, y se evaporan obteniendo un sólido. El sólido se recrystaliza en hexanos obteniendo 7,2 g (54%) de cristales blancos. p. f. = 80 - 80,5 °C; Análisis calculado para C₁₈H₂₀O₂: C, 80,56; H, 7,51. Encontrado: C, 80,75; H, 7,34.

Intermedio 5

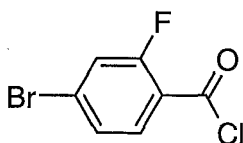
2-(R)-Metil-1- (2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina



Se acoplan cantidades equimolares de (S) BOC prolina (CAS 15761-39-4) y clorhidrato de 2-(R)-metil-pirrolidina (CAS 135324-85-5) de una forma sustancialmente análoga al Procedimiento D en diclorometano para dar éster terciario del ácido 2(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-1-carboxílico. El material se desprotege agitando en diclorometano a 5-10 °C mientras se añade ácido trifluoroacético (10 eq.) y luego se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se concentra, se disuelve en H₂O, y el pH se ajusta hasta 8-9 con K₂CO₃. La mezcla se extrae varias veces con CH₂Cl₂. Los extractos se combinan, se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se concentra a vacío dando (2(R)-metil-pirrolidin-1-il)-pirrolidin-2-il-metanona. Se diluye una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M / THF (3 eq.) con un volumen igual de THF y se agita bajo N₂ a medida que se añade, gota a gota, una solución en THF de (2(R)-metil-pirrolidin-1-il)-pirrolidin-2-il-metanona, dejando que la reacción sea levemente exotérmica. La mezcla de reacción se agita a 40 °C durante 45 min, y luego a temperatura ambiente 18 h. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se inactiva con H₂O (3 eq.), NaOH 4 N (3 eq.), luego H₂O (9 eq.) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 15 °C. La mezcla se agita durante la noche, se filtra y el precipitado se lava tres veces con THF. El filtrado y los lavados se combinan y concentran dando 2-(R)-metil-1- (2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (EP+) 169,3 (M+ H)⁺. El compuesto del epígrafe se usa como tal o se purifica por cromatografía SCX o destilación.

Intermedio 6

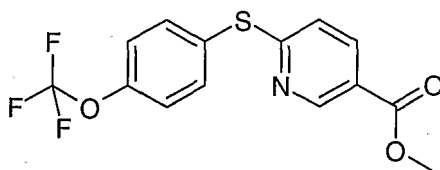
Cloruro del ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico



Se combinan ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (1,0 mmol) y cloruro de oxalilo (2,0 mmol) en diclorometano (0,10 M), y se añaden 2 gotas de dimetilformamida como catalizador. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se concentra a vacío. Se supone la conversión total al cloruro de ácido.

Intermedio 7

Éster metílico del ácido 6-(4-trifluorometoxi-fenilsulanil)-nicotínico

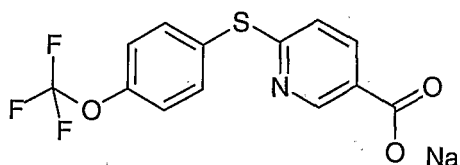


Procedimiento: A una solución agitada de metil-6-cloronicotinato (200 mg, 1,17 mmol) y carbonato de potasio (483 mg, 3,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml), añadir 4-trifluorometoxi-bencenotiol (340 mg, 1,75 mmol) y calentar hasta 100 °C durante dos horas. Después de este tiempo, retirar el calor y lavar la reacción con agua mientras se extrae con diclorometano. Secar los orgánicos con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a vacío. Purificar por cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo y hexano.

EM (m/e): 330,1 (M+1).

Intermedio 8

Sal de sodio del ácido 6-(4-trifluorometoxi-fenilsulanil)-nicotínico

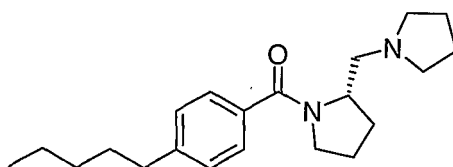


Procedimiento: A una solución agitada de éster metílico del ácido 6-(4-trifluorometoxi-fenilsulanil)-nicotínico (Véase el Intermedio 7) (52 mg, 0,158 mmol) en metanol/tetrahidrofurano (1:1) (0,15 M), añadir hidróxido de sodio 2 N (0,08 ml, 0,161 mmol) y calentar hasta reflujo durante una hora. Después de este tiempo, retirar el calor y concentrar a vacío.

EM (m/e): 316,0 (M+1).

Ejemplo 1

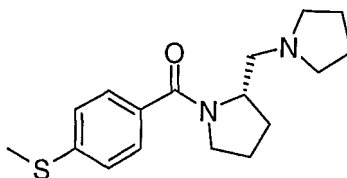
(S)-(4-Pentil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Procedimiento A: Se combinan ácido 4-pentilbenzoico (62 mg, 0,32 mmol) y PS-carbodiimida (mmol/g = 1,32, 484 mg, 0,64 mmol) se combinan en 5,0 ml de DMF al 5% en diclorometano y se mezcla bien en un vial. Se añade (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (50 mg) a esta mezcla y se tapa el vial con un tapón de Teflon. El vial se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtra y la resina se lava con diclorometano. El filtrado se concentra bajo gas N₂ y se aplica a una cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ seguido de CH₂Cl₂: NH₃ 2 M en MeOH=45:1) dando el producto. Masa observada: 329 (M+1).

Ejemplo 2

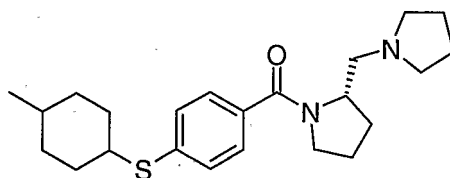
(S)-(4-Metilsulfanil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Se prepara (S)-(4-metilsulfanil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona a partir de ácido 4-(metiltio)benzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 305.

Ejemplo 3

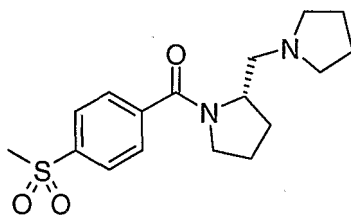
(S)-[4-(4-Metil-ciclohexilsulfanil)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Se prepara (S)-[4-(4-metil-ciclohexilsulfanil)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona a partir de ácido 4-(4-metil-ciclohexilsulfanil)-benzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 387.

Ejemplo 4

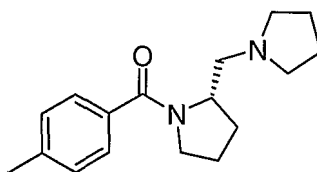
(S)-(4-Metanosulfonil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Se prepara (S)-(4-metanosulfonil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona a partir de ácido 4-metanosulfonil benzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 337.

Ejemplo 5

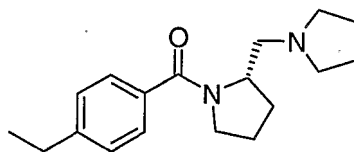
5 (S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-p-tolil-metanona



El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido p-toluico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 273.

Ejemplo 6

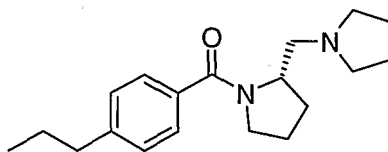
10 (S)-(4-Etil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-etilbenzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 287.

Ejemplo 7

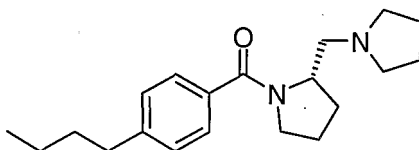
15 (S)-(4-Propil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-N-propilbenzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 301.

Ejemplo 8

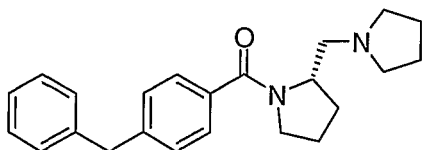
20 (S)-(4-Butil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-N-butilbenzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 315.

Ejemplo 9

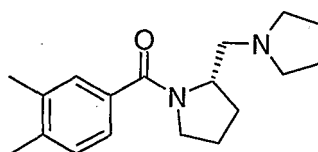
(S)-(4-Bencil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



5 El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido difenilmetano-4-carboxílico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 349.

Ejemplo 10

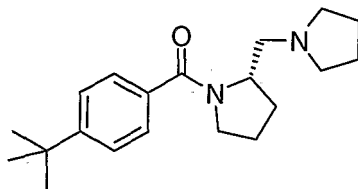
(S)-(3,4-Dimetil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona.



10 El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 3,4-dimetilbenzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 287.

Ejemplo 11

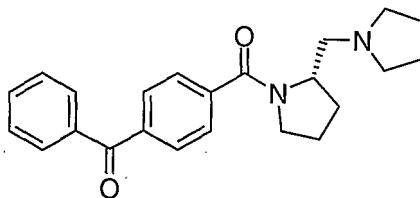
(S)-(4-*terc*-Butil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



15 El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-*terc*-butilbenzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 315.

Ejemplo 12

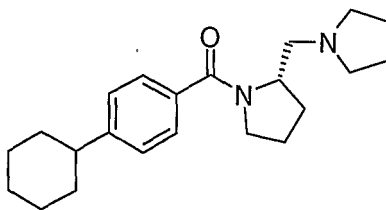
(S)-(4-Benzoil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



20 El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-benzoilbenzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 363.

Ejemplo 13

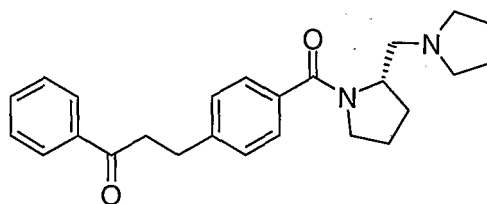
(S)-(4-Ciclohexil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-ciclohexilbenzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 341.

Ejemplo 14

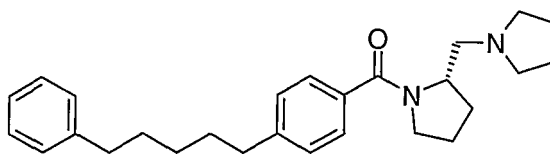
5 1-Fenil-3-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-propan-1-ona



El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-(3-oxo-3-fenil-propil)-benzoico (Intermedio 2), de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 391.

Ejemplo 15

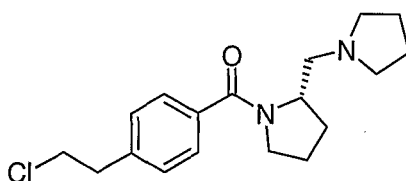
10 [4-(5-Fenil-pentil)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-(5-fenil-pentil)-benzoico (Intermedio 4) de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 405.

Ejemplo 16

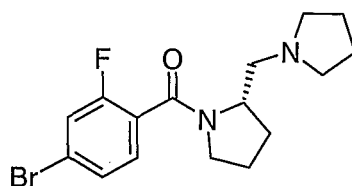
15 (S)-[4-(2-Cloro-etil)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



Añadir cloruro de tionilo (6 ml) a ácido 4-(2-cloroetil)benzoico (1,00 g, 5,4 mmol) y agitar a 50 °C durante 30 min. Eliminar el exceso de cloruro de tionilo a vacío y disolver el residuo en diclorometano (2 ml). Añadir esta solución ácida a la mezcla de trietilamina (656 mg, 6,5 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (1,00 g, 6,5 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C y agitarlo a temperatura ambiente durante 2 h. Diluir la mezcla de reacción y lavar con salmuera, secar sobre sulfato de sodio y eliminar el disolvente. Purificar el producto bruto por una cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano : amoníaco 2 M en metanol = 40:1) para dar el compuesto del epígrafe. 1,35 g (80%). Masa observada 321.

Ejemplo 17

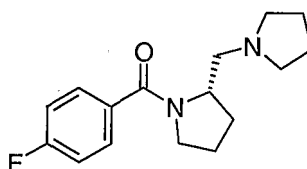
25 (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona



- 5 A una solución agitada de (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (1,0 mmol) y N-metilmorfolina (1,0 mmol) en diclorometano (0,10 M), añadir lentamente cloruro de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (1,0 mmol) diluido en diclorometano. Agitar la reacción a temperatura ambiente durante una hora. Después de este tiempo lavar la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado mientras se extrae con diclorometano. Secar la fase orgánica con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a vacío para dar el compuesto del epígrafe. EM (m/e): 355,1/357,1 (M+1).

Ejemplo 18

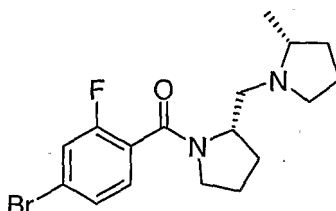
(4-Fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



- 10 **Procedimiento B:** Se disuelven (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (1,07 g, 6,93 mmol) y trietilamina (763 mg, 7,56 mmol) en diclorometano (20 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se añade cloruro de 4-fluorobenzoilo (1,00 g, 6,3 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a la mezcla a 0 °C y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora. El residuo se purifica usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂: NH₃ 2 M en MeOH=40:1) dando 1,45 g (83%) del compuesto del epígrafe.
- 15 Masa observada: 277(M+1).

Ejemplo 19

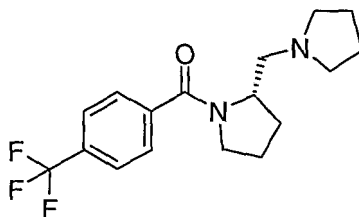
(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



- 20 El compuesto del epígrafe se prepara de una forma sustancialmente análoga al **Procedimiento C** (véase el Ejemplo 32) a partir de ácido 4-bromo-2-fluoro-benzoico (CAS 112704-79-7) y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (BAR) 369/371 (MH⁺).

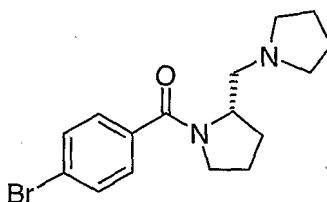
Ejemplo 20

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



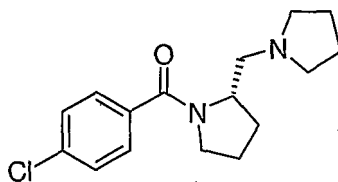
- 25 El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-trifluorometil benzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 327.

Ejemplo 21

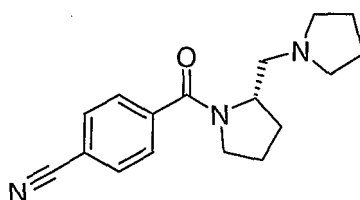
(4-Bromo-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona

5 A una solución agitada de éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico del ácido 4-bromobenzoico (3,5 g, 11,7 mmol), [que se puede preparar a partir de ácido 4-bromobenzoico y N-hidroxi succinimida por el procedimiento de C. Mitsos, Chem Pharm Bull 48(2),211-214(2000) o adquirirse de Ambinter, CAS# 80586-82-9], en tetrahidrofurano (0,15 M), añadir (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina y calentar hasta reflujo durante 4 h. Después de este tiempo, retirar el calor y lavar la reacción con agua mientras se extrae con isopropanol al 10% /diclorometano. Secar la porción orgánica con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a vacío. Purificar el residuo resultante en una columna de sílice eluyendo con amoníaco 2 M en metanol y diclorometano para dar (4-bromo-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona (93% de rendimiento con pureza del 80 %). EM (m/e): 337,1 (M+1).

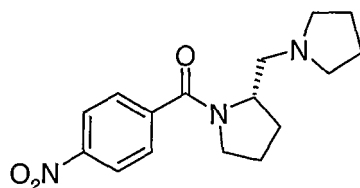
10

Ejemplo 22**(S)-(4-Cloro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)-metanona**

15 El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-clorobenzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 293.

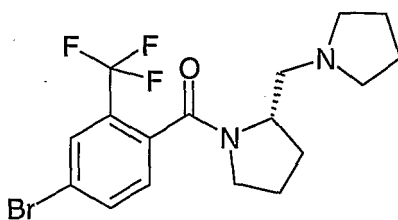
Ejemplo 23**4-(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzonitrilo**

20 El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-cianobenzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada 391.

Ejemplo 24**(4-Nitro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)-metanona**

25 El compuesto del epígrafe se prepara a partir de ácido 4-nitrobenzoico de una forma sustancialmente similar al Procedimiento A. Masa observada: 304(M+1).

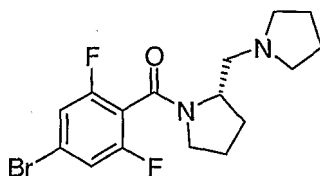
Ejemplo 25**(4-Bromo-2-trifluorometil-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)-metanona**



5 **Procedimiento D:** Se disuelve ácido 4-bromo-2-trifluorometilbenzoico (CAS 320-31-0) (0,46 g, 1,7 mmol) en dimetilformamida (5 ml) con agitación a temperatura ambiente. Se añaden TBTU (0,558 g, 1,8 mmol), trietilamina (1 ml) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,26 g, 1,7 mmol) y se agita esta mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla. La fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 100 % de CH_2Cl_2 hasta 8 % de NH_3 2 M en MeOH/ CH_2Cl_2) da el compuesto del epígrafe. EM (AIF) 405/407 (MH⁺).

Ejemplo 26

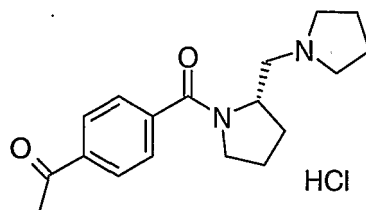
10 **(4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**



El compuesto del epígrafe se prepara de una forma sustancialmente análoga al **Procedimiento D** a partir de ácido 2,6-difluoro-4-bromobenzoico (CAS 183065-68-1). EM (AIF) 405/407 (MH⁺).

Ejemplo 27

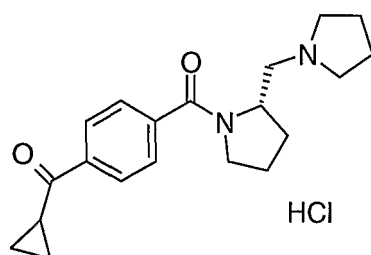
15 **Sal clorhidrato de 1-[4-(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-etanona**



20 **Procedimiento E:** Se suspende ácido 4-acetilbenzoico (Aldrich) (CAS# 586-89-0) (295 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (9 ml) y DMF (1 ml). Se añaden EDC (344 mg, 1,8 mmol) y HOBt (243 mg, 1,8 mmol) a temperatura ambiente en este orden. Se añaden a la mezcla DIEA (0,63 ml, 3,6 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (185 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade salmuera a la mezcla. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2X), se lavan las fases orgánicas reunidas con $NaHCO_3$ acuoso y luego con salmuera (3X), se secan sobre Na_2SO_4 y se evaporan. El producto bruto se purifica por una columna SCX (lavado con MeOH, luego se eluye con NH_3 2 M en MeOH). El producto se purifica seguidamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 100 % de CH_2Cl_2 hasta 10 % de NH_3 2 M en MeOH/ CH_2Cl_2) dando la base libre. La base libre (312 mg, 1,04 mmol) se agita en MeOH anhidro (5 ml) y se añade HCl 1 N / Et_2O (1,22 ml, 1,22 mmol), se agita 10 minutos, se evapora, se disuelve en MeOH anhidro, se evapora, y el material se tritura en Et_2O , se filtra, y se seca a vacío hasta la sal HCl como un sólido blanco (350 mg, 87 % de rendimiento). EM (EP+) 301,2 (base libre).

Ejemplo 28

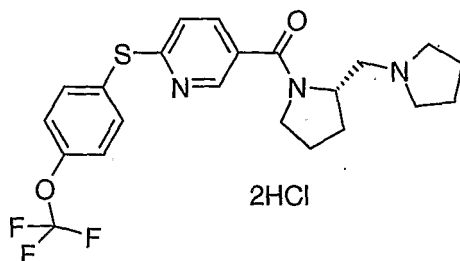
30 **Sal clorhidrato de (4-ciclopropanocarbonil-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**



El compuesto del epígrafe se prepara de una forma sustancialmente análoga al Procedimiento E partiendo de ácido 4-ciclopropanocarbonil-benzoico (CAS# 303021-37-6; Dorwald, F et al. documento WO 2000063208) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina EM (EP+) 327,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 29

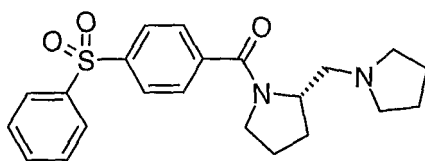
Sal diclorhidrato de (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[6-(4-trifluorometoxi-fenilsulanil)-piridin-3-il]-metanona



A una solución agitada de sal de sodio del ácido 6-(4-trifluorometoxi-fenilsulanil)-nicotínico (54 mg, 0,158 mmol) (véase el Intermedio 8) y n-metil morfolina (0,02 ml, 0,158 mmol) en diclorometano (2,0 ml) en un baño de hielo a 0 °C, añadir 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (28 mg, 0,158 mmol). Retirar el baño de hielo y agitar durante 45 minutos. Después de este tiempo, añadir (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (24 mg, 0,158 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, lavar la reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado mientras se extrae con isopropanol al 10% /diclorometano. Secar la fase orgánica con sulfato de sodio, filtrar y concentrar a vacío. Purificar por cromatografía eluyendo con amoníaco 2 M en metanol y diclorometano. Disolver la base libre purificada en el mínimo de diclorometano y añadir HCl 1 M en éter en un ligero exceso, seguido por hexano. Concentrar a vacío para dar el compuesto del epígrafe. EM (m/e): 452,2 (M+1).

Ejemplo 30

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

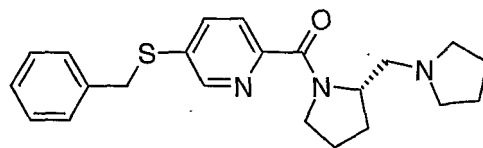


El compuesto del epígrafe se prepara de una forma sustancialmente análoga a los procedimientos encontrados en el Intermedio 6 y en el Ejemplo 17 usando ácido 4-(fenilsulfonil)-benzoico [CAS# 5361-54-6] y (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina.

EM (m/e): 399,2 (M+1).

25 Ejemplo 31

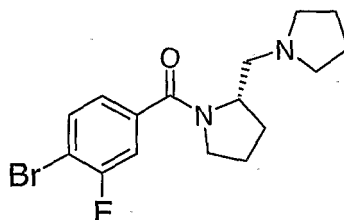
(5-Bencilsulfanil-piridin-2-il)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona: sal del ácido bis-trifluoroacético

(2) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

A una solución agitada de ácido 5-bencilsulfanil-piridin-2-carboxílico (0,045 g, 0,183 mmol) (que se puede preparar a partir de 6-metil-3-piridil sulfóxido de butilo por el procedimiento de N. Finch, J. Med Chem., 21(12), 1269-1274, 1978.) en DMF (2 ml), añadir EDC (0,036 g, 0,188 mmol), (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,028 g, 0,183 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Se separan las fases orgánicas, se secan con sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran hasta un residuo bruto. El residuo se purifica por técnicas de fase inversa bien conocidas usando TFA / agua como fase móvil. Las fracciones deseadas se concentran dando el compuesto del epígrafe puro. EM (m/e): 382,2 M+1 (base libre).

10 Ejemplo 32

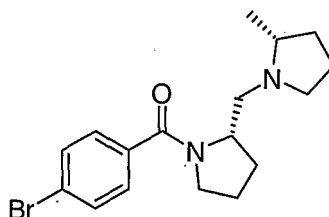
(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-bromo-3-fluoro-fenil-4-il)-metanona



Procedimiento C: Se disuelve ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (CAS 153556-42-4) (0,5 g, 2,28 mmol) en diclorometano (25 ml) que contiene dimetilformamida (200 μl) con agitación a temperatura ambiente. Se añade cloruro de oxalilo (0,5 ml, 5,7 mmol) y la reacción se deja agitando durante la noche. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se recoge en diclorometano (15 ml) y se añade, gota a gota, a una solución de trietilamina (1 ml) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,36 g, 2,3 mmol) y se agita esta mezcla a temperatura ambiente durante dos horas. Se añade solución acuosa de hidróxido de sodio a la mezcla y se recoge la fase orgánica, se seca sobre MgSO_4 y se evapora dando el producto. EM (AIF) 354/356 (MH^+).

20 Ejemplo 33

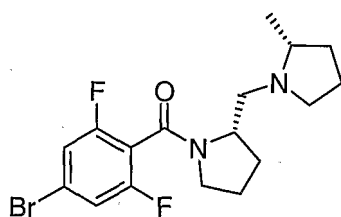
(4-Bromo-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



El compuesto del epígrafe se prepara de una forma sustancialmente análoga al **Procedimiento C** usando ácido 4-bromo benzoico disponible de forma comercial, 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina y cloruro de tionilo en lugar de cloruro de oxalilo. (EM (EP+) 352,3 ($\text{M}+\text{H}^+$))

Ejemplo 34

(4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidin-1-il)-metanona



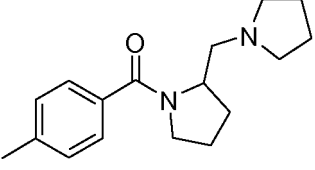
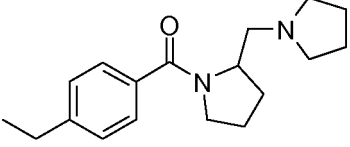
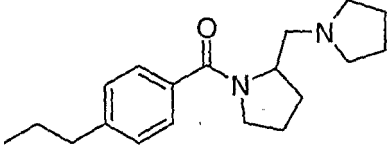
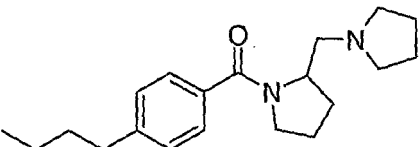
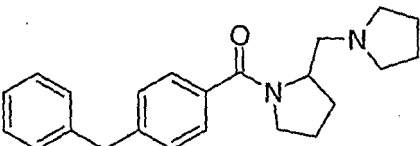
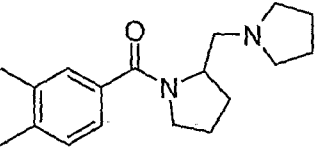
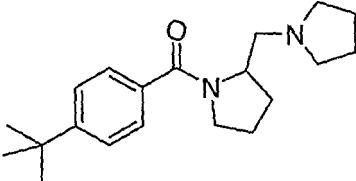
El compuesto del epígrafe se prepara de una forma sustancialmente análoga al **Procedimiento D** a partir de ácido 2,6-difluoro-4-bromobenzoico (CAS 183065-68-1) y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (AIF) 387/389 (MH⁺).

- 5 Otras realizaciones de la invención incluyen los compuestos de fórmulas X1 a X28 y X30 a X34. Otra realización adicional es cualquier nueva preparación de intermedio descrita en el presente documento que sea útil para la preparación de agonistas o agonistas inversos del receptor de la histamina H3 de fórmulas I o X1 a X28 y X30 a X34

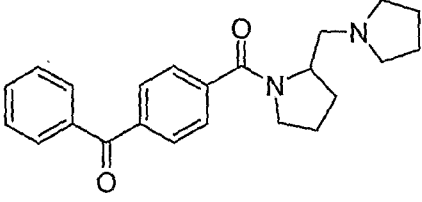
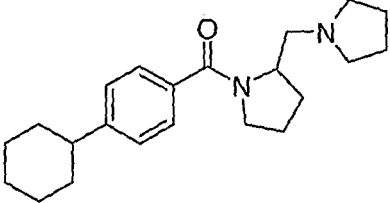
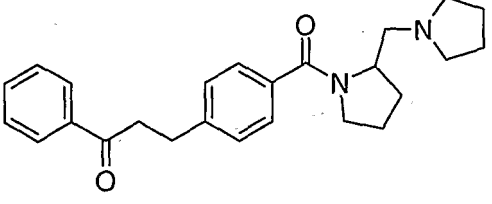
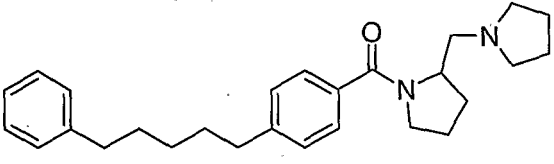
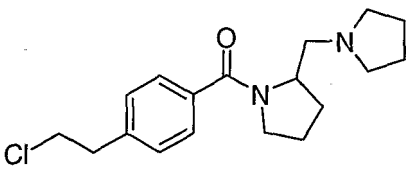
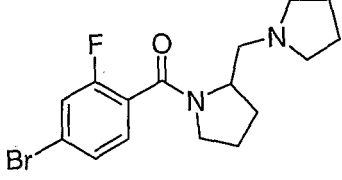
Tabla 1:

Número de fórmula	Estructura
X1	
X2	
X3	
X4	

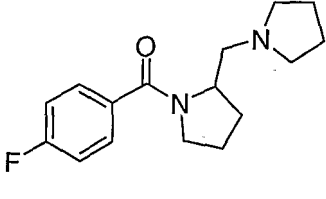
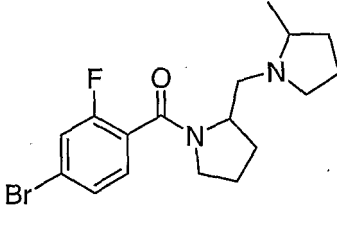
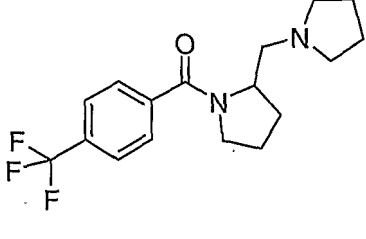
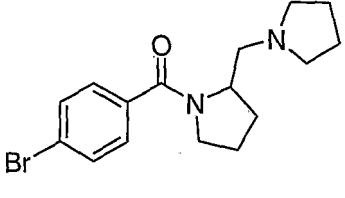
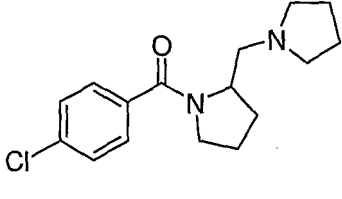
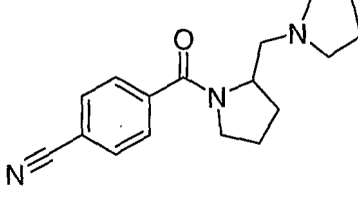
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X5	
X6	
X7	
X8	
X9	
X10	
X11	

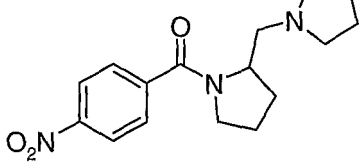
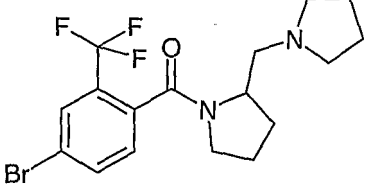
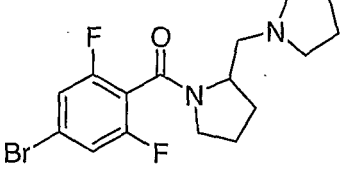
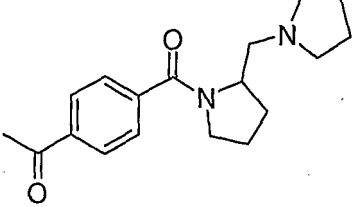
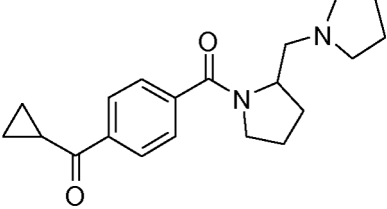
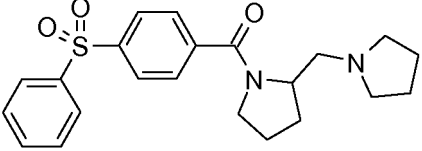
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X12	 <chem>O=C(c1ccccc1)c2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CC4CCCC4</chem>
X13	 <chem>C1CCCCC1c2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CC4CCCC4</chem>
X14	 <chem>O=C(c1ccccc1)CCc2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CC4CCCC4</chem>
X15	 <chem>O=C(c1ccccc1)CCCCCc2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CC4CCCC4</chem>
X16	 <chem>ClCCc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CC3CCCC3</chem>
X17	 <chem>Fc1ccc(Br)cc1C(=O)N2CCCC2CC3CCCC3</chem>

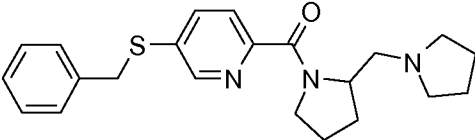
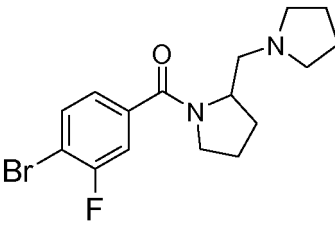
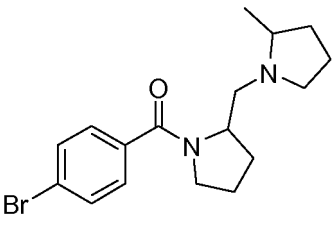
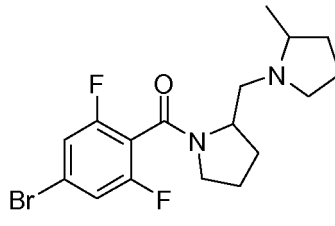
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X18	 <chem>CC1CCN1CC(=O)c2ccc(F)cc2</chem>
X19	 <chem>CC1CCN1CC(=O)c2cc(F)ccc2Br</chem>
X20	 <chem>CC1CCN1CC(=O)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>
X21	 <chem>CC1CCN1CC(=O)c2cccc(Br)c2</chem>
X22	 <chem>CC1CCN1CC(=O)c2ccc(Cl)cc2</chem>
X23	 <chem>CC1CCN1CC(=O)c2ccc(C#N)cc2</chem>

(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X24	
X25	
X26	
X27	
X28	
X30	

(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X31	
X32	
X33	
X34	

- 5 Las sales farmacéuticas de la invención se forman de forma típica haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I o de Fórmula la con una cantidad equimolar o en un exceso de ácido o de base. Por lo general, los reactivos se combinan en un disolvente mutuo, tal como dietiléter, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benceno y similares para las sales de adición de ácidos, o agua, un alcohol o un disolvente clorado, tal como diclorometano, para las sales de adición de bases. Las sales precipitan normalmente en la solución en aproximadamente una hora a aproximadamente diez días, y pueden ser aisladas por filtración u otros procedimientos convencionales.
- 10 Los ácidos comúnmente empleados para formar las sales de adición de ácidos son ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Las sales farmacéuticas de adición de ácidos preferentes son las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y las formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido maleico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico.
- 15

20 Las bases comúnmente empleadas para formar sales farmacéuticas de adición de bases son bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos de amonio o de metales alcalinos o alcalinotérreos y similares. Tales bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen, por tanto, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio y similares. Se prefieren particularmente las formas de sal de potasio y de sodio.

La duración óptima para llevar a cabo las reacciones de los Esquemas, de las Preparaciones y de los Procedimientos se puede determinar controlando el progreso de la reacción mediante técnicas cromatográficas

convencionales. Además, es preferente llevar a cabo las reacciones de la invención bajo una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón o, particularmente, nitrógeno. La selección del disolvente no es generalmente crítica, siempre y cuando el disolvente empleado sea inerte a la reacción en curso y disuelva suficientemente los reactivos para efectuar la reacción deseada. Los compuestos se aíslan y se purifican preferentemente antes de su uso en posteriores reacciones. Algunos compuestos pueden cristalizar en la solución de reacción durante su formación y luego ser recogidos por filtración, o se puede eliminar el disolvente de la reacción por extracción, evaporación o decantación. Los compuestos intermedios y los productos finales de Fórmula I o de Fórmula II pueden purificarse seguidamente, si se desea, por técnicas comunes, tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos, tales como gel de sílice o alúmina.

El experto en la técnica advertirá que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos se pueden proteger o modificar en un punto conveniente en la síntesis mediante procedimientos conocidos en la técnica.

El compuesto de Fórmula I se formula preferentemente en una forma de monodosis antes de su administración. Por tanto, otra realización más de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y se puede administrar por una diversidad de vías. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos de preparación son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19^a ed., Mack Publishing Co., 1995).

De preferencia, el compuesto se administra por vía oral. De preferencia, la preparación farmacéutica está en una forma de monodosis. En tal forma, la preparación está subdividida en monodosis de un tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el efecto deseado.

En general, es posible variar o ajustar la cantidad de la composición activa de la invención en una monodosis de preparación de aproximadamente 0,01 miligramos hasta 1000 miligramos, preferentemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 950 miligramos, más preferentemente, de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 500 miligramos y, de forma típica, de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, según la aplicación particular. La dosis real empleada se puede variar en función de la edad, el sexo, el peso y la gravedad de la afección del paciente que esté siendo tratado. Tales técnicas son bien conocidas por los expertos en la técnica. En general, la forma de dosificación oral humana que contiene los ingredientes activos se puede administrar 1 o 2 veces al día.

Los compuestos de Fórmula I son eficaces como antagonistas o agonistas inversos del receptor de la histamina H₃, inhibiendo así la actividad del receptor H₃. Más en particular, estos compuestos son antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de la histamina H₃. Como antagonistas selectivos o agonistas inversos, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones sensibles a la desactivación del receptor de la histamina H₃, incluyendo, pero no limitándose a, la obesidad y otros trastornos relacionados con la alimentación, y trastornos cognitivos. Se sobreentiende que los antagonistas selectivos o los agonistas inversos del H₃R aumentarán los niveles de histamina del cerebro y, posiblemente, los de otras monoaminas, dando como resultado la inhibición del consumo de alimentos a la vez que se minimizan las consecuencias periféricas. Aunque se conocen en la técnica una serie de antagonistas de H₃R, no se ha demostrado que ninguno de ellos sea un fármaco cognitivo o frente a la obesidad satisfactorio. Cada vez hay más pruebas de que la histamina desempeña un importante papel en la homeostasis energética. La histamina, que actúa como un neurotransmisor en el hipotálamo, suprime el apetito. La histamina es una amina casi ubicua que se encuentra en muchos tipos de células y que se une a una familia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Esta familia proporciona un mecanismo mediante el cual la histamina puede provocar distintas respuestas celulares basadas en la distribución de los receptores. Tanto H₁R como H₂R se encuentran ampliamente distribuidos. H₃R se expresa fundamentalmente en el cerebro, particularmente, en el tálamo y en el núcleo caudado. Se encontró una alta densidad de expresión de H₃R en el centro de alimentación del cerebro. Recientemente, se ha identificado un nuevo receptor de la histamina, el GPRv53. El GPRv53 se encuentra a niveles elevados en los leucocitos periféricos; algunos investigadores sólo han identificado niveles bajos en el cerebro, mientras que otros no pueden detectarlo en el cerebro. Sin embargo, cualquier esfuerzo por descubrir fármacos que se inicie en torno al H₃R debe tener en cuenta al GPRv53, así como al resto de los subtipos.

Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar fácilmente usando un ensayo de centelleo por proximidad (SPA) de la inhibición competitiva basado en un ensayo de unión al H₃R usando [3H]α-metilhistamina como ligando. Se pueden transfectar líneas celulares estables, incluyendo, pero sin quedar limitados a, HEK con ADNc codificante de H₃R para preparar las membranas usadas para el ensayo de unión. La técnica se ilustra a continuación (Preparación de membranas de los subtipos de receptores de la histamina) para los subtipos de receptores de la histamina.

Las membranas aisladas según lo descrito en (Preparación de membranas de los subtipos de receptores de la histamina) se usan en un ensayo funcional de [35S]GTPγS. La unión de [35S]GTPγS a las membranas indica una actividad agonista. Se evaluaron los compuestos de la invención de Fórmula I o de Fórmula II para determinar su

capacidad para inhibir la unión en presencia de agonistas. De forma alternativa, se usaron las mismas líneas celulares transfectadas para un ensayo de AMPc, en el que los agonistas de H3R inhibieron la síntesis de AMPc activada por la forskolina. Se probaron los compuestos de la invención de Fórmula I o de Fórmula II para determinar a su capacidad para permitir la síntesis de AMPc estimulada por la forskolina en presencia de agonista.

5 Preparación de membranas de los subtipos de receptores de la histamina

A. Preparación de membranas de H1R

Se clona ADNc del receptor 1 de la histamina humano (HR1) en un vector de expresión de mamífero que contiene el promotor del CMV (pcDNA3,1(+), Invitrogen) y se transfecta en células HEK293 usando el reactivo de transfección FuGENE (Roche Diagnostics Corporation). Se seleccionan las células transfectadas usando G418 (500 μ /ml). Se cultivan las colonias que sobreviven a la selección y se analizan para determinar a la unión de la histamina a células desarrolladas en placas de 96 pocillos usando un ensayo de centelleo por proximidad (SPA) basado en el ensayo de unión de radioligandos. En síntesis, se cultivan células, que representan clones seleccionados individuales, como monocapas confluentes en placas de 96 pocillos (placas de fondo claro Costar, n.º 3632) sembrando los pocillos con 25000 células y cultivando durante 48 horas (37 °C; CO₂ al 5%). Se retiran los medios de crecimiento y se aclaran los pocillos dos veces con PBS (menos Ca²⁺ o Mg²⁺). Para la unión total, se ensayan las células en una reacción SPA que contenía Tris-HCl 50 mM (tampón de análisis), pH 7,6, 1 mg de perlas para SPA de aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, n.º RPNQ0001) y ³H-pirilamina 0,8 nM (Net-594, NEN) (volumen total por pocillo = 200 μ l). Se añade astemizol (10 μ M, Sigma n.º A6424) a los pocillos apropiados para determinar la unión inespecífica. Se cubren las placas con FasCal y se incuban a temperatura ambiente durante 120 minutos. Tras la incubación, se centrifugan las placas a 1000 rpm (~ 800 g) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se realiza el recuento de las placas en un contador de centelleo Microbeta Trilux 1450 de Wallac. Se seleccionan varios clones como positivos para la unión y se usa un solo clon (H1R40) para preparar las membranas para los estudios de unión. Se vuelven a suspender sedimentos celulares, que representan ~10 gramos en 30 ml de tampón de ensayo, se mezclan mediante movimientos vorticiales y se centrifugan (40000 g a 4 °C) durante 10 minutos. Se repite la resuspensión, los movimientos vorticiales y la centrifugación de los sedimentos 2 veces más. Se vuelve a suspender el sedimento celular final en 30 ml y se homogeniza con un homogenizador tisular Polytron. Se realizan las determinaciones de las proteínas usando Coomassie más reactivo de análisis de proteínas (Pierce). Se usan cinco microgramos de proteína por pocillo en el ensayo SPA de unión a receptores.

B. Preparación de membranas de H2R

30 Se clona, se expresa y se transfecta en células HEK 293 ADNc del receptor 2 de la histamina humano, según se ha descrito anteriormente. Se ensaya la unión de la histamina a las células mediante SPA descrito anteriormente. Para la unión total, se analizan las células en una reacción SPA que contiene Tris-HCl 50 mM (tampón de ensayo), pH 7,6, 1 mg de perlas para SPA de aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, n.º RPNQ0001) y ³H-tiotidina 6,2 nM (Net-688, NEN) (volumen total por pocillo = 200 μ l). Se añade cimetidina (10 μ M, Sigma n.º C4522) a los pocillos apropiados para determinar la unión inespecífica.

Se seleccionan varios clones como positivos para la unión y se usa un solo clon (H2R10) para preparar las membranas para los estudios de unión. Se usan cinco microgramos de proteína por pocillo en el ensayo SPA de unión a receptores.

C. Preparación de membranas de H3R

40 Se clona y se expresa según lo descrito en (A. Preparación de membranas de H1R) anterior ADNc del receptor 3 de la histamina humano. Se seleccionan las células transfectadas usando G418 (500 μ /ml), se cultivan y se analizan para determinar la unión a la histamina mediante el SPA descrito anteriormente. Para la unión total, se analizan las células en una reacción SPA descrita anteriormente que contiene Tris-HCl 50 mM (tampón de análisis), pH 7,6, 1 mg de perlas para SPA de aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, n.º RPNQ0001) y (³H)-n-alfa-metilhistamina 1 nM (NEN, NET1027) (volumen total por pocillo = 200 μ l). Se añade tioperimida para determinar la unión inespecífica. Se seleccionan varios clones como positivos para la unión y se usa un solo clon (H3R8) para preparar las membranas para los estudios de unión descritos anteriormente. Se usan cinco microgramos de proteína por pocillo en el ensayo SPA de unión a receptores.

50 Todos los compuestos expuestos en los ejemplos presentan una afinidad por el receptor H3 mayor de 1 μ M. Los compuestos preferidos de la invención presentan una afinidad por el receptor H3 mayor de 200 nM. Los compuestos más preferidos de la invención presentan una afinidad por el receptor H3 mayor de 20 nM.

D. Preparación de membranas de GPRv53

55 Se clona y se expresa según lo descrito en (A. Preparación de membranas de H1R) anterior ADNc del receptor GPRv53 humano. Se seleccionan las células transfectadas, se analizan para determinar la unión a la histamina y se seleccionan. Se cultivan 50 células HEK293 GPRv53 hasta la confluencia en DMEM/F12 (Gibco) complementado con SBF al 5% y 500 μ g/ml de G418, y se lavan con PBS de Dulbecco (Gibco) y se cosechan mediante raspado. Se homogenizan células completas con un homogenizador tisular de Polytron en tampón de unión, Tris 50 mM, pH 7,5.

Se incuban 50 ug de lisados celulares en placas de 96 pocillos con histamina (3H) 3 nM y compuestos en tampón de unión durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtran los lisados a través de filtros de fibra de vidrio (Perkin Elmer) con un recolector celular Tomtec. Se realizan los recuentos de los filtros con láminas de un aparato de centelleo fundidas (Perkin Elmer) en un contador de centelleo Microbeta Trilux 1450 de Wallac durante 5 minutos.

5 Resultados farmacológicos

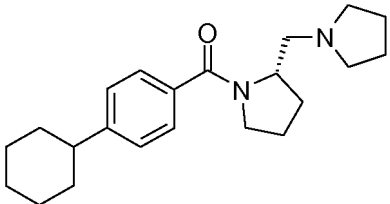
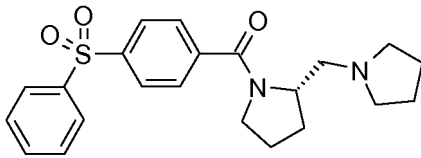
ELISA de AMPc

Se siembran células HEK293 H3R8 preparadas como se describe anteriormente a una densidad de 50000 células/pocillo y se cultivan durante una noche en DMEM/F12 (Gibco) complementado con SBF al 5% y 500 ug/ml de G418. Al día siguiente, se retira el medio de cultivo tisular y se sustituye por 50 µl de medio de cultivo celular que contiene 3-iso-butil-1-metilxantina 4 mM (Sigma), y se incuba durante 20 minutos temperatura ambiente. Se añaden antagonistas en 50 µl de medio de cultivo celular y se incuban durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade a los pocillos R(-)-α-metilhistamina (RBI) a una dosis respuesta de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M en 50 µl de medio de cultivo celular y se incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente, se añaden 50 µl de medio de cultivo celular que contiene Forskolina 20 µM (Sigma) a cada pocillo y se incuban durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se retira el medio de cultivo tisular, se lisan las células en HCl 0,1 M, y se mide el AMPc mediante ELISA (Assay Designs, Inc.).

Ensayo de unión de [35S]GTPγ[S]

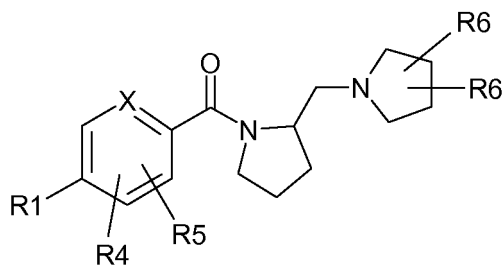
Se analiza la actividad antagonista de los compuestos seleccionados para determinar la inhibición de la unión de [35S]GTPγ[S] a membranas de H3R en presencia de agonistas. Los ensayos se realizan a temperatura ambiente en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM y GDP 10 uM a pH 7,4 en un volumen final de 200 ul en placas Costar de 96 pocillos. Se añaden membranas aisladas de la línea celular HEK293 que expresaba a H3R8 (20 ug/pocillo) y GDP a cada pocillo en un volumen de 50 µl de tampón de ensayo. A continuación, se añade antagonista a los pocillos en un volumen de 50 µl de tampón de ensayo y se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade R(-)-alfa-metilhistamina (RBI) agonista bien a una dosis respuesta de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M o a una concentración fija de 100 nM a los pocillos en un volumen de 50 µl de tampón de análisis y se incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añade GTPγ[35S] a cada pocillo en un volumen de 50 µl de tampón de ensayo a una concentración final de 200 pM, seguida por la adición de 50 µl de 20 mg/ml de perlas para SPA revestidas con WGA (Amersham). Se realizan los recuentos de las placas en un contador de centelleo Microbeta Trilux 1450 de Wallac durante 1 minuto. Los compuestos que inhiben más del 50% de la unión específica de ligando radiactivo con el receptor se diluyen en serie para determinar una K_i (nM). A continuación, se ofrecen los resultados para el compuesto indicado.

Tabla 2:

Ejemplo	K _i (nM)
	47
	12

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto estructuralmente representado por la Fórmula I



(I)

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia, en la que:

X representa, de forma independiente, carbono o nitrógeno,

R1 es, de forma independiente

10 -halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R₃, -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-alquilo (C₁-C₇), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇), -S-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-alqueno (C₂-C₇), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂R₇, -S(O)R₇, -alqueno (C₂-C₇), -cicloalqueno (C₃-C₈), -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-alquilo (C₁-C₃), -alqueno (C₂-C₇)-C(O)-O-R₃, -alqueno (C₂-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alqueno (C₂-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -alqueno (C₂-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂);

R2 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₈), -OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃ o -S(O)R₇;

R3 es, de forma independiente, en cada aparición

20 -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R4 y R5 son, de forma independiente, en cada aparición

-H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -OR₃, con la condición de que, cuando X es nitrógeno, entonces R4 o R5 no están unidos a X;

R6 es, de forma independiente, en cada aparición

25 -H, -halógeno, -CF₃, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -OR₃; y

R7 es, de forma independiente, en cada aparición

-H, -alquilo (C₁-C₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alqueno (C₂-C₇).

2. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que X es carbono.

3. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que X es nitrógeno.

30 4. Un compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R1 es -halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₁-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R₃, -alquil (C₁-C₇)-S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-alquilo (C₁-C₇), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇), -S-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-alqueno (C₂-C₇), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂R₇ o -S(O)R₇.

35 5. Un compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R1 es -halógeno, -CN, -NO₂, -alquilo (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-S(O)₁-alquilo (C₁-C₃), -alquil (C₁-C₇)-C(O)-O-R₃, -alquil (C₁-C₇)-

S(O)₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -alquil (C₁-C₇)-S-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-cicloalquilo (C₃-C₈), -alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -C(O)-alquilo (C₁-C₇), -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈) o -alquil (C₁-C₇)-C(O)-fenil(R₂)(R₂)(R₂).

5 6. Un compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁ es -S-alquilo (C₁-C₇), -S-alquil (C₁-C₇)-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -S-cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo (C₁-C₇), -S-cicloalquilo (C₃-C₈), -S-alqueno (C₂-C₇), -S-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂-fenil(R₂)(R₂)(R₂), -SO₂R₇ o -S(O)R₇.

10 7. Un compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que una aparición independiente de R₂ es -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₇), -C(O)R₇, -C(O)OR₇, -C(O)cicloalquilo (C₃-C₈), -OCF₃, -OR₇, -SR₇, -SO₂R₇, -SO₂CF₃ o -S(O)R₇, y una segunda aparición independiente de R₂ es -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₇), y una tercera aparición independiente de R₂ es -H o -halógeno.

8. Un compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que una aparición independiente de R₂ es SO₂R₇, -SO₂CF₃ o -S(O)R₇, y una segunda aparición independiente de R₂ es -H, halógeno o -alquilo (C₁-C₇), y una tercera aparición independiente de R₂ es -H o halógeno.

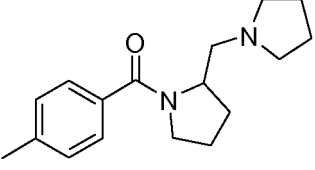
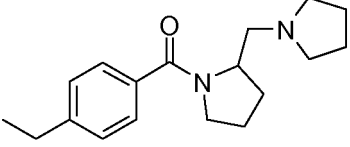
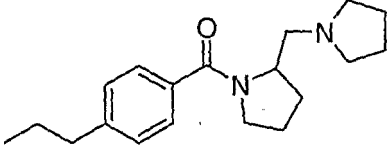
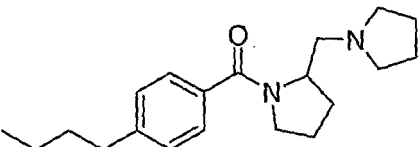
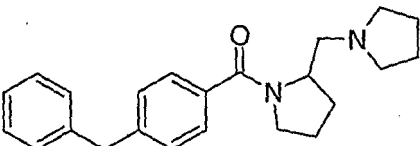
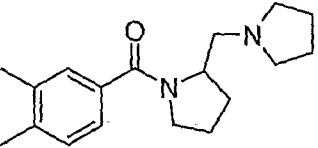
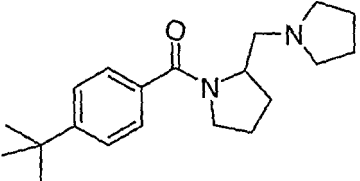
9. Un compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R₄ es -halógeno.

15 10. Un compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que una aparición independiente de R₆ es -CH₃ y la segunda aparición independiente de R₆ es -H.

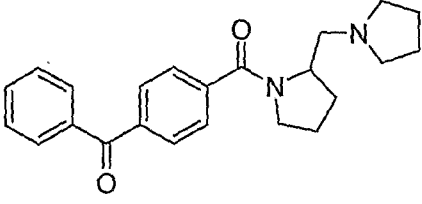
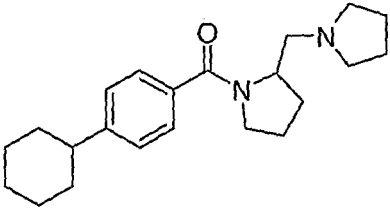
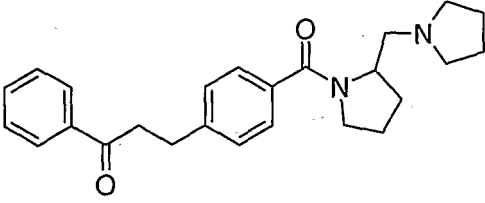
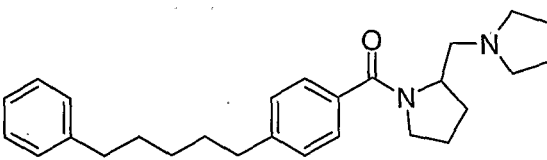
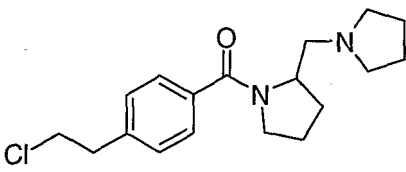
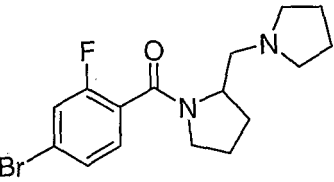
11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas X1 a X28 y X30 a X34:

Número de fórmula	Estructura
X1	
X2	
X3	
X4	

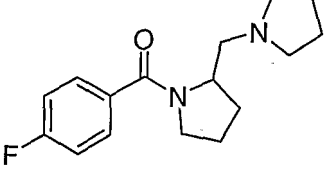
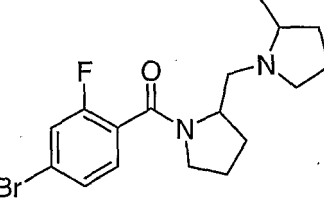
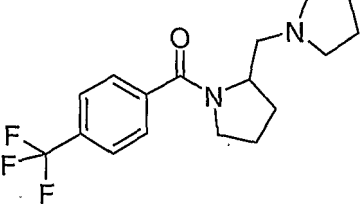
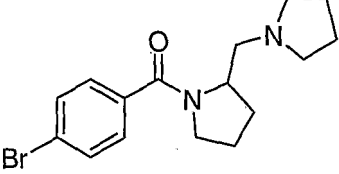
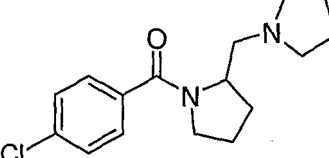
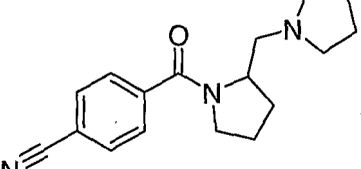
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X5	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X6	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X7	 <chem>CCC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X8	 <chem>CCCC1=CC=C(C=C1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X9	 <chem>c1ccccc1CC2=CC=C(C=C2)C(=O)N(CCN3CCCC3)</chem>
X10	 <chem>CC1=CC(C)=CC=C1C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>
X11	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)C(=O)N(CCN2CCCC2)</chem>

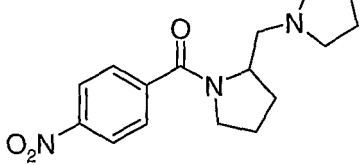
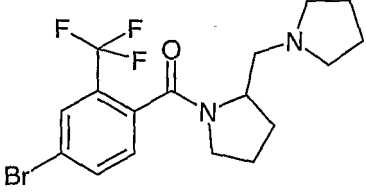
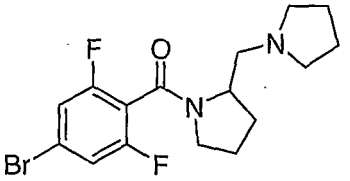
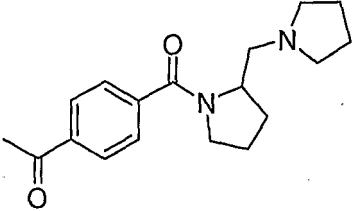
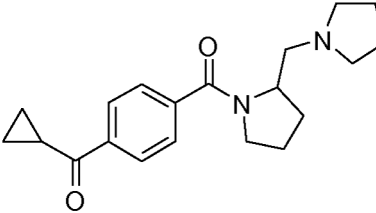
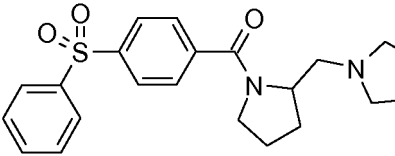
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X12	 <chem>O=C(c1ccccc1)c2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4</chem>
X13	 <chem>C1CCCCC1c2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4</chem>
X14	 <chem>O=C(c1ccccc1)CCCc2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4</chem>
X15	 <chem>O=C(c1ccccc1)CCCCCc2ccc(cc2)C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4</chem>
X16	 <chem>ClCCc1ccc(cc1)C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>
X17	 <chem>Fc1cc(Br)ccc1C(=O)N2CCCC2CN3CCCC3</chem>

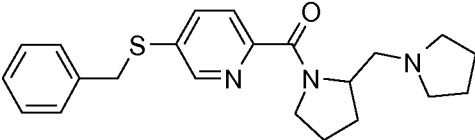
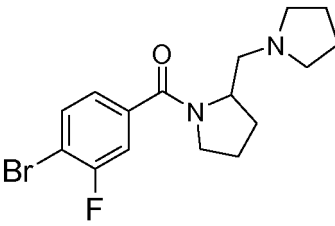
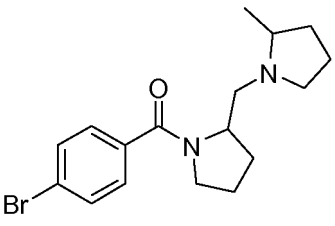
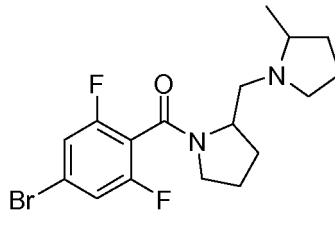
(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X18	 <chem>CC1(CCN1)C(=O)c2ccc(F)cc2</chem>
X19	 <chem>CC1(CCN1)C(=O)c2cc(F)cc(Br)c2</chem>
X20	 <chem>CC1(CCN1)C(=O)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>
X21	 <chem>CC1(CCN1)C(=O)c2ccc(Br)cc2</chem>
X22	 <chem>CC1(CCN1)C(=O)c2ccc(Cl)cc2</chem>
X23	 <chem>CC1(CCN1)C(=O)c2ccc(C#N)cc2</chem>

(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X24	
X25	
X26	
X27	
X28	
X30	

(continuación)

Número de fórmula	Estructura
X31	
X32	
X33	
X34	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

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

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

(S)-[4-(4-Metil-ciclohexilsulfanil)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,

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

10 (S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-p-tolil-metanona,

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

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

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

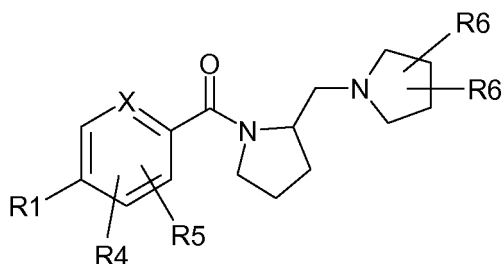
(S)-(4-Bencil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,

15 (S)-(3,4-Dimetil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,

(S)-(4-*terc*-Butil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,

- (S)-(4-Benzoil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 (S)-(4-Ciclohexil-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 1-Fenil-3-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-propan-1-ona,
 [4-((5-Fenil-pentil)-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 5 (S)-[4-(2-Cloro-etil)-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona,
 (4-Fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 (4-Bromo-2-fluoro-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona,
 (S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanona,
 10 (4-Bromo-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona,
 (S)-(4-Cloro-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 4-(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-benzonitrilo,
 (4-Nitro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 (4-Bromo-2-trifluorometil-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 15 (4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 1-[4-(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-etanona,
 (4-Ciclopropanocarbonil-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 (2-((S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-[6-(4-trifluorometoxi-fenilsulanil)-piridin-3-il]-metanona,
 (4-Bencenosulfonil-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 20 (5-Bencilsulfanil-piridin-2-il)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 (2-((S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(-4-bromo-3-fluoro-fenil-4-il)-metanona,
 (4-Bromo-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona, y
 (4-Bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidin-1-il)-metanona,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 13. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del sistema nervioso.
 14. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento o prevención de obesidad.
 15. Un compuesto de fórmula Ia



(Ia)

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- en el que X, R1, R4, R5 y cada R6, de forma independiente tienen los valores definidos para la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; distinto de un compuesto seleccionado de (4-bromo-2-fluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-il)metanona; (4-bromo-2-fluoro-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona; (S)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-trifluorometil-fenil)-metanona; (4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; (5-bencilsulfanil-piridin-2-il)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona; sal del ácido bis-trifluoroacético; (2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(-4-bromo-3-fluorofenil-4-il)-metanona; (4-bromo-fenil)-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona; (4-bromo-2,6-difluoro-fenil)-(2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidin-1-il)-metanona.
- 5
16. La composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 15 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10