

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 009**

51 Int. Cl.:

C07D 207/06	(2006.01)	A61K 31/4365	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	A61K 31/454	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)	A61K 31/4196	(2006.01)
C07D 417/10	(2006.01)	A61K 31/397	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)
A61K 31/4025	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/455	(2006.01)		
A61K 31/501	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2007 E 07784511 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2049472**

54 Título: **Derivados de ciclopropilamina como moduladores del receptor histamina H3**

30 Prioridad:

23.06.2006 US 815934 P

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

06.04.2015

73 Titular/es:

**ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau , BS**

72 Inventor/es:

**LIU, HUAQING;
BLACK, LAWRENCE A.;
BENNANI, YOUSSEF L. y
COWART, MARLON D.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 533 009 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclopropilamina como moduladores del receptor histamina H₃

5 **Antecedente de la invención****Campo técnico**

10 La invención se refiere a compuestos de ciclopropilamina, a las composiciones que comprenden dichos compuestos, a los métodos para preparar los compuestos, y a los compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de dolencias y trastornos.

Descripción de la tecnología relacionada

15 La histamina es un modulador bien conocido de la actividad neuronal. Se han notificado en la bibliografía al menos cuatro tipos de receptores de la histamina, denominados normalmente histamina-1, histamina-2, histamina-3, e histamina-4. Se cree que la clase de receptores de la histamina conocida como receptores histamina 3 juegan un papel en la neurotransmisión en el sistema nervioso central.

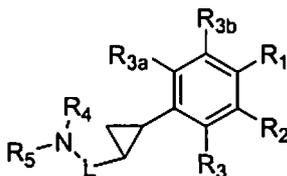
20 El receptor histamina-3 (H₃) fue caracterizado por primera vez farmacológicamente en terminales nerviosos histaminérgicos (Nature, 302:832-837 (1983)), donde se regula la liberación de neurotransmisores tanto en el sistema nervioso central como en los órganos periféricos, particularmente los pulmones, sistema cardiovascular y tracto gastrointestinal. Se sabe que los receptores H₃ están localizados presinápticamente en terminaciones nerviosas histaminérgicas, y también en neuronas que poseen otras actividades, tales como actividad adrenérgica, colinérgica, serotoninérgica, y dopaminérgica. Se ha confirmado la existencia de receptores H₃ mediante el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos de los receptores H₃ ((Nature, 327:117-123 (1987); Leurs y Timmerman, ed. "The History of H3 Receptor: a Target for New Drugs", Elsevier (1998)).

30 La actividad de los receptores H₃ puede estar modificada o regulada por la administración de ligandos receptores de H₃. Los ligandos pueden demostrar actividad antagonista, agonista inverso, agonista, o agonista parcial. Por ejemplo, los receptores H₃ se han vinculado a dolencias y trastornos relacionados con la memoria y los procesos cognitivos, procesos neurológicos, función cardiovascular, y regulación de la glucemia, entre otras actividades sistémicas. De esta forma, varios tipos de compuestos que demuestran actividad en los receptores H₃ y presentan varios tipos de beneficios adicionales se pueden incorporar a las composiciones farmacéuticas útiles en métodos de tratamiento.

35 El documento WO02/13821 describe imidazoles como agentes receptores de la histamina H3.

Sumario de la invención

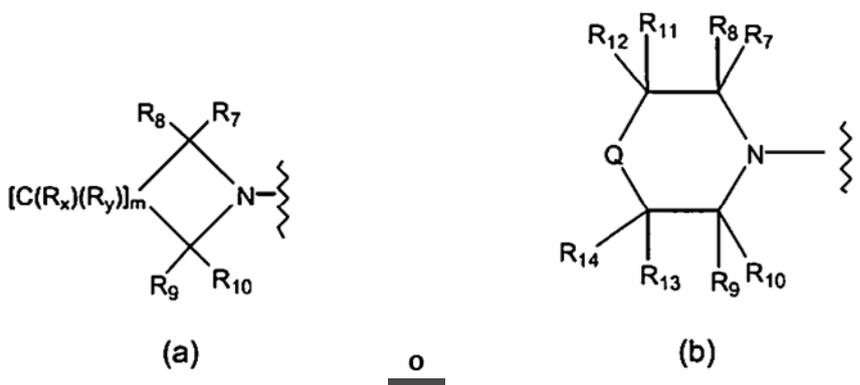
40 La invención se dirige a ciclopropilaminas y, más en concreto, a derivados sustituidos de ciclopropilaminas bicíclicas y tricíclicas. De acuerdo con ello, un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



(I)

o una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

- 45 uno de R₁ y R₂ es un grupo de la fórmula -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b};
 el otro de R₁ y R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano y tioalcoxi;
 R₃, R_{3a}, y R_{3b} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, trifluoroalquilo, trifluoroalcoxi, alcoxi, halógeno, ciano, y tioalcoxi
 R₄ y R₅ se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, y
 50 cicloalquilo, o R₄ y R₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual cada uno está unido forman un anillo no aromático de la fórmula:



R_7 , R_8 , R_9 , y R_{10} en cada caso, se selecciona cada uno independientemente

R_{11} , R_{12} , R_{13} , y R_{14} se selecciona cada uno independientemente entre hidrógeno, hidroxialquilo, alquilo, y fluoroalquilo;

R_{6a} se selecciona entre un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, cianofenilo, un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, y un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros;

R_{6b} se selecciona entre hidrógeno, un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, y un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros;

Q se selecciona entre O y S;

L es $-[C(R_{16})(R_{17})]_k$;

L_2 se selecciona entre un enlace, alquileo, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(R_{16})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{16})$, y $-N(\text{alquilo})-$;

L_3 se selecciona entre un enlace, alquileo, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-N(R_{16})C(=O)-$, $-C(=O)N(R_{16})$, y $-N(R_{15})-$;

R_{15} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, acilo, alcocarbonilo, amido, y formilo;

R_{16} y R_{17} en cada caso se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo;

R_x y R_y en cada caso se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilamino, flúor, y dialquilamino; k es 1, 2, o 3; y m es un número entero de 1 a 5.

Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención. Dichas composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, normalmente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o la prevención de dolencias y trastornos relacionados con la actividad del receptor H_3 .

Se describe también un método para modular selectivamente la actividad del receptor H_3 . El método es útil para tratar o prevenir dolencias y trastornos relacionados con la modulación del receptor H_3 en mamíferos. Más en concreto, el método es útil para tratar o prevenir dolencias y trastornos relacionados con los procesos de memoria y cognición, procesos neurológicos, función cardiovascular, y peso corporal. De acuerdo con ello, los compuestos y composiciones de la invención son útiles como medicamento para tratar o prevenir enfermedades moduladas por el receptor H_3 .

Se contemplan procesos para preparar los compuestos de la invención.

Se describen además en el presente documento los compuestos, las composiciones que comprenden los compuestos, los métodos para preparar los compuestos, y los métodos para tratar o prevenir dolencias y trastornos mediante la administración de los compuestos.

Descripción detallada de la invención

Definición de términos

Se pretende que determinados términos que se usan en la memoria descriptiva se refieran a las siguientes definiciones, como se detalla a continuación.

El término "acilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de acilo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término "aciloxi" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo acilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de aciloxi incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, propioniloxi, e isobutililoxi.

El término "alquileo" tal como se usa en el presente documento, significa a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y preferentemente 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, y contienen

al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

- 5 El término "alcoxi" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.
- 10 El término "alcoxialcoxi" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de otro grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, y metoximetoxi.
- 15 El término "alcoxialquilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, pero no se limitan a, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.
- 20 El término "alcoxicarbonilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.
- 25 El término "alcoxiimino" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo imino, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxiimino incluyen, pero no se limitan a, etoxi(imino)metilo y metoxi(imino)metilo.
- 30 El término "alcoxisulfonilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo, y propoxisulfonilo.
- 35 El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento, significa a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, y preferentemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.
- 40 El término "alquilamino" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo NH. Los ejemplos representativos de alquilamino incluyen, pero no se limitan a, metilamino, etilamino, isopropilamino, y butilamino.
- 45 El término "alquilcarbonilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-propilcarbonilo, y similares.
- 50 El término "alquileo" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.
- 55 El término "alquilsulfonilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilo y etilsulfonilo.
- 60 El término "alquinilo," tal como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, y preferentemente 2, 3, 4, o 5 átomos de carbono, y contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.
- 65 El término "amido" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo amino, alquilamino, o dialquilamino unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de amido incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo,

dimetilaminocarbonilo, y etilmetilaminocarbonilo.

El término "amino" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -NH_2 .

- 5 El término "arilo" tal como se usa en el presente documento significa un sistema de anillo aromático de hidrocarburo monocíclico. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo.

10 Los grupos arilo de la presente invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alqueniilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilcarbonilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, tioalcoxi, NR_AR_B , y $(\text{NR}_A\text{R}_B)\text{sulfonilo}$.

15 El término "arilalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo arilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

El término "carbonilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -C(=O)- .

- 20 El término "carboxilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $\text{-CO}_2\text{H}$, que puede estar protegido como un grupo éster $\text{-CO}_2\text{-alquilo}$.

El término "ciano" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -CN .

- 25 El término "cianofenilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo -CN unido al resto molecular precursor a través de un grupo fenilo, incluyendo, pero sin limitación, 4-cianofenilo, 3-cianofenilo, y 2-cianofenilo.

30 El término "cicloalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa a un grupo hidrocarburo cíclico saturado contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

35 Los grupos cicloalquilo de la invención están sustituidos con 0, 1, 2, 3, o cuatro sustituyentes seleccionados entre acilo, aciloxi, alqueniilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alquilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, etilendioxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, metilendioxi, oxo, tioalcoxi, y $\text{-NR}_A\text{R}_B$.

40 El término "cicloalquilcarbonilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, y cicloheptilcarbonilo.

45 El término "dialquilamino" tal como se usa en el presente documento, significa dos grupos alquilo independientes, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos de dialquilamino incluyen, pero no se limitan a, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, y butilmetilamino.

El término "flúor" tal como se usa en el presente documento significa -F .

50 El término "fluoroalcoxi", tal como se usa en el presente documento significa al menos un grupo fluoroalquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo oxígeno, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi (CF_3O), y difluorometoxi (CHF_2O).

55 El término "fluoroalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo flúor, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo.

60 El término "formilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -C(O)H .

El término "halo" o "halógeno" tal como se usa en el presente documento significa Cl, Br, I, o F.

65 El término "haloalcoxi" tal como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo halógeno, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo" tal como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo halógeno, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o uno de sus tautómeros. Dichos anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos como se describe adicionalmente en el presente documento. Los anillos de heteroarilo están conectados al resto molecular precursor, o a L₂ o L₃, donde L₂ y L₃ se definen en la fórmula (I), a través de un átomo de carbono o de nitrógeno.

Los términos "heteroarilo monocíclico" o "anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros", tal como se usa en el presente documento, se refieren a anillos aromáticos de 5 o 6 miembros que contienen 1, 2, 3, o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o uno de sus tautómeros. Los ejemplos de dichos anillos incluyen, pero no se limitan a, un anillo donde un átomo de carbono está sustituido con un átomo de O u S; uno, dos, o tres átomos de N dispuestos de una manera adecuada para proporcionar un anillo aromático; o un anillo donde dos átomos de carbono del anillo están sustituidos por un átomo de O u S y un átomo de N. Dichos anillos pueden incluir, pero no se limitan a, un anillo aromático de seis miembros donde de uno a cuatro de los átomos de carbono del anillo están sustituidos por átomos de nitrógeno, anillos de cinco miembros que contienen un átomo de azufre, oxígeno, o nitrógeno del anillo; anillos de cinco miembros que contienen uno a cuatro átomos de nitrógeno; y anillos de cinco miembros que contienen un átomo de oxígeno o azufre y de uno a tres átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de anillos de heteroarilo de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, tiazolilo, tienilo, [1,2,3]triazinilo, [1,2,4]triazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1,2,3]-triazolilo, y [1,2,4]triazolilo.

El término "heteroarilo bicíclico" o "anillo heteroarilo bicíclico de 8 o 12 miembros", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo aromático bicíclico de 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que contiene al menos 3 dobles enlaces, y donde los átomos del anillo incluyen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre, y nitrógeno. Los ejemplos representativos de anillos de heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, tieno[3,2-b]piridinilo, y pirrolopirimidinilo.

Los grupos heteroarilo de la invención, tanto monocíclicos como bicíclicos, pueden estar sustituidos con hidrógeno, u opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, -NR_AR_B, y (NR_AR_B)carbonilo. El heteroarilo monocíclico o los anillos de heteroarilo de 5 o 6 miembros están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes. Los heteroarilos bicíclicos o los anillos de heteroarilos bicíclicos de 8 a 12 miembros están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 sustituyentes. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar presentes como tautómeros.

Los términos "anillo heterocíclico" y "heterociclo", tal como se usa en el presente documento, se refieren a un anillo monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contienen uno, dos, tres, cuatro, o cinco heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre y que contienen también bien al menos un átomo de carbono unido a cuatro átomos diferentes o bien un átomo de carbono sustituido con un grupo oxo y unido a otros dos átomos diferentes. Los anillos de cuatro y cinco miembros pueden tener cero o un doble enlace. Los anillos de seis miembros pueden tener cero, uno, o dos dobles enlaces. Los anillos de siete y ocho miembros pueden tener cero, uno, dos, o tres dobles enlaces. Los grupos heterocíclicos no aromáticos de la invención pueden unirse a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Los grupos heterocíclicos no aromáticos pueden estar presentes en forma tautomérica. Los ejemplos representativos de heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, dihidropiridazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, y tiomorfolinilo. Los ejemplos representativos de heterociclos no aromáticos que no contienen nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, dioxanilo, ditianilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y [1,3]dioxolanilo.

Los heterociclos de la invención están sustituidos con hidrógeno, u opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilsulfonilo, amido, arilalquilo, arilalcoxicarbonilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, tioalcoxi, -NR_AR_B, y (NR_AR_B)sulfonilo.

Los ejemplos adicionales de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, azetidín-2-ona, azepan-2-ona, isoindolin-1,3-diona, (Z)-1 H-benzo[e][1,4]diazepín-5(4H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, piridin-2(1H)-ona, pirimidin-2(1H)-ona, pirimidin-2,4(1H,3H)-diona, pirrolidin-2-ona, benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, piridin-4(1H)-ona, imidazolidin-2-ona, 1H-imidazol-2(3H)-ona, piperidin-2-ona, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona,

1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, [1,2,4]tiadiazolonilo, [1,2,5]tiadiazolonilo, [1,3,4]tiadiazinonilo, [1,2,4]oxadiazolonilo, [1,2,5]oxadiazolonilo, [1,3,4]oxadiazinonilo, y 1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on-ilo.

El término "hidroxi" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" tal como se usa en el presente documento, significa al menos un grupo hidroxi, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxieptilo.

El término "grupo protector de hidroxi" significa un sustituyente que protege los grupos hidroxilo frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los ejemplos de "grupos protectores de hidroxi" incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, bencilo, trifenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, t-butilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, metilenoacetal, benciliden acetal acetona, ortoésteres cíclicos, metometileno, carbonatos cíclicos, y boronatos cíclicos. Los grupos protectores de hidroxi están unidos a grupos hidroxi mediante la reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxi con una base, tal como trietilamina, y un reactivo seleccionado entre un haluro de alquilo, triflato de alquilo, haluro de trialkilsililo, triflato de trialkilsililo, triflato de arildialkilsililo, o un cloroformiato de alquilo, CH_2I_2 , o un éster de dihaloborato, por ejemplo, con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, triflato de trietilsililo, cloruro de acetilo, cloruro de bencilo, o carbonato de dimetilo. Un grupo protector puede también estar unido a un grupo hidroxi mediante la reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxi con ácido y un alquil acetal.

El término "imino" tal como se define en el presente documento, significa un grupo $-\text{C}(=\text{NH})-$.

El término "mercapto" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-\text{SH}$.

El término " $-\text{NR}_A\text{R}_B$ " tal como se usa en el presente documento significa dos grupos, R_A y R_B , que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R_A y R_B se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, acilo, y formilo. Los ejemplos representativos de $-\text{NR}_A\text{R}_B$ incluyen, pero no se limitan a, amino, dimetilamino, metilamino, acetilamino, y acetilmetilamino.

El término " (NR_AR_B) alquilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo $-\text{NR}_A\text{R}_B$, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_AR_B) alquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(amino)etilo, 2-(etilmetilamino)etilo, y similares.

El término " (NR_AR_B) carbonilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo $-\text{NR}_A\text{R}_B$, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_AR_B) carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, (etilmetilamino)carbonilo, y similares.

El término " (NR_AR_B) sulfonilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo $-\text{NR}_A\text{R}_B$, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, tal como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR_AR_B) sulfonilo incluyen, pero no se limitan a, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

El término "nitro" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-\text{NO}_2$.

El término "grupo protector de nitrógeno" tal como se usa en el presente documento significa aquellos grupos previstos para proteger un átomo de nitrógeno frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno comprenden carbamatos, amidas, derivados de N-bencilo, y derivados de imina. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoilo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, pivaloilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), terc-butylacetilo, trifluoroacetilo, y trifenilmetilo (tritilo). Los grupos protectores de nitrógeno están unidos a grupos amino primarios o secundarios haciendo reaccionar el compuesto que contiene el grupo amina con una base, tal como trietilamina, y un reactivo seleccionado entre un haluro de alquilo, un triflato de alquilo, un anhídrido de dialquilo, representado por ejemplo por $(\text{alquilo-O})_2\text{C}=\text{O}$, un anhídrido de diarilo, representado por ejemplo por $(\text{arilo-O})_2\text{C}=\text{O}$, un haluro de acilo, un cloroformiato de alquilo, o un haluro de alquilsulfonilo, un haluro de arilsulfonilo, o halo- $\text{CON}(\text{alquilo})_2$, por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de benzoilo, bromuro de bencilo, cloruro de benciloxicarbonilo, fluoruro de formilo, cloruro de fenilsulfonilo, cloruro de pivaloilo, $(\text{terc-butil-O-C}=\text{O})_2\text{O}$, anhídrido trifluoroacético, y cloruro de trifenilmetilo.

El término "oxo", tal como se usa en el presente documento significa $(=\text{O})$.

El término "sulfonilo" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo $-\text{S}(\text{O})_2-$.

El término "tioalcoxi" tal como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo, tal como se ha definido en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de tioalcoxi incluyen, pero no se limitan a, metiltio, etiltio, y propiltio.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "antagonista" abarca y describe los compuestos que previenen la activación del receptor mediante solo un agonista del receptor H₃, tales como la histamina, y abarca también los compuestos conocidos como "agonistas inversos". Los agonistas inversos son compuestos que no previenen solamente la activación del receptor mediante un agonista del receptor H₃, tales como la histamina, sino que inhiben también la actividad intrínseca del receptor H₃.

10

Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (I) que se ha descrito anteriormente.

15 En los compuestos de fórmula (I), uno de R₁ y R₂ es un grupo de la fórmula -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}. El otro grupo de R₁ y R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, y tioalcoxi. Preferentemente, R₁ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b} y R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, y tioalcoxi. Cuando uno de R₁ o R₂ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, entonces el otro es preferentemente hidrógeno.

20 L₂ se selecciona entre un enlace, alquileo, -O-, -C(=O)-, -S-, -NH-, -N(R₁₆)C(=O)-, -C(=O)N(R₁₆)-, y -N(alquilo)-. Se prefiere que L₂ sea un enlace.

L₃ se selecciona entre un enlace, alquileo, -O-, -C(=O)-, -S-, -N(R₁₆)C(=O)-, -C(=O)N(R₁₆)-, y -N(R₁₅)-, donde R₁₅ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, acilo, alcocarbonilo, amido, y formilo. Se prefiere que L₃ sea un enlace.

25

R_{6a} se selecciona entre un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, cianofenilo, un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, y un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros. El anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, el anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, y el anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros para R_{6a} puede estar sustituido o no sustituido.

30

R_{6b} se selecciona entre hidrógeno, un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, un anillo de arilo, un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, y un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros. El anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, el anillo de arilo, el anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros, y el anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros para R_{6b} puede estar sustituido o no sustituido.

35

Los ejemplos específicos de anillos de heteroarilo de 5 a 6 miembros adecuados para R_{6a} y R_{6b} incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, tiazolilo, tienilo, [1,2,3]triazinilo, [1,2,4]triazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1,2,3]-triazolilo, y [1,2,4]triazolilo. Los anillos de heteroarilo de 5 a 6 miembros preferidos son, por ejemplo, pirimidinilo, piridinilo, y pirazolilo. Cada uno de los anillos de heteroarilo de 5 a 6 miembros está no sustituido o sustituido de manera independiente con sustituyentes tales como se describen en el presente documento, por ejemplo como en los Ejemplos o las Definiciones.

40

Los ejemplos de anillos de heteroarilo bicíclicos de 8 a 12 miembros adecuados para R_{6a} y R_{6b} incluyen, pero no se limitan a, indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, tieno[3,2-b]piridinilo, y pirrololpirimidinilo. Los anillos de heteroarilo bicíclicos de 8 a 12 miembros preferidos son, por ejemplo, benzotiazolilo y tieno[3,2-b]piridinilo. Cada uno de los anillos de heteroarilo bicíclicos de 8 a 12 miembros está no sustituido o sustituido de forma independiente con sustituyentes tal como se describe en el presente documento, por ejemplo como en los Ejemplos o las Definiciones.

45

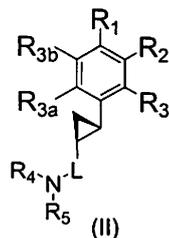
Los Ejemplos de anillos heterocíclicos de 4 a 12 miembros adecuados para R_{6a} y R_{6b} incluyen, pero no se limitan a, azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, dihidropiridazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditanilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, [1,3]-dioxolanilo, azetidin-2-onilo, azepan-2-onilo, isoindolin-1,3-dionilo, (Z)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(4H)-onilo, piridazin-3(2H)-onilo, piridin-2(1H)-onilo, pirimidin-2(1H)-onilo, pirimidin-2,4(1H,3H)-dionilo, pirrolidin-2-onilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo, piridin-4(1H)-onilo, imidazolidin-2-onilo, 1H-imidazol-2(3H)-onilo, piperidin-2-onilo, tetrahidropirimidin-2(1H)-onilo, [1,2,4]tiadiazolonilo, [1,2,5]tiadiazolonilo, [1,3,4]tiadiazonilo, [1,2,4]oxadiazolonilo, [1,2,5]oxadiazolonilo, [1,3,4]oxadiazonilo, y 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo. Los anillos heterocíclicos de 4 a 12 miembros preferidos son azetidin-2-onilo, azepan-2-onilo, piridazin-3(2H)-onilo, pirrolidin-2-onilo, y piperidin-2-onilo. Cada uno de los anillos heterocíclicos está no sustituido o sustituido de forma independiente con sustituyentes tal como se describe en el presente documento, por ejemplo como en los Ejemplos o las Definiciones.

55

60

65 En una realización preferida, el grupo R₁ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, donde L₂ es un enlace; R_{6b} es hidrógeno; L₃ es un enlace; R_{6a} se selecciona entre un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros; y R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, R₅, y L son como se ha

Una realización se refiere a compuestos de fórmula (II):

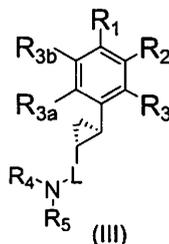


5 donde L, R₁, R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, y R₅ son como se ha descrito previamente.

En una realización preferida de los compuestos de la invención de fórmula (II), el grupo R₁ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, donde L₂ es un enlace; R_{6b} es hidrógeno; L₃ es un enlace; R_{6a} se selecciona entre un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, o un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros; R₄ y R₅, cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual cada uno se une, forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros representado por la fórmula (a), y R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, y L son como se ha descrito previamente.

10

Otra realización se refiere a compuestos de fórmula (III):



15 donde L, R₁, R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, y R₅ son como se ha descrito previamente.

En una realización preferida de los compuestos de la invención de fórmula (III), el grupo R₁ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, donde L₂ es un enlace; R_{6b} es hidrógeno; L₃ es un enlace; R_{6a} se selecciona entre un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros, o un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros; R₄ y R₅ cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo no aromático de 4 a 8 miembros representado por la fórmula (a), y R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, y L son como se ha descrito previamente.

20

25 Los ejemplos específicos de compuestos contemplados como parte del alcance de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

- 4'-((1S,2S)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1S,2S)-2-[[2(R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1R,2R)-2-[[2(R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1R,2R)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-[[1(S,2S)-2-[[2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 5-[4-((1S,2S)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2-metoxi-5-[4-((1S,2S)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,6-dimetil-3-[4-((1S,2S)-2-[[2(R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridina;
 2-metoxi-5-[4-((1S,2S)-2-[[2(R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridina;
 5-[4-((1S,2S)-2-[[2(R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 5-[4-((1R,2R)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 5-[4-((1R,2R)-2-[[2(R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetoxi-5-[4-((1R,2R)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetoxi-5-[4-((1R,2R)-2-[[2(R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetoxi-5-[4-((1S,2S)-2-[[2(R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetoxi-5-[4-((1S,2S)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2-[4-((1R,2R)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 2-[4-((1S,2S)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 2-metil-5-[4-((1S,2S)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-1,3-benzotiazol;
 1,3,5-trimetil-4-[4-((1S,2S)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-1H-pirazol;
 2,6-dimetil-3-[4-((1S,2S)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridina;
 N-[4-((1S,2S)-2-[[2(S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidin-5-amina;
 4'-((1R,2S)-2-[2-[[2(R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
- 30
35
40
45
50

- 4'-((1S,2R)-2-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-[(trans)-2-(2-pirrolidin-1-ilet)il]ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 N-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-5-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridina-6-carboxamida;
 5 N-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]isonicotinamida;
 2-[4-((1S,2S)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piperidin-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]azepan-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirrolidin-2-ona;
 10 1-[4-((1S,2S)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]azetidid-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]azetidid-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]azepan-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piperidin-2-ona;
 15 1-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirrolidin-2-ona;
 N-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]acetamida; y
 N-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

Se pueden preparar los siguientes compuestos de acuerdo con los métodos y esquemas descritos en el presente documento:

- 20 5-((pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-{4-[(trans)-2-(2-pirrolidin-1-ilet)il]ciclopropil}fenil]piridina;
 4'-((1S,2R)-2-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1S,2R)-2-[2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]etil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1S,2R)-2-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 25 4'-[(1S,2R)-2-(2-azepan-1-ilet)il]ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo; y
 4'-[(1S,2R)-2-(2-morfolin-4-ilet)il]ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo.

Las realizaciones más preferidas son compuestos seleccionados entre:

- 30 2-metoxi-5-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona; y
 2-[4-((1S,2S)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona, o sus sales.

- Otra realización más preferida se refiere al compuesto
 35 2-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona o una de sus sales.

Los compuestos de la invención se han nombrado mediante la versión 5.01 de ACD/ChemSketch (desarrollada por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se le han dado nombres consistentes con la nomenclatura de la ACD; Como alternativa, se han asignado nombres a los compuestos utilizando ChemDraw (Cambridgesoft). La práctica de asignar nombres a los compuestos químicos a partir de las estructuras, y de asignar estructuras químicas a partir de nombres dados es bien conocida de las personas normalmente expertas en la materia.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros donde los centros asimétricos o quirales están presentes. Estos estereoisómeros son R o S dependiendo de la configuración de los sustituyentes que rodean el átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son configuraciones según la definición de la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, en Pure Appl. Chem., 1976, 48: 13-30. La invención contempla varios estereoisómeros y sus mezclas, y estos están específicamente incluidos en el alcance de la presente invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y las mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar de forma sintética a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o quirales, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas por resolución, algo bien conocido de los expertos en la materia. Este métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) la unión de una mezcla de enantiómeros con un auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de los diastereómeros mediante recristalización o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro procedente de compuestos auxiliares tal como se describe en Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) los métodos de separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) la recristalización fraccionada.

Los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros cis o trans, donde los sustituyentes de anillo pueden unirse de tal manera que están en el mismo lado del anillo (cis) unos respecto de otros, o en lados opuestos del anillo unos con respecto de otros (trans). Por ejemplo, pueden estar presentes ciclobutanos y ciclohexanos en la configuración cis o trans, y pueden estar presentes como un único isómero o como una mezcla de los isómeros cis y trans. Los isómeros cis o trans individuales de los compuestos de la invención pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles utilizando transformaciones orgánicas selectivas, o prepararse en una única forma isomérica mediante purificación de mezclas de los isómeros cis y trans. Dichos

procedimientos son bien conocidos de los expertos en la materia, y pueden incluir la separación de isómeros mediante recristalización o cromatografía.

5 Debe entenderse que los compuestos de la invención pueden poseer formas tautoméricas, así como isómeros geométricos, y que estos constituyen también un aspecto de la invención. Se entiende también que los compuestos de la invención pueden existir como isotopómeros, donde los átomos pueden tener diferentes pesos; por ejemplo, hidrógeno, deuterio y tritio, o ^{12}C , ^{11}C y ^{13}C , o ^{19}F y ^{18}F .

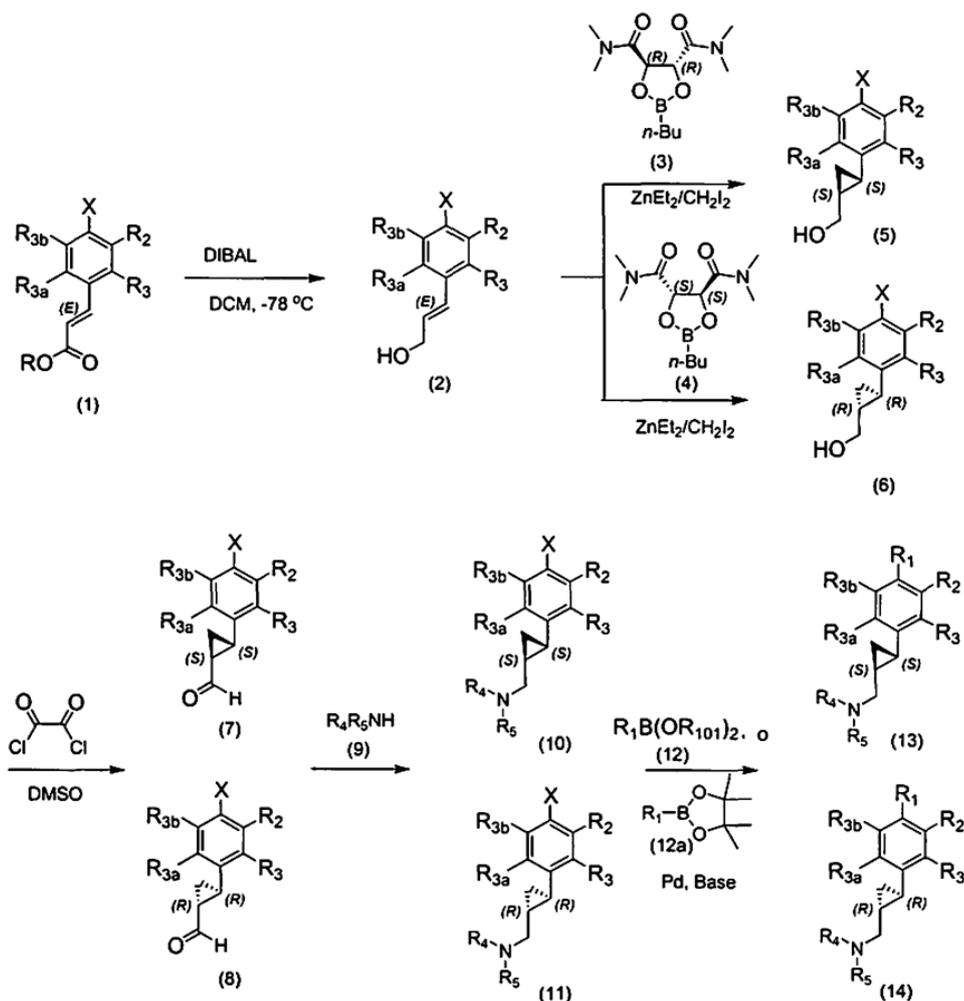
10 **Métodos para preparar los compuestos de la invención**

Los compuestos de la invención pueden entenderse mejor vinculados con los siguientes esquemas y métodos sintéticos que ilustran un medio por el cual se pueden preparar los compuestos.

15 Las abreviaturas que se han usado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos siguientes son: Ac para acetilo; atm para atmósfera(s); AIBN para 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo); BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; Boc para butiloxicarbonilo; Bu para butilo; dba para dibencilidinoactona; DBU para 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM para diclorometano; DIBAL-H para hidruro de diisobutilaluminio; DMAP para 4-(N,N-dimetilamino)piridina; DME para 1,2-dimetoxetano; DMF para N,N-dimetilformamida; DMSO para dimetilsulfóxido; dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EDTA para el ácido etilendiaminotetraacético; Et para etilo; 20 EtOH para etanol; EtOAc para acetato de etilo; HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento; IPA para alcohol isopropílico; IPAC o IPAc para acetato de isopropilo; LDA para diisopropilamida de litio; NBS para N-bromosuccinimida; NIS para N-yodosuccinimida; Me para metilo; MeOH para metanol; Ms para metanosulfonilo; MTBE para terc-butil metil éter; Pd para paladio; Ph para fenilo; tBu para terc-butilo; tampón TE para una combinación de tampón Tris y EDTA; TEA para trietilamina; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; Tris para 25 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol; y Ts para para-toluenoulfonilo; ta para "temperatura ambiente" o temperatura ambiente que varía adecuadamente entre 15-40 °C. Como identificadores de los compuestos disponibles a partir de las descripciones notificadas en la bibliografía o comercialmente disponibles, se pueden utilizar números CAS; los números CAS son números identificadores asignados a compuestos mediante el Chemical Abstracts Service de la American Chemical Society, y son bien conocidos por las personas normalmente expertas en la materia.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos sintéticos. Los procedimientos representativos se muestran en, pero no se limitan a, los Esquemas 1-7.

Esquema 1



- 5 Los compuestos de fórmulas (13) y (14), donde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se define en la fórmula (I), R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, y R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi, donde L_2 es un enlace, $-N(H)$, $-N(\text{alquilo})$, $-O-$, o $-S-$, y R_{6a} , L_3 , y R_{6b} son como se define en la fórmula (I), se pueden preparar tal como se ha descrito en el Esquema 1. Los ésteres de fórmula (1) donde R es un alquilo inferior, y X es Cl , Br , I , o triflato, se adquirieron o prepararon utilizando metodologías conocidas por las personas normalmente expertas en la materia, se pueden reducir con un agente reductor tal como, pero sin limitación, DIBAL, para proporcionar alcoholes alílicos de fórmula (2).
- 10 Los alcoholes alílicos de fórmula (2) pueden convertirse en alcoholes ciclopropílicos de fórmula (5) y (6) siguiendo la metodología de A. Charette, J.Org. Chem. 1998. Los alcoholes ciclopropílicos de fórmulas (5) y (6) pueden oxidarse mediante una reacción conocida como oxidación de Swern, por un agente, tal como, pero sin limitación, DMSO y cloruro de oxalilo para proporcionar aldehídos de fórmula (7) y (8). Se pueden encontrar referencias que describen esta metodología en lo siguiente: Tidwell, Thomas T. Organic Reactions (Nueva York) (1990), 39 297-572 y las referencias citadas en el artículo. Se pueden tratar los aldehídos de fórmulas (7) y (8) con agentes reductores tales como, pero sin limitación, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio, en presencia de una amina de fórmula (9), mediante una reacción conocida como aminación reductora, para proporcionar aminas de fórmula (10) y (11) respectivamente. Se pueden encontrar referencias que describen esta metodología en lo siguiente: M. D. Bomann et al., J. Org. Chem., 60:5995-5960(1995); A. E. Moormann et al., Synth. Commun., 23:789-795(1993); y A. Pelter et al., J. Chem. Soc., PT I, 4:717-720(1984); A.F. Abdel-Magid et al., J. Org. Chem. 1996, 61,3849-3862.

25 Se puede usar la reacción de Suzuki para convertir las aminas de fórmula (10) y (11) respectivamente en compuestos de fórmula (13) y (14), donde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 son como se define en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi, y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_2 es un enlace y R_{6a} , L_3 y R_{6b} son como se define en la fórmula (I). En dicha reacción de Suzuki, las aminas de fórmula (13) y (14), donde X es triflato, I , Br , o Cl se pueden hacer reaccionar con ácidos borónicos o ésteres borónicos de fórmula (12) donde R_{101} es hidrógeno o alquilo, un catalizador metálico tal como, pero sin limitación, diacetato de paladio o $\text{Pd(PPh}_3)_4$, opcionalmente con un ligando de Pd añadido tal como 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo o tris(2-furil)fosfina, y una base tal como, pero sin limitación, una solución acuosa de K_3PO_4 0,2 M o carbonato de sodio.

30

Como alternativa, se pueden usar reactivos de pinacol borano tales como, pero sin limitación, los representados por la fórmula (12a) o ésteres de fórmula (12) en la reacción de Suzuki. Pueden encontrarse referencias que describen la preparación y el uso de dichos reactivos útiles en la metodología de la reacción de Suzuki en lo siguiente: N. Miyaura et al., Chem. Rev. 95:2457(1995) y en las referencias citadas en el artículo.

Existen muchos ácidos arilborónicos, heteroarilborónicos, y ácidos borónicos heterocíclicos y ésteres de ácidos borónicos que están comercialmente disponibles o que se pueden preparar tal como se describe en la bibliografía científica de la química orgánica sintética. Se proporcionan ejemplos de ácido borónico y reactivos de ésteres de ácido borónico para la síntesis de compuestos de fórmula (I), pero sin limitación, los reactivos mostrados en la Tabla 1, a continuación, y en la siguiente descripción.

Tabla 1

Ejemplos de ácido borónico y reactivos de ésteres de ácido borónico	
Ácido borónico o éster de ácido borónico	Fuente comercial, Número del Chemical Abstract (n° CAS), o referencia bibliográfica
ácido 2-pirimidinona-5-borónico	n° CAS 373384-19-1
ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, EE.UU.
ácido 1H-pirimidina-2,4-diona-5-borónico	Specs, Fleminglaan, Países Bajos n° CAS 70523-22-7; Schinazi, Raymond F.; Prusoff, William H., Síntesis de 5-(dihidroxiboril)-2'-desoxiuridina y pirimidinas relacionadas que contienen boro, Journal of Organic Chemistry (1985), 50(6), 841-7.
ácido piridina-3-borónico	n° CAS 1692-25-7, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, EE.UU.
ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico	n° CAS 89641-18-9, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, EE.UU.
ácido 2-metoxi-5-piridina borónico	Digital Specialty Chemicals, Dublín, NH; n° CAS 163105-89-3; New shelf-stable halo- and alkoxy-substituted pyridylboronic acids and their Suzuki cross-coupling reactions to yield heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Departamento de Química, Synthesis (2003), (7), 1035-1038; Functionalized Pyridylboronic Acids and Their Suzuki CrossCoupling Reactions To Yield Novel Heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Wang, Changsheng; Batsanov, Andrei S.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Journal of Organic Chemistry (2002), 67(21), 7541-7543.
ácido pirimidina-5-borónico	n° CAS 109299-78-7, S. Gronowitz, et al., "On the synthesis of various thienyl- and selenienylpyrimidines", Chem. Scr. 26(2):305-309 (1986).
ácido pirimidina-5-borónico, éster de pinacol	Umemoto, et al., Angew. Chem. Int. Ed. 40(14):2620-2622 (2001).
hidrato del ácido 2-metilpiridina-5-borónico	SYNCHEM OHG Heinrich-Plett-Strasse 40; Kassel, D-34132; Alemania; n° CAS 659742-21-9
2H-pirano, 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)	n° CAS 287944-16-5; Murata, Miki; Oyama, Takashi; Watanabe, Shinji; Masuda, Yuzuru, Synthesis of alkenylboronates via palladium-catalyzed borylation of alkenyl triflates (or iodides) with pinacolborane. Synthesis(2000), (6), 778-780.
Ácido 1(2H)-piridinacarboxílico, 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-, éster de 1,1-dimetiletilo	n° CAS 286961-14-6; A versatile synthesis of 4-aryltetrahydropyridines via palladium mediated Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates, Eastwood, Paul R ₁ Discovery Chemistry, Aventis Pharma, Essex, Reino Unido, Tetrahedron Letters (2000), 41 (19), 3705-3708.
ácido (5-ciano-3-piridinilo)-borónico	n° CAS 497147-93-0; Chemstep Institut du PIN - University Bordeaux 1 351 cours de la liberation Talence Cedex, 33450 Francia

Los ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos de fórmula (12), y (12a) se pueden preparar a partir de los haluros o triflatos correspondientes mediante tanto (1) intercambio de metales con un agente de organolitio seguido por la adición de borato de alquilo o pinacolborato o (2) acoplamiento cruzado con un reactivo tal como, pero sin limitación, bis(pinacolato) de diboro (n° CAS 73183-34-3). Pueden encontrarse referencias que describen la primera metodología en los siguientes: B. T. O'Neill, et al., Organic Letters, 2:4201 (2000); M. D. Sindkhedkar, et al., Tetrahedron, 57:2991 (2001); W. C. Black, et al., J. Med. Chem., 42:1274 (1999); R. L. Letsinger et al., J. Amer. Chem. Soc., 81:498-501 (1959); y F. I. Carroll et al., J. Med. Chem., 44: 2229-2237 (2001). Se pueden encontrar referencias que describen la segunda metodología en lo siguiente: T. Ishiyama et al., Tetrahedron, 57:9813-9816 (2001); T. Ishiyama et al., J. Org. Chem., 60:7508-7510(1995); y Takagi et al., Tetrahedron Letters, 43:5649-5651 (2002).

Otro método para la preparación de ácidos borónicos y ésteres de ácidos borónicos es la reacción descrita en O. Baudoin, et al., J. Org. Chem., Li5:9268-9271 (2000), donde los haluros de arilo y heteroarilo o los triflatos se hacen reaccionar con un dialquioxiborano tal como pinacolborano, en presencia de trietilamina y acetato de paladio (II) en dioxano.

Como alternativa, utilizando otros métodos de acoplamiento tales como el acoplamiento de Stille, los compuestos de fórmulas (13) y (14) donde R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, y R₅ son como se define en la fórmula (I), R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxi,

halógeno, ciano o tioalcoxi, y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_2 es un enlace y R_{6a} , L_3 , y R_{6b} son como se define en la fórmula (I), se pueden preparar a partir de las aminas de fórmulas (10) y (11) respectivamente, mediante el tratamiento con organoestannanos de fórmula $(R_{102})_3SnR_1$ donde R_{102} es alquilo o arilo, en presencia de una fuente de paladio tal como tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (n° CAS 52409-22-0) o diacetato de paladio, y un ligando tal como tri(2-furil)fosfina (n° CAS 5518-52-5) o trifenilarsina. La reacción se ha realizado generalmente en un disolvente tal como DMF a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 150 °C. Se describen dichos métodos, por ejemplo, en J. K. Stille *Angew. Chem. Int. Ed.* 25:508(1986) y T. N. Mitchell, *Synthesis*, 803(1992).

Aunque están comercialmente disponibles o se describen en la bibliografía muchos estannanos que soportan la reacción de acoplamiento de Stille donde los compuestos de fórmulas (10) y (11) se pueden transformar en compuestos de fórmulas (13) y (14), respectivamente, es también posible preparar nuevos estannanos a partir de haluros de arilo, triflato de arilo, haluros de heteroarilo, y triflato de heteroarilo mediante reacción con hexa-alquil diestannanos de $((R_{102})_3Sn)_2$ donde R_{102} es alquilo o arilo, en presencia de una fuente de paladio de tipo $Pd(Ph_3P)_4$. Los ejemplos de hexa-alquil diestannanos incluyen, pero sin limitación, hexametildiestannano (n° CAS 661-69-8). Se describen dichos métodos, por ejemplo en Krische, et al., *Helvetica Chimica Acta* 81(11):1909-1920 (1998), y en Benaglia, et al., *Tetrahedron Letters* 38:4737-4740 (1997). Estos reactivos se pueden hacer reaccionar con (10) y (11) para dar como resultado compuestos de fórmulas (13) y (14) respectivamente tal como se describe en las condiciones de Stille, o por ejemplo en las condiciones notificadas por A. F. Littke et al., *J. of Amer. Chem. Soc.* 124:6343-6348 (2002).

Los compuestos de fórmulas (13) y (14) donde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 son como se define en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano o tioalcoxi, y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_3 y R_{6b} son como se define en la fórmula (I), L_2 es un enlace, y R_{6a} es un heteroarilo que contiene nitrógeno o un anillo heterocíclico unido al resto precursor a través del nitrógeno, se pueden preparar calentando los compuestos de fórmulas (10) y (11) respectivamente, con anillos de heteroarilo o heterocíclicos de fórmula $H-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ donde H es un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno, en presencia de una base tal como, pero sin limitación, t-butóxido de sodio o carbonato de cesio, un catalizador metálico tal como, pero sin limitarse al metal cobre o CuI, diacetato de paladio, y opcionalmente con un ligando tal como, pero sin limitación, BINAP o tri-tercbutilfosfina. Se puede realizar la reacción en un disolvente tal como, pero sin limitación, dioxano, tolueno o piridina. Se pueden encontrar referencias que describen estos métodos en lo siguiente: J. Hartwig et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe et al., *Acc. Chem. Res.*, 13:805-818 (1998); M. Sugahara et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 45:719-721 (1997); J. P. Wolfe et al., *J. Org. Chem.*, 65:1158-1174(2000); F. Y. Kwong et al., *Org. Lett.*, 4:581-584(2002); A. Klapars et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:7727-7729 (2001); B. H. Yang et al., *J. Organomet. Chem.*, 576:125-146 (1999); y A. Kiyomori et al., *Tet. Lett.*, 40:2657-2640 (1999).

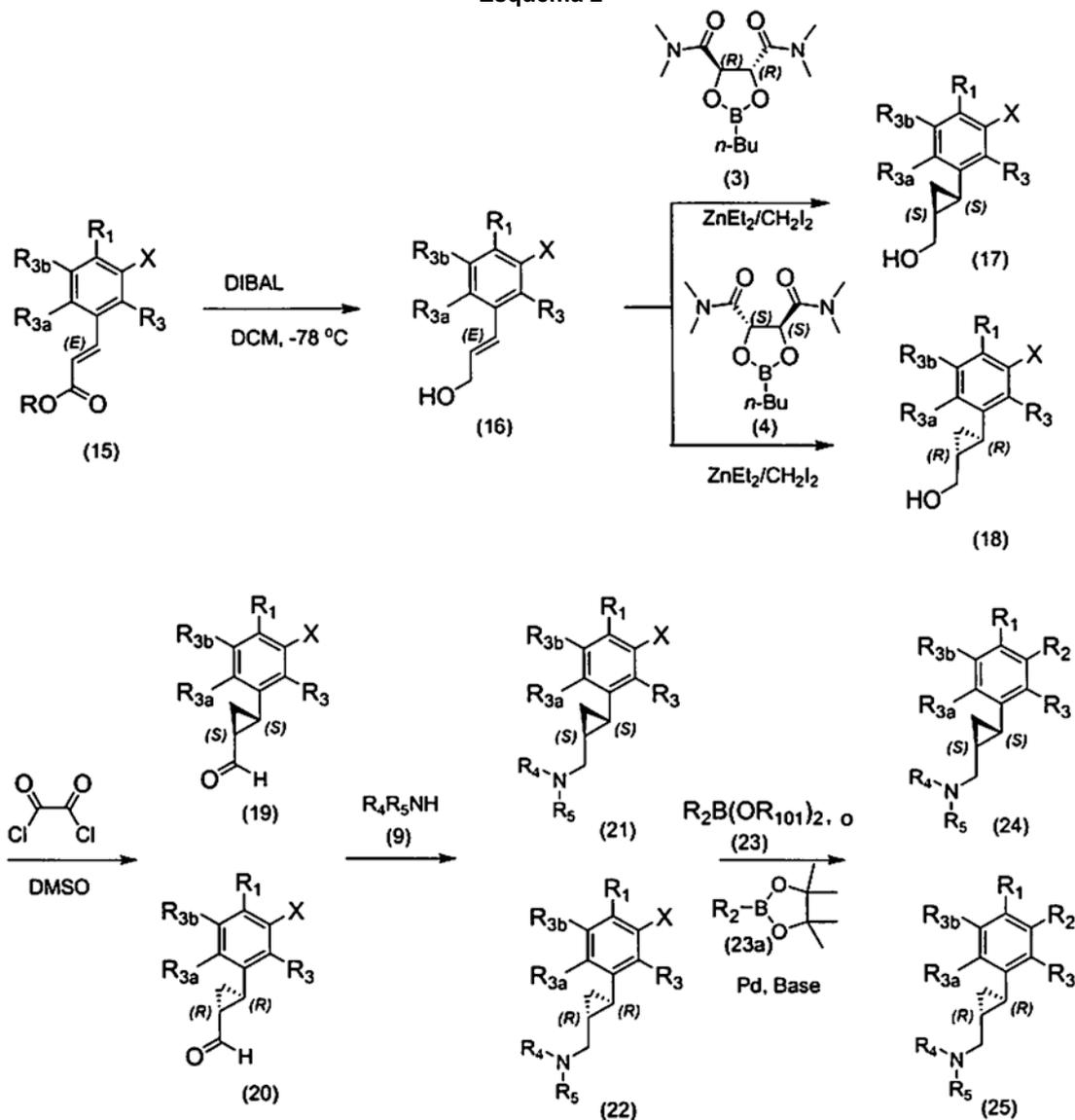
Los compuestos de fórmulas (13) y (14) donde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 son como se define en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi, y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_2 es $-NH-$ o $-N(\text{alquilo})-$, y R_{6a} , R_{6b} , y L_3 son como se define para un compuesto de fórmula (I) y se pueden preparar calentando los compuestos de fórmula (10) y (11) respectivamente, con un compuesto de fórmula $H_2N-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ o $HN(\text{alquilo})-R_{6a}-L_3-R_{6b}$ con una base tal como, pero sin limitación, t-butóxido de sodio o carbonato de cesio en presencia de un catalizador metálico tal como, pero sin limitación, cobre metálico o CuI, diacetato de paladio, y también opcionalmente con un ligando tal como, pero sin limitación, BINAP, o tri-terc-butil-fosfina. Se puede realizar la reacción en un disolvente tal como dioxano, tolueno, o piridina. Se pueden encontrar referencias que describen estas metodologías en los siguiente: J. Hartwig, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe et al., *Acc. Chem. Res.*, 13:805-818 (1998); J. P. Wolfe et al., *J. Org. Chem.*, 65:1158-1174 (2000); F. Y. Kwong et al., *Org. Lett.*, 4:581-584(2002); y B. H. Yang et al., *J. Organomet. Chem.*, 576:125-146 (1999).

Los compuestos de fórmulas (13) y (14) donde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se define en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi, y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_2 es oxígeno y R_{6a} , y L_3 y R_{6b} son como se define en la fórmula (I) y se pueden preparar calentando compuestos de fórmula (10) y (11) respectivamente con un compuesto de fórmula $HOR_{6a}-L_3-R_{6b}$ utilizando una base tal como, pero sin limitación, hidruro de sodio en un disolvente tal como tolueno o N,N-dimetilformamida, en presencia de un catalizador que contiene metales tal como CuI o diacetato de paladio. Se pueden encontrar referencias que describen estas metodologías en los siguiente: J. Hartwig et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); K. E. Toraca et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:10770-10771 (2001); S. Kuwabe et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:12202-12206 (2001); K. E. Toracca et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 122:12907-12908 (2000); R. Olivera et al., *Tet. Lett.*, 41:4353-4356 (2000); J.-F. Marcoux et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 119:10539-10540 (1997); A. Aranyos et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 121:4369-4378 (1999); T. Satoh et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71:2239-2246 (1998); J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.*, 38:2239-2246 (1997); M. Palucki et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 119:3395-3396 (1997); N. Haga et al., *J. Org. Chem.*, 61:735-745 (1996); R. Bates et al., *J. Org. Chem.*, 47:4374-4376 (1982); T. Yamamoto et al., *Can. J. Chem.*, 61:86-91 (1983); A. Aranyos et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 121:4369-4378 (1999); y E. Baston et al., *Synth. Commun.*, 28:2725-2730 (1998).

Los compuestos de fórmulas (13) y (14) donde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se define en la fórmula (I), R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi, y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_2 es azufre y R_{6a} , y L_3 y R_{6b} son como se define para un compuesto de fórmula (I) y se pueden preparar calentando compuestos de fórmula (10) y (11) respectivamente con un compuesto de fórmula $HSR_{6a}-L_3-R_{6b}$ en presencia de una base, y con o sin un catalizador

metálico tal como CuI o diacetato de paladio, en un disolvente tal como dimetilformamida o tolueno. Se pueden encontrar referencias que describen estas metodologías en los siguiente: G. Y. Li et al., J. Org. Chem., 66:8677-8681 (2001); Y. Wang et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 11:891-894 (2001); G. Liu et al., J. Med. Chem., 44:1202-1210 (2001); G. Y. Li et al., Angew. Chem. Int. Ed., 40:1513-1516 (2001); U. Schopfer et al., Tetrahedron, 57:3069-3074 (2001); y C. Palomo et al., Tet. Lett., 41:1283-1286 (2000); A. Pelter et al., Tet. Lett., 42:8391-8394 (2001); W. Lee et al., J. Org. Chem., 66:474-480 (2001); y A. Toshimitsu et al., Het. Chem., 12:392-397 (2001).

Esquema 2

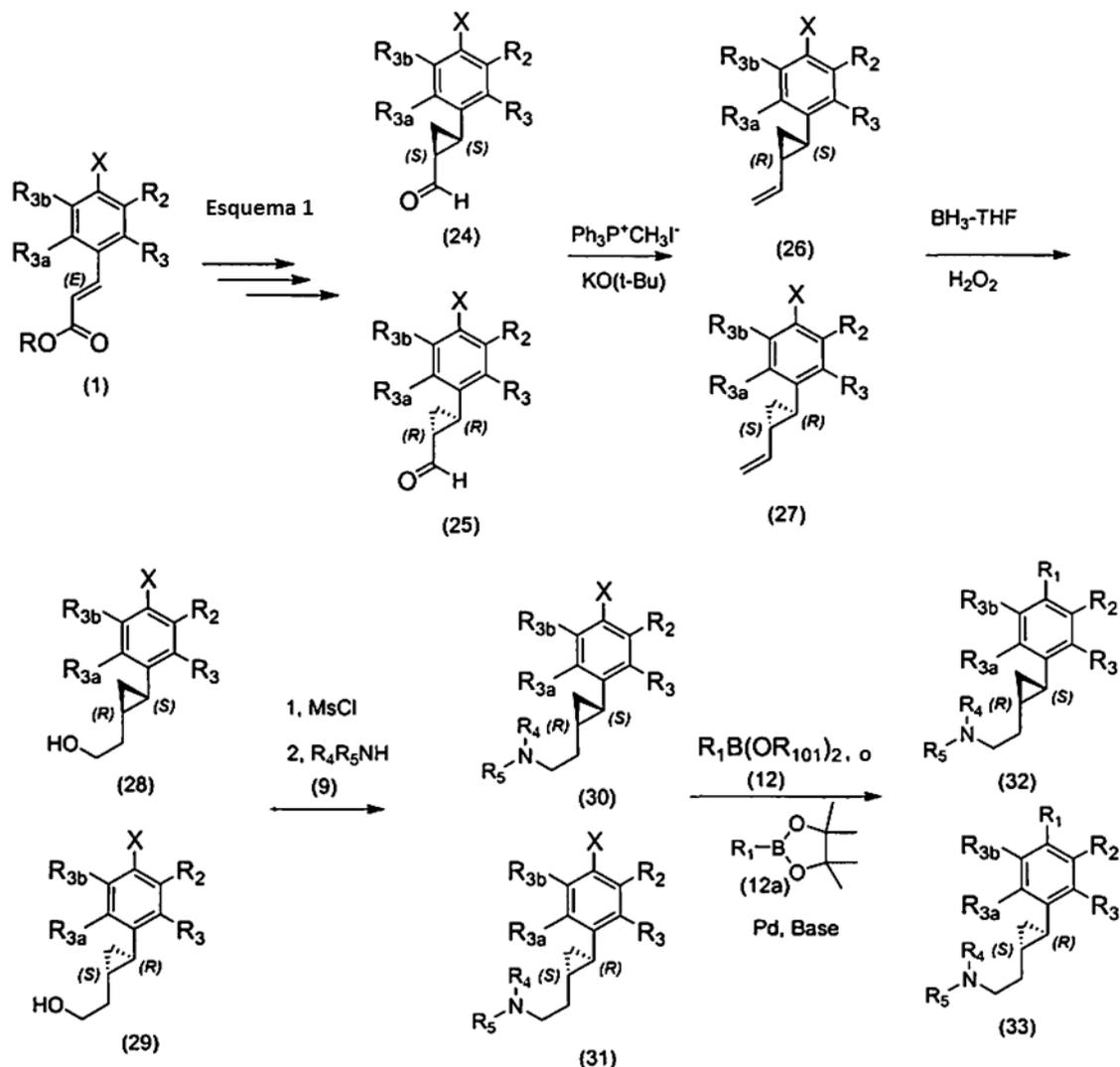


10 Análogamente, los compuestos de fórmulas (24) y (25) donde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 y R_5 son como se define en la fórmula (I), R_i es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi, y R_2 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_2 es un enlace, $-N(H)$, $-N(\text{alquilo})$, $-O-$, o $-S-$, y R_{6a} , L_3 , y R_{6b} son como se define en la fórmula (I), se pueden preparar tal como se ha descrito

15 utilizando las condiciones de reacción que se reseñan en el Esquema 1, excepto para sustituir ácido borónico o ésteres de fórmula (23) por (12) y reactivos de pinacol borano de fórmula (23a) por (12a) por las reacciones de Suzuki, y excepto para sustituir organoestannanos de fórmula $(R_{102})_3\text{SnR}_2$ para $(R_{102})_3\text{SnR}_1$ para el acoplamiento de Stille. Se pueden encontrar referencias que describen la metodología de reacción en lo siguiente: N. Miyaura et al., Chem. Rev. 95:2457(1995) y en las referencias citadas en el artículo.

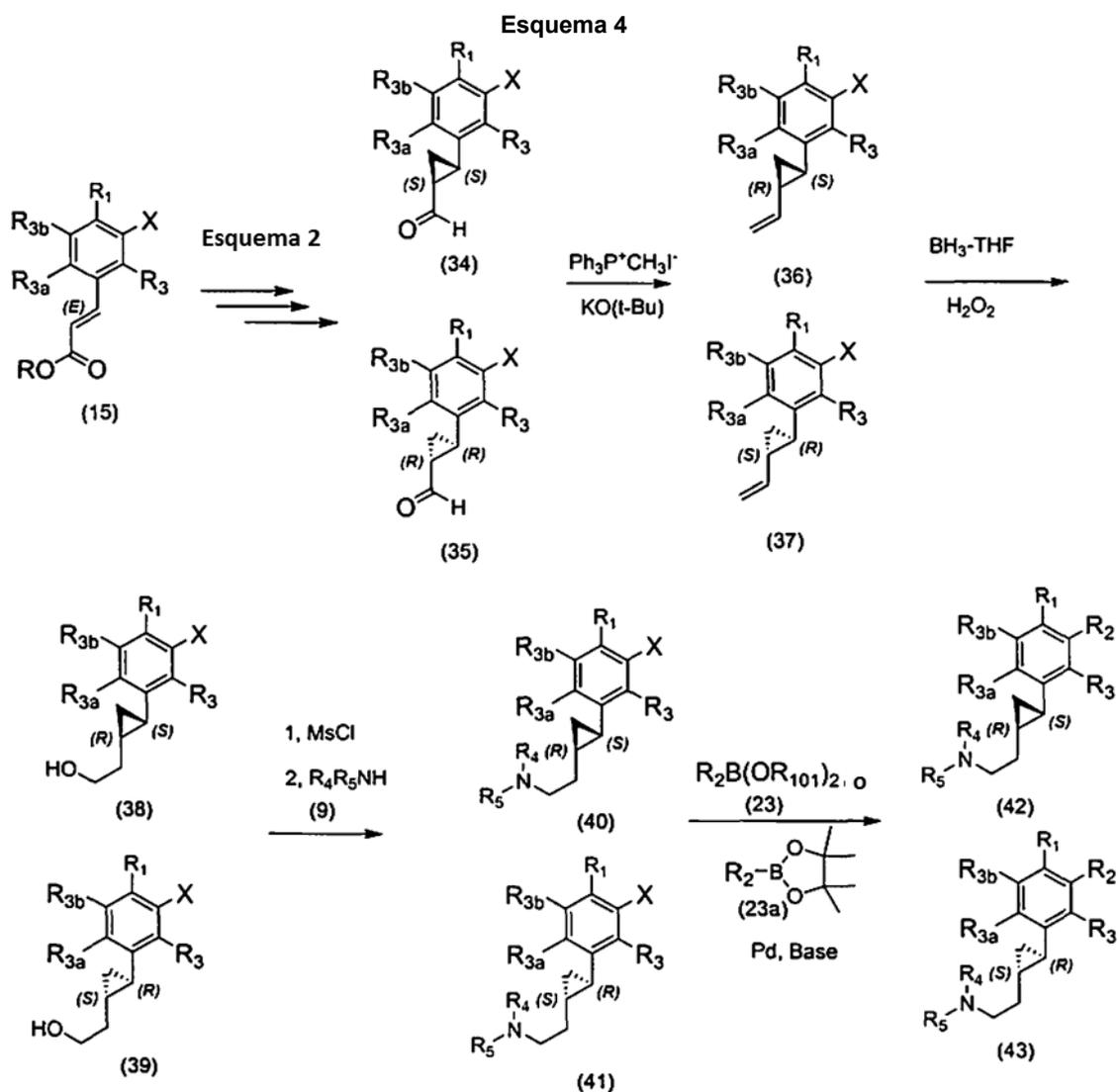
20

Esquema 3

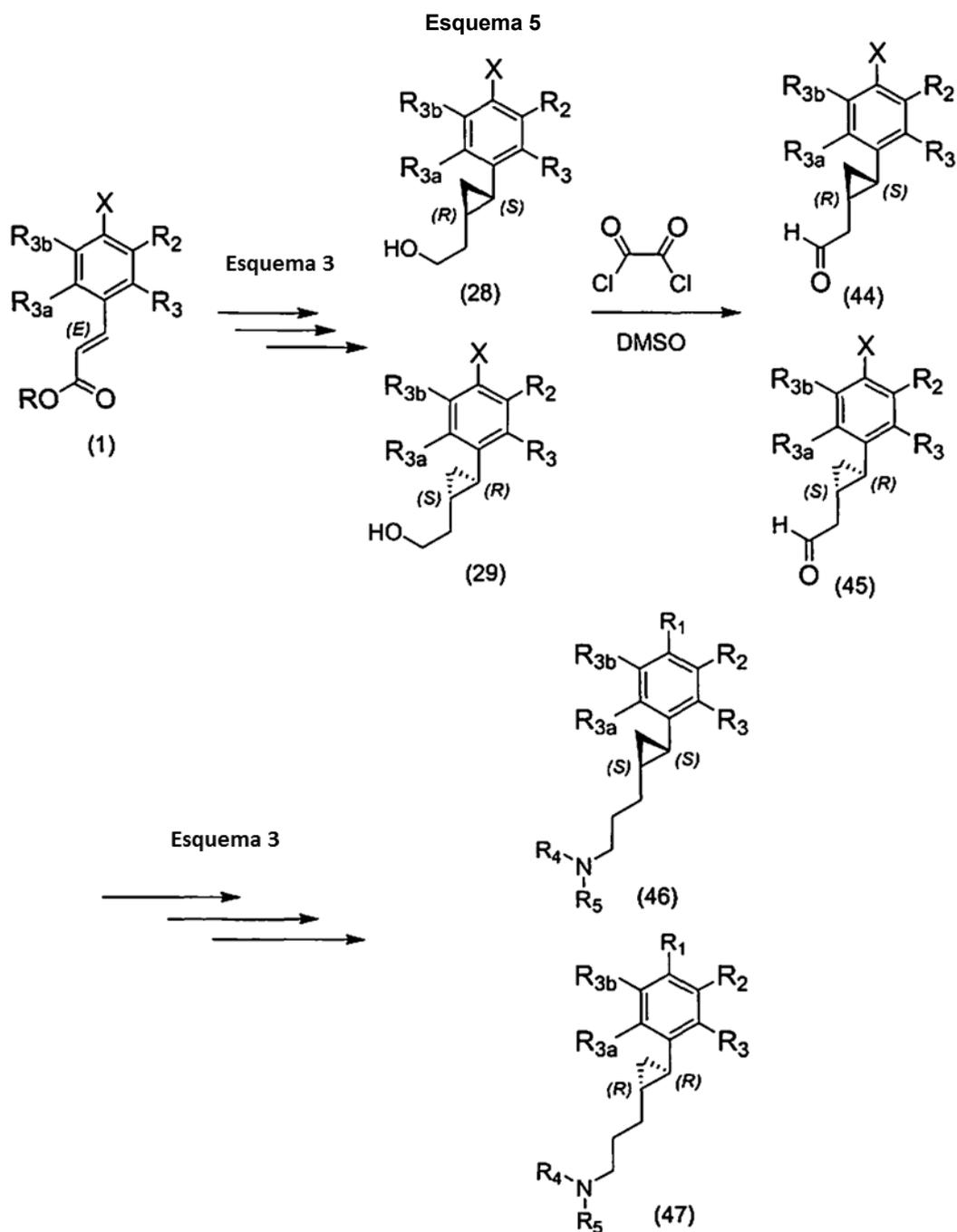


Los compuestos de fórmulas (32) y (33), donde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 son como se define en la fórmula (1); R_1 es
 5 $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, y R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi, donde L_2 es un enlace, $-N(\text{H})$, $-N(\text{alquilo})$,
 $-O-$, o $-S-$, y R_{6a} , L_3 , y R_{6b} son como se define en la fórmula (1), se pueden preparar tal como se ha descrito en el
 10 Esquema 3. Aldehídos de fórmulas (24) y (25), preparados de acuerdo con las condiciones de reacción en el Esquema
 1 a partir de ésteres de fórmula (1) donde R es un alquilo inferior, se pueden tratar con yoduro de metiltrifenilfosfonio en
 presencia de una base tal como, pero sin limitación, t-butoxido de potasio, para proporcionar alquenos de fórmulas (26)
 y (27) respectivamente. Se puede encontrar la referencia para este método en: Johnson Ylide Chemistry, Academic
 Press: Nueva York, 1966, y Hopps, H. B.; Biel, J. H. Aldrichimica Acta (1969), 2(2), 3-6. Los alquenos de fórmulas (26)
 y (27) se pueden convertir en los alcoholes de fórmulas (28) y (29) mediante una secuencia de reacción conocida como
 15 hidroboración-oxidación. Los alcoholes de fórmulas (28) y (29) se pueden tratar con un agente tal como, pero sin
 limitación, triflato anhídrido, cloruro de tosilo, o cloruro de mesilo en presencia de una base tal como, pero sin
 limitación, carbonato potásico, para proporcionar el correspondiente triflato, tosilato, o mesilato respectivamente. El
 triflato, tosilato, o mesilato resultante se puede tratar con una amina de fórmula (9), opcionalmente en presencia de una
 base tal como, pero sin limitación, carbonato de potasio o carbonato de sodio, para proporcionar las aminas de
 fórmulas (30) y (31) respectivamente. Los compuestos de fórmulas (30) y (31) pueden convertirse en aminas de
 fórmulas (32) y (33), respectivamente usando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 1.

20



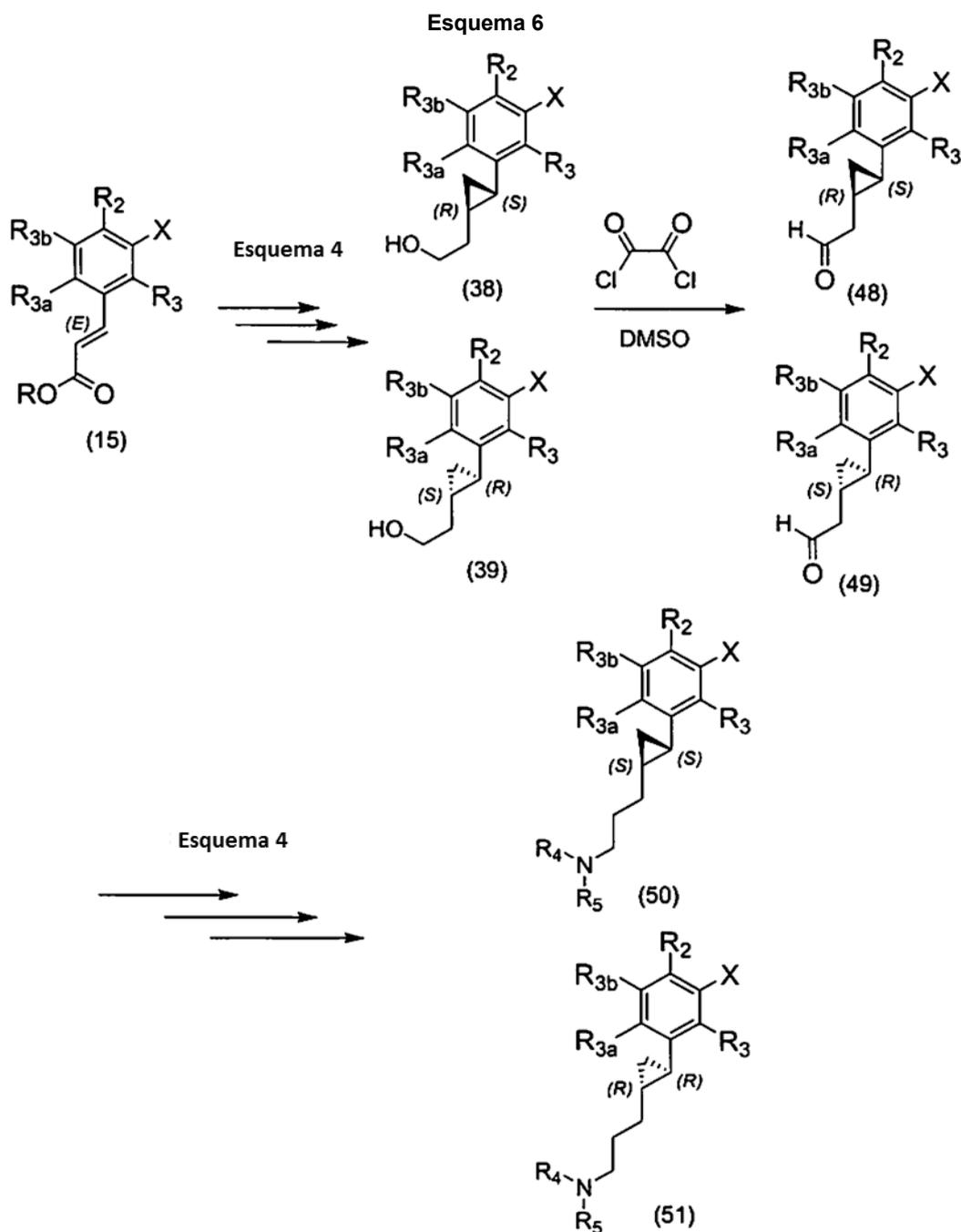
- 5 Análogamente, los compuestos de fórmulas (42) y (43), donde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 son como se define en la fórmula (I); R_2 es $-\text{L}_2-\text{R}_{6a}-\text{L}_3-\text{R}_{6b}$, y R_1 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi, donde L_2 es un enlace, $-\text{N}(\text{H})$, $-\text{N}(\text{alquilo})$, $-\text{O}-$, o $-\text{S}-$, y R_{6a} , L_3 , y R_{6b} son como se define en la fórmula (I), se pueden preparar tal como se ha descrito en el Esquema 4. Los ésteres de fórmula (15) donde R es un alquilo inferior, X es Br , Cl , o I , se pueden convertir en las aminas de fórmulas (42) y (43), usando las condiciones de reacción que se describen en el Esquema 3, excepto para sustituir ácido borónico o ésteres de fórmula (12) por (23) y reactivos de pinacol borano de fórmula (12a) por (23a) por las reacciones de Suzuki, y excepto para sustituir organoestannanos de fórmula $(\text{R}_{102})_3\text{SnR}_2$ para $(\text{R}_{102})_3\text{SnR}_1$ para el acoplamiento de Stille.
- 10



5 Los compuestos de fórmulas (46) y (47), donde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 son como se define en la fórmula (I); R_2 es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi; y R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_2 es un enlace, $-N(H)$, $-N(\text{alquilo})$, $-O-$, o $-S-$, y R_{6a} , L_3 , y R_{6b} son como se define en la fórmula (I), se pueden preparar tal como se ha descrito en el Esquema 5. Los ésteres de fórmula (1) donde R es un alquilo inferior, X es Br, Cl, o I, se pueden convertir en los alcoholes de fórmulas (28) y (29) de acuerdo con el Esquema 3. Los alcoholes de fórmulas (28) y (29) se pueden oxidar mediante una reacción conocida como oxidación de Swern, por un agente, tal como, pero sin limitación, DMSO y cloruro de oxalilo en presencia de una base tal como trietilamina para proporcionar los aldehídos de fórmulas (44) y (45). Los aldehídos de fórmulas (44) y (45) pueden convertirse en aminas de fórmulas (46) y (47), respectivamente usando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 3, transformando los compuestos de fórmulas (24) y (25) en los compuestos de fórmulas (32) y (33).

10

15

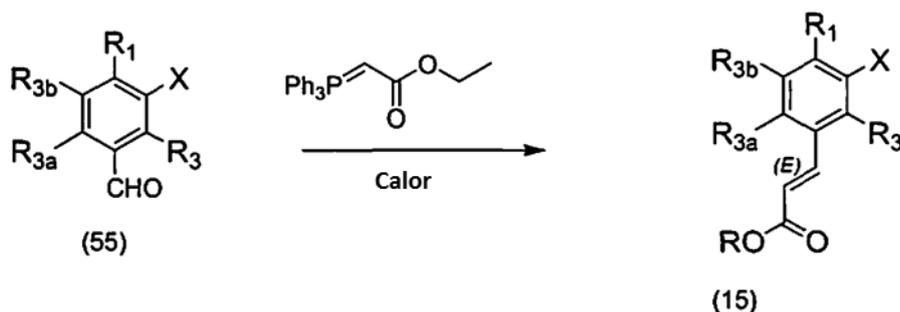
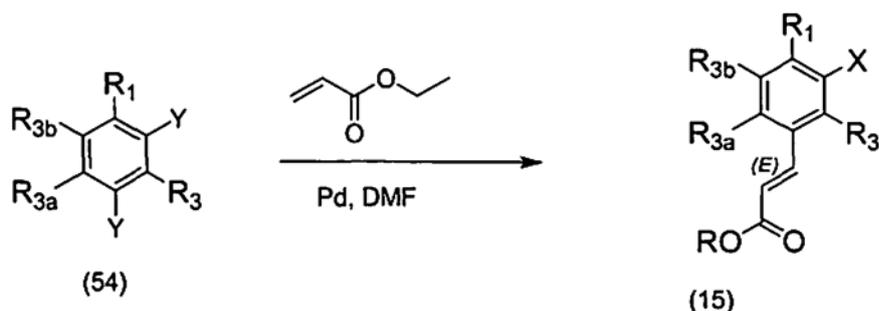
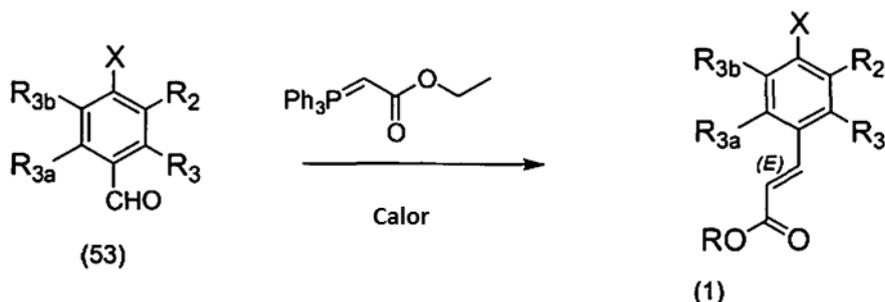
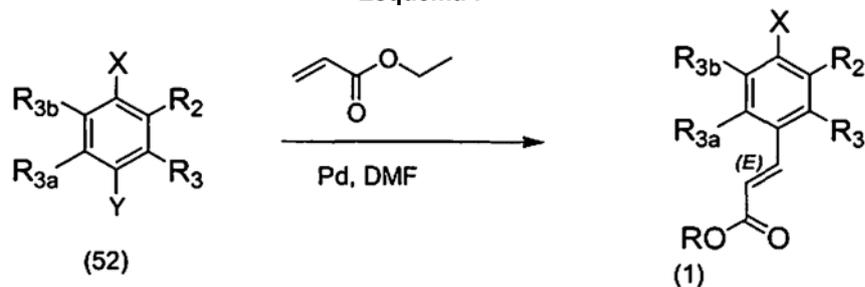


5 Análogamente, los compuestos de fórmulas (50) y (51), donde R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 son como se define en la fórmula (I); R_i es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi; y R_2 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_2 es un enlace, $-N(H)$, $-N(\text{alquilo})$, $-O-$, o $-S-$, y R_{6a} , L_3 , y R_{6b} son como se define en la fórmula (I), se pueden preparar tal como se ha descrito en el Esquema 6. Los ésteres de fórmula (15) donde R es un alquilo inferior, X es Br , Cl , o I , se pueden convertir en los alcoholes de fórmulas (38) y (39) como se describe en el Esquema 4. Los alcoholes de fórmulas (38) y (39) se pueden oxidar mediante una reacción conocida como oxidación de Swern, por un agente, tal como, pero sin limitación, DMSO y cloruro de oxalilo para proporcionar aldehídos de fórmula (48) y (49) respectivamente. Los aldehídos de fórmulas (48) y (49) se pueden convertir en las aminas de fórmulas (50) y (51), respectivamente, usando las condiciones de reacción descritas en el Esquema 4 transformando los compuestos de fórmulas (38) y (39) en los compuestos de fórmulas (42) y (43).

10

15

Esquema 7



5 Los ésteres de fórmula (1) donde X es I, Br o Cl o hidroxilo; R es un alquilo inferior; R₃, R_{3a}, y R_{3b} son como se define en la fórmula (I); y R₂ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi; se pueden adquirir o preparar tal como se describe en el Esquema 7. Los haluros de fórmula (52), donde Y es I, Br, o triflato (preparado mediante el tratamiento de fenoles con triflato anhidrido), se pueden tratar con acrilato de etilo en presencia de una fuente de paladio tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (n° CAS 13965-03-2) o tris(dibencilidinoacetona)dipaladio(n° CAS 52409-22-0) o diacetato de paladio, y un ligando tal como tri(2-furil)fosfina (n° CAS 5518-52-5) o trifenilfosfina, en un disolvente tal como DMF a 25-150 °C para proporcionar los ésteres de fórmula (1).

15 Como alternativa, se pueden preparar los ésteres de fórmula (1) mediante benzaldehídos sustituidos de fórmula (53) mediante la reacción de Wittig, que es bien conocida de los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Se pueden encontrar referencias que describen estos métodos en lo siguiente: S. Li et al., *Chemische Berichte*, 123:1441-1442(1990); T. Kauffmann et al., *Tetrahedron Lett.*, 22:5031-5034 (1981).

Análogamente, los ésteres de fórmula (15) donde X es I, Br o Cl o hidroxilo; R es un alquilo inferior; R₃, R_{3a}, y R_{3b} son como se define en la fórmula (I); y R₁ es hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, ciano, o tioalcoxi; se pueden adquirir o

preparar tal como se describe en el Esquema 7.

Los compuestos y los intermedios de la invención se pueden aislar y purificar mediante métodos bien conocidos por los expertos en la materia de la síntesis orgánica. Los ejemplos de métodos convencionales para aislar y purificar compuestos pueden incluir, pero no se limitan a, cromatografía sobre soportes sólidos como gel de sílice, alúmina, o sílice derivatizado con grupos de alquilsilano, mediante recristalización a alta o baja temperatura con un pretratamiento opcional con carbón activo, cromatografía en capa fina, destilación a varias presiones, sublimación a vacío, y trituración, tal como se describe por ejemplo en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), por Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

Los compuestos de la invención tienen al menos un nitrógeno básico por lo cual se puede formar una sal deseada mediante tratamiento del compuesto con un ácido. Los ejemplos de ácidos adecuados para la reacción incluyen, pero no se limitan a ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, así como los ácidos mandélico, atroláctico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, carbónico, fumárico, maleico, glucónico, acético, propiónico, salicílico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico, o el ácido hidroxibutírico, alcanforsulfónico, málico, fenilacético, aspártico, glutámico, y similares.

Composiciones de la invención

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones comprenden compuestos de la invención formulados junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para administración por vía oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa una carga semisólida o líquida, sólida inerte, no tóxica, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógeno; suero salino isotónico; solución de Ringer; alcohol etílico, y disoluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar también presentes en la composición, según el criterio del experto en la técnica de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, por vía rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), bucalmente o como una pulverización oral o nasal. El término "parenteralmente", tal como se usa en el presente documento, se refieren a los modos de administración que incluyen la inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intraarticular y como infusión.

Las composiciones farmacéuticas para la inyección parenteral comprenden soluciones acuosas o no acuosas estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones y polvos estériles para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares, y mezclas adecuadas de los mismos), aceites vegetales (como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo, o mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada de la composición se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede garantizar mediante varios agentes antibióticos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monostearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, a fin de prolongar el efecto de un fármaco, es frecuentemente deseable ralentizar la absorción del fármaco procedente de la inyección subcutánea o intramuscular. Se puede conseguir esto mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de solución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, se consigue una absorción retardada de una forma de fármaco administrada

parenteralmente disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

5 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes suspensores, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxietilenados, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, y mezclas de los mismos.

10 Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la divulgación se pueden incorporar a sistemas de liberación lenta o de administración dirigida tales como matrices poliméricas, liposomas, y microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor bacteriano o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

15 Las formas de depósitos inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Se preparan también formulaciones inyectables de depósito atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

20 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor bacteriano o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril exactamente antes del uso.

25 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, se pueden formular como suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución inyectable estéril, suspensión o emulsión en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, aceites fijos estériles, se usan convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

35 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, uno o más compuestos de la invención se mezclan con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinipirrolidona, sacarosa, y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos, y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de la solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes como caolín o arcilla bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también comprenden agentes tamponantes.

45 Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando lactosa o azúcar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

50 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos que se pueden preparar con revestimientos y recubrimientos tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen solamente el(los) principio(s) activo(s), o de forma preferente, en una parte determinada del tracto intestinal de una forma retardada. Los ejemplos de materiales que pueden ser útiles para retrasar la liberación del principio activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

55 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios, que pueden ser preparados mezclando los compuestos de la presente invención con vehículos no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

60 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos activos, las formas líquidas de dosificación pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua y otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de los mismos.

65

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.

5 Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente divulgación incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizadores, inhalantes o parches. Un compuesto de la divulgación deseado se premezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera conservante o tampón que se puedan requerir. Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos, pomadas oculares, polvos y disoluciones se contemplan también dentro del alcance de la presente invención.

10 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del principio activo de esta invención,, grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

15 Los polvos y los pulverizadores pueden contener, además de los compuestos de esta invención, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos.

20 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas por lo general se derivan de fosfolípidos y otras sustancias lípidas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados monolamelares o multilamelares dispersados en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y lípido metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden incluir, además de los compuestos de la invención, estabilizantes, conservantes, y similares. Los lípidos preferidos son fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas) usados por separado o juntas.

25 Se conocen en la materia métodos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), p. 33 y sig.

30 Las formas farmacéuticas para administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas e inhaladores. El principio activo se mezcla en condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable y los conservantes necesarios, tampones o propelentes, que se puedan necesitar. Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos y disoluciones se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Se contemplan también composiciones líquidas acuosas que comprenden los compuestos de la invención.

35 Los compuestos de la invención se pueden usar en la forma de sales, ésteres, o amidas farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. El término "sales, ésteres y amidas, farmacéuticamente aceptables" tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales de carboxilato, sales de adición de aminoácidos, iones híbridos, ésteres y amidas de los compuestos de fórmula (I) que sean, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y esté en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable, y sea eficaz para su uso previsto.

45 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y está en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Las sales pueden ser preparadas in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado por reacción de la función de base libre con un ácido orgánico adecuado.

50 Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanfor, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato (isetionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Las sales preferidas de los compuestos de la invención son los tartratos y las sales de clorhidratos.

60 Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y dichos ácidos orgánicos como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, y ácido cítrico.

65 Se pueden preparar sales de adición básicas in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la presente invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amonio o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio,

magnesio, y aluminio, y similares, y cationes amonio cuaternario y de amina no tóxicos que incluyen amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes como haluros de alquilo inferior tales como metilo, etilo, propilo, y cloruros de butilo, bromuros y yoduros; dialquil sulfatos como dimetilo, dietilo, dibutilo y diamil sulfatos; haluros de cadena larga tales como decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros; haluros de arilalquilo como bencilo y bromuros de fenetilo y otros. De esta forma, se obtienen productos solubles en agua o en sustancias orgánicas.

El término "éster farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a ésteres de compuestos de la invención que se hidrolizan in vivo e incluye aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para liberar el compuesto precursor o una de sus sales. Los ejemplos de ésteres no tóxicos farmacéuticamente aceptables, de la invención incluyen ésteres de alquilo C₁-a-C₆ y cicloalquil ésteres C₅-a-C₇, aunque se prefieren los ésteres de alquilo C₁-a-C₄. Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Por ejemplo, Los ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden añadir a grupos hidroxilo por reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxilo con ácido y un ácido alquilcarboxílico, tal como ácido acético, o con ácido y ácido arilcarboxílico como ácido benzoico. En el caso de compuestos que contienen grupos ácido carboxílico, se pueden preparar ésteres farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos que contienen los grupos ácido carboxílico por reacción del compuesto con una base como trietilamina y haluro de alquilo, triflato de alquilo, por ejemplo, con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, yoduro de ciclopentilo. Se pueden preparar también mediante reacción del compuesto que contiene el grupo del ácido carboxílico con un ácido tal como ácido clorhídrico y un alcohol tal como metanol o etanol.

El término "amida farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a amidas no tóxicas de la invención derivadas de amoniaco, alquil C₁-C₆ aminas primarias y dialquil C₁-C₆ aminas secundarias. En el caso de las aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Las amidas derivadas de amoniaco, alquil C₁-C₃ amidas primarias y dialquil C₁-a-C₂ amidas secundarias son las preferidas. Las amidas de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Las amidas farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de compuestos que contienen grupos amina primarios o secundarios por reacción del compuesto que contiene el grupo amino con un anhídrido de alquilo, anhídrido de arilo, haluro de acilo, o haluro de arilo. En el caso de compuestos que contienen grupos ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos ácido carboxílico por reacción del compuesto con una base como trietilamina, un agente deshidratante como diciclohexilcarbodiimida o carbonil diimidazol, y una alquilamina, dialquilamina, por ejemplo con metilamina, dietilamina, piperidina. También se pueden preparar por reacción del compuesto con un ácido como el ácido sulfúrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y ácido arilcarboxílico como ácido benzoico en condiciones deshidratantes como la adición de tamices moleculares. La composición puede incluir un compuesto de la divulgación en forma de un profármaco farmacéuticamente aceptable.

El término "profármaco farmacéuticamente aceptable", o "profármaco", tal como se usa en el presente documento, representa aquellos profármacos de la invención que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso previsto. Los profármacos de la invención se pueden transformar rápidamente in vivo en un compuesto precursor de fórmula (I), por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Se proporciona una discusión completa en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), incorporado por lo cual por referencia.

La invención incluye compuestos farmacéuticamente activos tanto sintetizados químicamente como formados mediante biotransformación in vivo para obtener compuestos de fórmula (I).

Métodos de la invención

Los compuestos y composiciones de la invención son útiles para tratar y prevenir determinadas enfermedades y trastornos en seres humanos y animales. Como consecuencia importante de la capacidad de los compuestos de la invención para modular los efectos de los receptores histamina-3 en las células, los compuestos descritos en la invención pueden afectar procesos fisiológicos en seres humanos y animales. De esta forma, los compuestos y composiciones descritos en la invención son útiles para tratar y prevenir enfermedades y trastornos modulados por los receptores histamina-3. Normalmente, el tratamiento o prevención de dichas enfermedades y trastornos puede realizarse modulando selectivamente los receptores histamina-3 en un mamífero, administrando un compuesto o compuesto o composición de la invención, tanto solo como en combinación con otro principio activo como parte de un régimen terapéutico.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo pero sin limitarse a los especificados en los ejemplos, tienen afinidad por los receptores histamina-3 y, por tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento y la prevención de enfermedades o trastornos tales como el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDHA), déficits de atención, demencia, y enfermedades con déficits de memoria, aprendizaje, esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, déficits cognitivos y disfunción en trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, epilepsia, convulsiones, rinitis alérgica, y asma, cinetosis, mareos, enfermedad de Menière, trastornos vestibulares, vértigo, obesidad, diabetes, diabetes tipo II, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dolor, incluyendo dolor neuropático, neuropatías, trastornos del sueño, narcolepsia, somnolencia patológica, síndrome de cambio de la zona horaria (jet lag), dependencia de sustancias, alteración del estado de ánimo, trastorno bipolar, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, y carcinoma medular de tiroides, melanoma, y síndrome de ovario poliquístico. La capacidad de los moduladores de los receptores histamina-3, y en consecuencia de los compuestos de la invención, para prevenir o tratar dichos trastornos se demuestra mediante los ejemplos que aparecen en las siguientes referencias.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), y los déficits de atención, se pueden demostrar mediante Cowart, et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 38-55; Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H3 Receptor Antagonist", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2005) 313, 176-190; "Effects of histamine H3 receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup." Fox, G. B., et al. *Behavioural Brain Research* (2002), 131(I.2), 151-161; Yates, et al. *JPET* (1999) 289, 1151-1159 "Identification and Pharmacological Characterization of a Series of New 1H-4-Substituted-Imidazolyl Histamine H3 Receptor Ligands"; Ligneau, et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1998), 287, 658-666; Tozer, M. *Expert Opinion Therapeutic Patents* (2000) 10, 1045; M. T. Halpern, "GT-2331" *Current Opinion in Central and Peripheral Nervous System Investigational Drugs* (1999) 1.524-527; Shaywitz et al., *Psychopharmacology*, 82:73-77 (1984); Dumery y Blozowski, *Exp. Brain Res.*, 67:61-69 (1987); Tedford et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275:598-604 (1995); Tedford et al., *Soc. Neurosci. Abstr.*, 22:22 (1996); y Fox, et al., *Behav. Brain Res.*, 131:151-161 (2002); Glase, S. A., et al. "Attention deficit hyperactivity disorder: pathophysiology and design of new treatments." *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2002), 37 11-20; Schweitzer, J. B., y Holcomb, H. H. "Drugs under investigation for attention-deficit hyperactivity disorder" *Current Opinion in Investigative Drugs* (2002) 3, 1207.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar la demencia, y enfermedades con déficits de memoria y aprendizaje, se puede demostrar mediante "Two novel and selective nonimidazole H3 receptor antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization." Fox, G. B., et al. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics* (2003 Jun), 305(3), 897-908; "Identification of novel H3 receptor (H3R) antagonist with cognition enhancing properties in rats." Fox, G. B.; *Inflammation Research* (2003), 52(Supl. 1), S31-S32; Bernaerts, P., et al. "Histamine H3 antagonist thioperamide dose-dependently enhances memory consolidation and reverses amnesia induced by dizocilpine or scopolamine in a one-trial inhibitory avoidance task in mice" *Behavioural Brain Research* 154 (2004) 211-219; Onodera, et al. *Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (1998), 357, 508-513; Prast, et al. *Brain Research* (1996) 734, 316-318; Chen, et al. *Brain Research* (1999) 839, 186-189 " Effects of histamine on MK-801-induced memory deficits in radial maze performance in rats"; Passani, et al. "Central histaminergic system and cognition" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2000) 24, 107-113.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar la esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, y déficits cognitivos, se pueden demostrar mediante Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H3 Receptor Antagonist", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2005) 313, 176-190 and by Enhancement of prepulse inhibition of startle in mice by the H3 receptor antagonists thioperamide and ciproxifan." Browman, Kaitlin E., et al. *Behavioural Brain Research* (2004), 153(1), 69-76; "H3 receptor blockade by thioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization."; Komater, V. A., et al. *Psychopharmacology (Berlín, Alemania)* (2003), 167(4), 363-372; AA Rodrigues, FP Jansen, R Leurs, H Timmerman and GD Prell "Interaction of clozapine with the histamine H3 receptor in rat brain" *British Journal of Pharmacology* (1995), 114(8), pp. 1523-1524; Passani, et al. "Central histaminergic system and cognition" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2000) 24, 107-113; Morriset, S., et al. "Atypical Neuroleptics Enhance Histamine Turnover in Brain Via 5-Hydroxytryptamine2A Receptor Blockade" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1999) 288, 590-596.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar la disfunción en trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, y afección cognitiva leve se puede demostrar mediante Meguro, et al. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* (1995) 50(3), 321-325; Esbenshade, T., et al. "Pharmacological and behavioral properties of A-349821, a selective and potent human histamine H3 receptor antagonist" *Biochemical Pharmacology* 68 (2004) 933-945; Huang, Y.-W., et al. "Effect of the histamine H3-antagonist clobenpropit on spatial memory deficits induced by MK-801 as evaluated by radial maze in Sprague-Dawley rats"

Behavioural Brain Research 151 (2004) 287-293; Mazurkiewicz-Kwilecki y Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, 75-78; P. Panula, et al., Neuroscience (1997) 82, 993-997; Haas, et al., Behav. Brain Res. (1995) 66, 41-44; De Almeida e Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986), 283.193-198; Kamei et al., Psychopharmacology, (1990) 102, p. 312-318; Kamei y Sakata, Jpn. J. Pharmacol. (1991), 57, 437-482; Schwartz y col., Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress. Bloom y Kupfer (eds). Raven Press, Nueva York, (1995) 397; y Wada, et al., Trends in Neurosci. (1991) 14, p. 415.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar la epilepsia, y convulsiones, se pueden demostrar mediante Harada, C., et al. "Inhibitory effect of iodophenpropit, a selective histamine H3 antagonist, on amygdaloid kindled seizures" Brain Research Bulletin (2004) 63: 143-146; así como mediante Yokoyama, et al., Eur. J. Pharmacol. (1993) 234: 129-133; Yokoyama, et al. European Journal of Pharmacology (1994) 260: 23; Yokoyama y Linuma, CNS Drugs (1996) 5: 321; Vohora, Life Sciences (2000) 66: 297-301; Onodera et al., Prog. Neurobiol. (1994) 42: 685; Chen, Z., et al. "Pharmacological effects of carinine on histaminergic neurons in the brain" British Journal of Pharmacology (2004) 143, 573-580; R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H3 receptor", Progress in Drug Research (1995) 45: 170-165; Leurs y Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39: 127; H. Yokoyama y K. linuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5): 321:-330 (1995); y K. Hurukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. linuma y T. Watanabe, "AQ-0145, A newly developed histamine H3 antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C):70-73 (1995); Yawata, et al. "Role of histaminergic neurons in development of epileptic seizures in the mice" Molecular Brain Research 132 (2004) 13-17.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar la rinitis alérgica, y asma, se puede demostrar mediante McLeod, R.L., Mingo, G.G., Herczku, C., DeGennaro-Culver, F., Kreutner, W., Egan, R.W., Hey, J.A., "Combined histamine H1 and H3 receptor blockade produces nasal decongestion in an experimental model of nasal congestion" Am. J. Rhinol. (1999a) 13: 391- 399; McLeod, Robbie L.; Egan, Robert W.; Cuss, Francis M.; Bolser, Donald C.; Hey, John A. (Allergy, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ, EE.UU.). Progress in Respiratory Research (2001), 31 (en New Drugs for Asthma, Allergy and COPD): 133-136; A. Delaunois A., et al., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H3 receptors in isolated perfused rabbit lungs," European Journal of Pharmacology (1995) 277: 243-250; Dimitriadou, et al., "Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen," Clinical Science (1994), 87: 151-163.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar la cinetosis, mareos, enfermedad de Menière, trastornos vestibulares, y vértigo, se puede demostrar mediante Pan, et al. Methods and Findings in Clinical Pharmacology (1998), 20(9), 771-777; O'Neill, et al. Methods and Findings in Clinical Pharmacology (1999) 21(4), 285-289; y mediante R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H3 receptor," Progress in Drug Research (1995), 45: 170-165, Lozada, et al. "Plasticity of histamine H3 receptor expression and binding in the vestibular nuclei after labyrinthectomy in rat" BioMedCentral Neuroscience 2004, 5:32.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar la obesidad, diabetes, diabetes tipo II, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, y síndrome metabólico, se puede demostrar mediante Hancock, A. A. " Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazole histamine H3 receptor antagonist European Journal of Pharmacology (2004) 487, 183-197; Hancock, A. A., et al. Histamine H3 antagonists in models of obesity" Inflamm. res. (2004) 53, Suplemento 1 S47-S48; así como mediante E. Itoh, M. Fujimiya, y A. Inui, "Thioperamide, A histamine H3 receptor antagonist, powerfully suppresses peptide YY-induced food intake in rats," Biol. Psych. (1999) 45(4): 475-481; S.I. Yates, et al., "Effects of a novel histamine H3 receptor antagonist, GT-2394, on food intake and weight gain in Sprague-Dawley rats," Abstracts, Society for Neuroscience, 102.10:219 (noviembre de 2000); y C. Bjennning, et al., "Peripherally administered ciproxifan elevates hypothalamic histamine levels and potently reduces food intake in the Sprague Dawley rat," Abstracts, International Sendai Histamine Symposium, Sendai, Japón, nº P39 (noviembre de 2000); Sakata T; et al. "Hypothalamic neuronal histamine modulates ad libitum feeding by rats." Brain research (24 Dic 1990), 537(1-2), 303-6.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar el dolor, incluyendo el dolor neuropático y la neuropatía, se pueden demostrar mediante Malmberg-Aiello, Petra; Lambert, Claudia; Ghelardini, Carla; Giotti, Alberto; Bartolini, Alessandro. British Journal of Pharmacology (1994), 111(4), 1269-1279; Hriscu, Anisoara; Gherase, Florenta; Pavelescu, M.; Hriscu, E. "Experimental evaluation of the analgesic efficacy of some antihistamines as proof of the histaminergic receptor involvement in pain." Farmacia, (2001), 49(2), 23-30, 76.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar trastornos del sueño, incluyendo narcolepsia y somnolencia patológica, y síndrome de cambio de la zona horaria (jet lag), se puede demostrar mediante Barbier, A. J., et al. " Acute wake-promoting actions of JNJ-5207852, a novel, diamine-based H3 antagonist" British Journal of Pharmacology (2004) 1-13; Monti et al., Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31-35; Lin et al., Brain Res. (1990) 523: 325-330; Monti, et al.,

Neuropsychopharmacology (1996) 15: 31-35; Ligneau, et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1998), 287, 658-666; Sakai, et al., Life Sci. (1991) 48: 2397-2404; Mazurkiewicz-Kwilecki y Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol., (1989) 67: 75-78; P. Panula, et al., Neuroscience (1998) 44, 465-481; Wada, et al., Trends in Neuroscience (1991) 14: 415; y Monti, et al., Eur. J. Pharmacol. (1991), 205: 283; Dvorak, C., et al. "4-Phenoxypiperidines: Potent, Conformationally Restricted, Non-Imidazole Histamine H3 Antagonists" Journal of Medicinal Chemistry (2005) 48, 2229-2238.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar la dependencia de sustancias. La anfetamina es un estimulante que crea dependencia en seres humanos. Esta, y otras sustancias similares que producen dependencia estimulan el sistema locomotor en animales, y se ha descubierto que el antagonista de H₃ tioperamida suprime la estimulación locomotora inducida por la anfetamina; por tanto, es probable que los antagonistas de histamina H₃ sean útiles para tratar la dependencia de sustancias tal como se puede demostrar mediante Clapham J.; Kilpatrick G. J. "Thioperamide, the selective histamine H3 receptor antagonist, attenuates stimulant-induced locomotor activity in the mouse", European journal of pharmacology (1994), 259(2), 107-14.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar la alteración del estado de ánimo, trastorno bipolar, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, y síndrome de Tourette, se puede demostrar mediante Lamberti, et al. British Journal of Pharmacology (1998) 123, 1331-1336; Perez-Garcia C, et al., Psychopharmacology (Berlin) (1999) 142(2): 215-20.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar la enfermedad de Parkinson (una enfermedad donde el paciente tiene un déficit en su capacidad para iniciar movimientos, y el cerebro del paciente tiene bajos niveles de dopamina) se puede demostrar mediante Sanchez-Lemus, E., et al. "Histamine H3 receptor activation inhibits dopamine D1 receptor-induced cAMP accumulation in rat striatal slices" Neuroscience Letters (2004) 364, p. 179-184; Sakai, et al., Life Sci. (1991) 48, 2397-2404; Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H3 Receptor Antagonist" Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 313:176-190, 2005; Chen, Z., et al. "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" British Journal of Pharmacology (2004) 143, 573-580.

La capacidad de los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, para tratar el carcinoma medular de tiroides, melanoma, síndrome de ovario poliquístico, se puede demostrar mediante Polish Med. Sci. Mon. (1998) 4(5): 747; Adam Szelag, "Role of histamine H3-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro," Med. Sci. Monitor (1998) 4(5):747-755; y C.H. Fitzsimons, et al., "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations," Inflammation Res. (1998) 47 (Supl. 1):S50-S51.

Los compuestos de la invención son especialmente útiles para tratar y prevenir una dolencia o trastorno que afecta el déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, o demencia. Los compuestos de la invención son especialmente útiles para tratar y prevenir una dolencia o trastorno que afecta la esquizofrenia o déficits cognitivos de la esquizofrenia. Los compuestos de la invención son especialmente útiles para tratar y prevenir una dolencia o trastorno que afecta la narcolepsia, trastornos del sueño, rinitis alérgica, asma, u obesidad.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar con el fin de obtener una cantidad del(de los) compuesto(s) activo(s) que es eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada en un paciente concreto, composiciones y modo de administración. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto concreto, la vía de administración, la gravedad de la dolencia que se está tratando y la dolencia y los antecedentes médicos anteriores del paciente que se está tratando. Sin embargo, está comprendido en los conocimientos del experto en la materia comenzar las dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado, e incrementar la dosificación gradualmente hasta que se consiga el efecto deseado.

Cuando se usan en uno de los anteriores o en otros tratamientos, se puede emplear una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención en forma pura o, cuando dicha forma existe, como una sal, éster, amida o profármaco farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, el compuesto se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés combinado con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto que trata los trastornos, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Deberá entenderse, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención será decidido por el médico a cargo del paciente en el ámbito de su criterio clínico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración, y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la práctica médica. Por ejemplo, está

comprendido en los conocimientos del experto en la materia comenzar las dosis del compuesto a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado, e incrementar la dosificación gradualmente hasta que se consiga el efecto deseado.

- 5 Para el tratamiento o prevención de una enfermedad, la dosis total diaria de los compuestos de la presente invención administrada a un ser humano o animal inferior puede estar comprendida entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Para los fines de administración oral, las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis para los fines de la administración; en consecuencia, las composiciones de una sola dosis pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria.

Los compuestos y procesos de la invención se entenderán mejor con referencia a los siguientes ejemplos, que están previstos como ilustración y no como limitación del alcance de la invención.

15 EJEMPLOS

Ejemplo 1

20 4'-((1S,2S)-2-[[[(2S)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

Ejemplo 1 A

25 trans-3-(4-Bromofenil) prop-2-en-1-ol

A una solución de trans-4-bromocinamato de etilo (8 ml, 42,6 mmol) en diclorometano anhidro (150 ml) bajo N₂ se añadió hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano (128 ml, 1 M, 128 mmol) a -78 °C gota a gota. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar de -78 °C a -30 °C durante dos horas. La mezcla se volvió a enfriar al -78 °C y se añadió una solución acuosa de HCl 1 N hasta acidez (pH=2). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La combinación de capas orgánicas se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 6,37 (dt, J = 16,5 Hz, J = 6 Hz, 1H), 6,57 (dt, J = 15 Hz, J = 3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 214 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 1B

(1S,2S)-[2-(4-Bromofenil)ciclopropil]metanol

El compuesto del título se preparó según el método de A.B. Charette y H. Lebel (Organic Synthesis, 1998, 76, 86-96) sustituyendo el trans-3-(4-bromofenil) prop-2-en-1-ol (el producto del Ejemplo 1A) por 3-fenil-prop-2-en-1-ol. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92-1,0 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 1H), 3,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 228 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 1C

(1S,2S)-2-(4-Bromofenil)ciclopropanocarbaldhido

DMSO (0,8 ml, 3 equivalentes) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (0,48 ml) en diclorometano anhidro (50 ml) bajo N₂ a -78 °C. Una solución de (1S,2S)-[2-(4-bromofenil)ciclopropil]metanol (el producto del Ejemplo 1 B, 823 mg) en diclorometano (20 ml) se añadió a continuación gota a gota a -78 °C. La agitación a esta temperatura continuó durante 30 minutos, a continuación se añadió trietilamina (2 ml, 4 equivalentes), y se retiró el baño de hielo seco. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La reacción se extrajo con dietil éter dos veces. La combinación de extractos orgánicos se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante elución a través de un lecho de gel de sílice con hexano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,48 (m, 1H), 1,65 (dt, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H), 9,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 226 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 1 D

1-[(1S,2S)-2-(4-Bromo-fenil)-ciclopropilmetil]-2(S)-metil-pirrolidina

Una solución de (1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarbaldhido (el producto del Ejemplo 1C, 820 mg, 3,64 mmol) y la sal de (S)-2-metilpirrolidina del ácido tartárico (1,12 g, 4,73 mmol) en etanol (30 ml) se trató con cianoborohidruro de sodio (345 mg, 5,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se basificó a pH = 10-12 con NaOH (10 %) y ser repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de

etilo (2x). La combinación de capas orgánicas secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con gel de sílice eluyendo con metanol de 1 % a 2 % (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87-0,92 (m, 1H), 0,97-1,02 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,22 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 3H), 2,0 (m, 2H), 2,36 (c, J = 6 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 7,00 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 6 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

(S)-2-Metilpirrolidina y sus sales están comercialmente disponibles de numerosas fuentes entre las que se incluyen; (S)-2-Metilpirrolidina (Número de registro del Chemical Abstracts 59335-84-1) de Sigma-Aldrich Chemical Company, P. O. Box 14508 St. Louis, MO, 63178 EE.UU., y clorhidrato de (S)-2-metilpirrolidina (Número de registro del Chemical Abstracts 174500-74-4) de AstaTech, Inc. Keystone Business Park 2525 Pearl Buck Road Bristol, PA, 19007 EE.UU. Los métodos para obtener la (S)-2-metilpirrolidina mediante recristalización enantioselectiva con ácido tartárico se han descrito, por ejemplo, en Sakurai, et al. Crystal Growth & Design (2006) vol. 6(7) páginas 1606-1610. La sal de (S)-2-metilpirrolidina del ácido L-tartárico (313 gramos) se recristalizó en una mezcla de 4,8 litros de etanol y 1,2 litros de metanol, calentada a 60 °C, y dejada enfriar para depositar la sal de (S)-2-metilpirrolidina del ácido L-tartárico.

Ejemplo 1 E

4'-[(1S,2S)-2-[(2S)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

A una solución de 1-[(1S,2S)-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropilmetil]-2(S)-metil-pirrolidina (el producto del Ejemplo 1D, 50 mg, 0,17 mmol) en alcohol isopropílico (4 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió ácido 4-cianofenilborónico (30 mg, 0,2 mmol), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (6 mg, 8,5 μmol) y carbonato potásico (59 mg, 0,43 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H₂O (10 ml). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 3 % (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,01 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 7,22 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,78 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

4'-((1S,2S)-2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

Ejemplo 2A

1-[2-(4-Bromo-fenil)-(1S,2S)-ciclopropilmetil]-(2R)-2-metilpirrolidina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 D, sustituyendo (R)-2-metil-pirrolidina por (S)-2-metilpirrolidina. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 0,92 (m, 1H), 0,99 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,24 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,30 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCL-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

(R)-2-Metilpirrolidina y sus sales están comercialmente disponibles de numerosas fuentes, incluyendo; (R)-2-Metilpirrolidina (Número de registro del Chemical Abstracts 41720-98-3) de Sigma-Aldrich Chemical Company, P. O. Box 14508 St. Louis, MO, 63178 EE.UU., y clorhidrato de (R)-2-metilpirrolidina (Número de registro del Chemical Abstracts 135324-85-5) de AstaTech, Inc. Keystone Business Park 2525 Pearl Buck Road Bristol, PA, 19007 EE.UU. Los métodos para obtener la (R)-2-metilpirrolidina mediante recristalización enantioselectiva con ácido tartárico se han descrito, por ejemplo, en Sakurai, et al. Crystal Growth & Design (2006) vol. 6(7) páginas 1606-1610 y en Pu, et al. Organic Process Research & Development 2005, 9, 45-50.

Ejemplo 2B

4'-((1S,2S)-2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 E sustituyendo 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1S,2S)-ciclopropilmetil]-(2R)-2-metil-pirrolidina (el producto del Ejemplo 2A) por 1-[(1S,2S)-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropilmetil]-2(S)-metil-pirrolidina (el producto de 1D). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 0,92 (m, 1H), 0,99 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 2,13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,30 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 34'-((1R,2R)-2-((2R)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo5 Ejemplo 3A(1R,2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropil]metanol

10 El compuesto del título se preparó según el método de A.B. Charette y H. Lebel (Organic Synthesis, 1998, 76, 86-96) sustituyendo trans-3-(4-Bromofenil) prop-2-en-1-ol (el producto del Ejemplo 1A) por 3-fenil-prop-2-en-1-ol. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92-1,0 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 1H), 3,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 228 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 3B(1R,2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropanocarbaldéhidó

20 DMSO (0,8 ml, 3 equivalentes) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (0,48 ml) en diclorometano anhidro (50 ml) bajo N₂ a -78 °C. Una solución de (1R,2R)-[2-(4-bromofenil)ciclopropil]metanol (el producto del Ejemplo 3A, 823 mg) en diclorometano (20 ml) se añadió a continuación gota a gota a -78 °C. La agitación a esta temperatura continuó durante 30 minutos. Se añadió trietilamina (2 ml, 4 equivalentes) y se retiró el baño de hielo seco. Tras agitar durante 1 hora, la mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con dietil éter. La combinación de extractos orgánicos se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante elución a través de un lecho de gel de sílice con hexano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (m, 1H), 1,65 (dt, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H), 9,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H), MS (DCI-NH₃) m/z 226 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 3C1-[2-(4-Bromo-fenil)-(1R,2R)-ciclopropilmetil]-(2R)-2-metil-pirrolidina

Una solución de (1R,2R)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarbaldéhidó (el producto del Ejemplo 3B, 600 mg, 2,67 mmol) y sal de (R)-2-metilpirrolidina de ácido tartárico (0,82 g, 3,47 mmol) en etanol (30 ml) se trató con cianoborohidruro de sodio (252 mg 4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla se inactivó con HCl (1 N) y a continuación se basificó a pH = 10-12 con NaOH (10 %) y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La combinación de capas orgánicas secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con gel de sílice con metanol de 1 % a 2 % (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 0,89 (m, 1H), 0,98 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,19 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,95 (m, 2H), 2,30 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,37 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,22 (m, 1H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 3D4'-((1R,2R)-2-((2R)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

50 A una solución de 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1R,2R)-ciclopropilmetil]-(2R)-2-metil-pirrolidina (producto del Ejemplo 3C, 50 mg, 0,17 mmol) en alcohol isopropílico (4 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió ácido 4-cianofenilborónico (30 mg, 0,2 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (6 mg, 8,5 μmol) y carbonato de potasio (59 mg, 0,43 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (25 ml) y H₂O (10 ml). La extracción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) de diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,08 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,99 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,78 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 44'-((1R,2R)-2-((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo65 Ejemplo 4A1-[2-(4-Bromo-fenil)-(1R,2R)-ciclopropilmetil]-(2S)-2-metil-pirrolidina

5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3C sustituyendo sal de (S)-2-metilpirrolidina del ácido tartárico por la sal de (R)-2-metilpirrolidina del ácido tartárico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 0,93 (m, 1H), 0,99 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,24 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,76 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,32 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,26 (m, 1H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 4B

4'-((1R,2R)-2-((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

10 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3D sustituyendo 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1R,2R)-ciclopropilmetil]-(2S)-2-metil-pirrolidina (el producto del Ejemplo 4A) por 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1R,2R)-ciclopropilmetil]-(2R)-2-metil-pirrolidina (el producto del Ejemplo 3C). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,22 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,08 (m, 3H), 2,31 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,39 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,78 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

4'-((1S,2S)-2-[(2-Metilpirrolidin-1-il)metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

Ejemplo 5A

1-[2-(4-Bromo-fenil)-(1S,2S)-ciclopropilmetil]-2-metil-pirrolidina

25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 D sustituyendo la 2-metilpirrolidina racémica por (S)-2-metilpirrolidina. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87-0,92 (m, 1H), 0,97-1,02 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,22 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 3H), 2,0 (m, 2H), 2,36 (c, J = 6 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 7,00 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 6 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 5B

4'-((1S,2S)-2-[(2-Metilpirrolidin-1-il)metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

35 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E sustituyendo 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1S,2S)-ciclopropilmetil]-2-metil-pirrolidina (el producto del Ejemplo 5A) por 1-[(1S, 2S)-2-(4-bromofenil)-ciclopropilmetil]-2(S)-metil-pirrolidina (el producto del Ejemplo 1D). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (m, 1H), 1,1 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,34 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,84 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 0,5H), 3,22 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 0,5H), 3,34 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,77 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

5-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

50 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E sustituyendo el ácido 5-pirimidinaborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,31 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 3,29 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 7,26 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,77 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

2-Metoxi-5-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

60 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 E sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-pirimidinaborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,94 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,77 (m, 3H), 1,94 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,04 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,78 (s, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 82,6-Dimetil-3-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)ciclopropil]fenil]piridina

5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2B sustituyendo 2,6-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2,1dioxaborolan-2-il]-piridina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 67:7541-7543(2002)) por 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,95 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 2,00 (m, 1 H), 2,20 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,0 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 7,19 (m, 5H), 7,51 (d, J = 9 Hz, 1H), MS (DCI-NH₃) m/z 321 (M+H)⁺.

Ejemplo 92-Metoxi-5-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)ciclopropil]fenil]piridina

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2B sustituyendo el ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,21 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,00 (m, 3H), 2,34 (m, 1 H), 3,14 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,27 (m, 1 H), 3,44 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,73 (m, 1 H), 3,95 (s, 3H). 6,88 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,93 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 3 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 105-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2B sustituyendo el ácido 5-pirimidinaborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,26 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9 Hz, 2H), 9,04 (s, 2H), 9,12 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 115-[4-((1R,2R)-2-((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

35 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4B sustituyendo el ácido 5-pirimidinaborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,09 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,66 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,79 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,49 (m, 1H), 7,29 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 9 Hz, 2H), 9,03 (s, 2H), 9,10 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 125-[4-((1R,2R)-2-((2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

45 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3D sustituyendo el ácido 5-pirimidinaborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,00 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,53 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,62 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,34 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9 Hz, 2H), 9,03 (s, 2H), 9,10 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 132,4-Dimetoxi-5-[4-((1R,2R)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

55 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4B sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinaborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,03 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,73 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,15 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,45 (m, 1H), 4,03 (s, 6H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 142,4-Dimetoxi-5-[4-((1R,2R)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3D sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinaborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,04 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,97 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,57 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,87 (c, J = 9 Hz, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,34 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 4,03 (s, 6H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 152,4-Dimetoxi-5-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2B sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinaborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,04 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,78 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 4,03 (s, 6H), 7,17 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), MS (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 162,4-Dimetoxi-5-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 E sustituyendo el ácido 2,6-dimetoxi-5-pirimidinaborónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,04 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,94 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,78 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 4,03 (s, 6H), 7,17 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), MS (DCI-NH₃) m/z 354 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 172-[4-((1R,2R)-2-((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-ona

35 Una solución del producto del Ejemplo 4A (47 mg, 0,16 mmol; 1-[2-(4-bromo-fenil)-(1R,2R)-ciclopropilmetil]-2(S)-2-metil-pirrolidina), 3(2H)-piridazinona (n° CAS 504-30-3, 20 mg, 0,2 mmol), yoduro de cobre (1,5 mg, 0,008 mmol), N,N'-trans-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (2,3 mg, 0,016 mmol) y fosfato de potasio (75 mg, 0,35 mmol) en una mezcla de tolueno e isopropanol (4 ml, 1:1) se calentó a 110 °C en un vial cerrado con un tapón trefilado durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con H₂O y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio. Tras la filtración, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el aceite resultante se purificó con gel de sílice con metanol de 1 % a 3 % (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,07 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,70 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 7,07 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,47 (m, 1H), 8,03 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 182-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-ona

50 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 17 sustituyendo el producto del Ejemplo 1D 1-[(1S,2S)-2-(4-bromofenil)-ciclopropilmetil]-2(S)-metil-pirrolidina como material de partida en lugar de la 1-[2-(4-Bromo-fenil)-(1R,2R)-ciclopropilmetil]-2(S)-2-metil-pirrolidina. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,68 (c, J = 9 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 7,07 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,47 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 19N-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamida

60 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34G sustituyendo la 1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida por piridazin-3(2H)-ona. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,11-1,18 (m, 1H), 1,22-1,28 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,47-1,53 (m, 1H), 1,67-1,74 (m, 1H), 2,01-2,15 (m, 3H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 2H), 3,60-3,68 (m, 1H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9 Hz, 2H), 9,05 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 326 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 202-Metil-5-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]-1,3-benzotiazol5 Ejemplo 20A2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzotiazol

10 Una solución de 5-bromo-2-metil-benzotiazol (2 g, 8,8 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,7 g, 10,6 mmol; CAS 73183-34-3), acetato de potasio (3,1 g, 31,7 mmol) y complejo de Pd(dppf)₂Cl₂ en diclorometano (1:1) (360 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (70 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fría se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃Cl₃) δ 1,37 (s, 12 H), 2,84 (s, 3 H), 7,75 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H); (DCI/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺.

Ejemplo 20B20 2-Metil-5-[4-((1S,2S)-2-2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil)ciclopropil]fenil]-1,3-benzotiazol

25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1E sustituyendo el producto del Ejemplo 20A por ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,01 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,91 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 3 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 362 (M+H)⁺.

Ejemplo 2130 1,3,5-Trimetil-4-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]-1H-pirazol

35 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 E sustituyendo 1,3,5-trimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (n° CAS 844891-04-9) para el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,99 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,29 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 7,14 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 2240 2,6-Dimetil-3-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piridina

45 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 E sustituyendo el ácido 2,6-dimetilpiridina-3-borónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,32 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 7,19 (m, 5H), 7,49 (d, J = 9 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 321 (M+H)⁺.

Ejemplo 2350 5-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirimidina

55 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 E sustituyendo el ácido pirimidina-3-borónico por el ácido 4-cianofenilborónico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (m, 1H), 1,1 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,31 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 7,26 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 9 Hz, 2H), 9,03 (s, 2H), 9,09 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 24 (comparativo)N-Isobutil-N-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]amina

60

Ejemplo 24A4-[2-((2S)-2-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-(1S,2S)-ciclopropil]-fenilamina

65

Una solución del producto del Ejemplo 1 D (640 mg, 2,18 mmol, 1-[(1S,2S)-2-(4-bromo-fenil)-ciclopropil-metil]-2(S)-metil-pirrolidina), bis(trimetilsilil)amida de litio (560 mg), Pd₂(dba)₃ (100 mg) y P(t-Bu)₃ (10 % en hexano, 530 mg) en tolueno (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano y H₂O y se repartió. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para proporcionar un residuo de color pardo que se purificó en gel de sílice eluyendo con metanol al 3 % (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,73(m, 1H), 0,85 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,76 (m, 3H), 2,0 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 6,65 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 231 (M+H)⁺.

Ejemplo 24B

N-Isobutil-N-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]amina

Una solución del producto del Ejemplo 24A (35 mg, 0,15 mmol, 4-{2-[(2S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil]-(1S,2S)-ciclopropil}-fenilamina) y 2-metil-propionaldehído (20 ml, 0,23 mmol) en etanol (8 ml) se trató con borano-piridina (30 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó con gel de sílice eluyendo con metanol al 3 % (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,82 (m, 1H), 0,94 (m, 1H), 0,95 (d, J = 9 Hz, 6H), 1,17 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,90 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 6,56 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 287 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

N-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-Metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidin-5-amina

Una solución del producto del Ejemplo 24A (300 mg, 1,3 mmol, 4-{2-[(2S)-2-metil-pirrolidin-1-ilmetil]-(1S,2S)-ciclopropil}-fenilamina), 5-bromopirimidina (311 mg, 1,95 mmol), tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (0) en cloroformo (40 mg), Cs₂CO₃ (1 g), y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (65 mg) en dioxano anhidro (8 ml) se calentó a 110 °C durante 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó con gel de sílice eluyendo con metanol al 3 % (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,84 (m, 1H), 0,96 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,20 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,88 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 7,08 (s, 4H), 8,44 (s, 2H), 8,51 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 309 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

4'-((1R,2S)-2-{2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

Ejemplo 26A

3-(4-Bromofenil)prop-2-en-1-ol

A una solución de trans-4-bromocinamato de etilo [CAS 24393-53-1] (8 ml, 42,6 mmol) en diclorometano anhidro (150 ml) bajo N₂ se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano (128 ml, 1 M, 128 mmol) a -78 °C. Tras la adición, la mezcla se dejó calentar de -78 °C a -30 °C durante dos horas. La mezcla se volvió a enfriar al -78 °C y se añadió una solución acuosa de HCl 1 N. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,44 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 6,37 (dt, J = 16,5 Hz, J = 6 Hz, 1H), 6,57 (dt, J = 15 Hz, J = 3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 214 (M+H)⁺.

Ejemplo 26B

Bis-dimetilamida del ácido 2-butil-[1,3,2]dioxaborolano-(S,S)-4,5-dicarboxílico

La 2-(but-1-il)-tetrahidro-4H-1,3,6,2-dioxazaborocina [CAS 92527-13-4] se preparó a partir de ácido n-butilborónico y 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol [CAS 111-42-2] tal como se recoge en Organic Synthesis, 1998, 76, 86-96. Esta dioxazaborocina (3 g, 17,5 mmol) y (2S,3S)-2,3-dihidroxi-N,N,N',N'-tetrametil-butanodiamida [CAS 63126-52-3] (4,65 g) se disolvieron en diclorometano anhidro (95 ml) bajo N₂. Se añadió salmuera (30 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml). La combinación de capas orgánicas se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,82-0,9 (m, 5H), 1,25-1,45 (m, 4H), 2,98 (s, 6H), 3,2 (s, 6H), 5,52 (s, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 271 (M+H)⁺.

Ejemplo 26C(1R,2R)-[2-(4-Bromofenil)ciclopropil]metanol

5 A una solución a -10 °C de dimetoxietano (1,2 ml, 2 equivalentes) en diclorometano anhidro (30 ml) bajo N₂ se añadió gota a gota dietil cinc (12 ml, 1 M en diclorometano) seguido por la adición gota a gota de diiododometano (1,8 ml) durante 15 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -5 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos más a -10 °C después de la adición. A continuación se añadió una solución del dioxaborolano del Ejemplo 26B (1,8 g en 5 ml de diclorometano) durante 6 minutos a -5 °C. Se añadió a continuación una solución del alqueno del Ejemplo 26A (1 g en 5 ml de diclorometano) gota a gota. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl, y una solución acuosa de HCl al 10 %. Esta mezcla se extrajo con éter dos veces. La combinación de extractos orgánicos se trató con una solución acuosa de NaOH 2 N (40 ml) y una solución acuosa de H₂O₂ al 30 % (5 ml) y a continuación se agitó durante 5 minutos. La capa orgánica separada se lavó a continuación sucesivamente con una solución acuosa de HCl al 10 %, solución acuosa de Na₂S₂O₃, solución acuosa de NaHCO₃, y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título.

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92-1,0 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 1H), 3,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H). 6,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 228 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 26D(1R,2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropanocarbaldéido

25 DMSO (0,8 ml, 3 equivalentes) se añadió gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (0,48 ml) en diclorometano anhidro (50 ml) bajo N₂ a -78 °C. Una solución del alcohol del Ejemplo 26C (823 mg) en diclorometano (20 ml) se añadió a continuación gota a gota a -78 °C. La agitación a esta temperatura continuó durante 30 minutos, a continuación se añadió trietilamina (2 ml, 4 equivalentes) y se retiró el baño de hielo seco. Tras agitar durante 1 hora, la mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con éter. La combinación de extractos orgánicos se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante elución a través de un lecho de gel de sílice con hexano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (m, 1H), 1,65 (dt, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H), 9,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 226 (M+H)⁺.

Ejemplo 26E1-Bromo-4-[(1R,2S)-2-vinilciclopropil]benceno

40 Una solución del aldehído del Ejemplo 26D (500 mg, 2,22 mmol) y yoduro de metiltrifenilfosfonio [CAS 2065-66-9] (1,17 g) en diclorometano anhidro (50 ml) se agitó a 0 °C bajo N₂. Se añadió t-butoxido de potasio (340 mg) a esta mezcla enfriada. Se retiró el baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con diclorometano y la combinación de extractos orgánicos se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con gel de sílice con hexanos para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,1-1,2 (m, 2H), 1,6-1,7 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 5,05 (ddd, J = 34 Hz, J = 9 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 5,52 (ddd, J = 18 Hz, J = 10 Hz, J = 9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 224 (M+H)⁺.

Ejemplo 26F2-[(1S,2R)-2-(4-Bromofenil)cicloprop-1-il]etanol

55 A una solución del alqueno del Ejemplo 26E (2,25 g, 10 mmol) en THF anhidro (50 ml) bajo N₂ se añadió borano-THF (13 ml, 1 M) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (35 %, 3,5 ml), se retiró el baño de hielo y se dejó calentar la muestra a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 10 minutos. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con éter. La combinación de extractos orgánicos se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,8-0,92 (m, 2H), 1,02-1,1 (m, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,6-1,7 (m, 2H), 3,75 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,9 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 241 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 26G4'-[(1R,2S)-2-(2-Hidroxietil)cicloprop-1-il]bifenil-4-carbonitrilo

65 Una solución del Ejemplo 26F (1,2 g, 5 mmol), ácido 4-cianofenilborónico [CAS 126747-14-6] (1,46 g, 2 equivalentes), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (350 mg), y Cs₂CO₃ (6,5 g) en isopropanol (80 ml) bajo N₂ se agitó a temperatura de reflujo durante la

noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y a continuación con salmuera. A continuación la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85-1,03 (m, 2H), 1,12-1,2 (m, 1H), 1,65-1,7 (m, 3H), 3,78 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,68 (c, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 264 (M+H)⁺.

Ejemplo 26H

10 2-[(1S,2R)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-etil éster del ácido metanosulfónico

A una solución del Ejemplo 26G (560 mg, 2,13 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,22 ml, 1,2 equivalentes) en diclorometano (10 ml) bajo N₂ se añadió trietilamina (0,42 ml, 1,4 equivalentes) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se trató con H₂O, y la capa orgánica se lavó con salmuera, a continuación se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,9-1,08 (m, 2H), 1,18-2,02 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 4,35 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,68 (c, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 342 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 26I

4'-((1R,2S)-2-(2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

A una solución del mesilato del Ejemplo 26H (500 mg, 1,47 mmol) y carbonato potásico (0,446 g, 3,24 mmol) en DMF (10 ml) se añadió bromhidrato de (R)-2-metilpirrolidina [CAS 117607-13-3] (300 mg, 1,81 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/EtOAc/CH₂Cl₂ 7,5/20/70 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, base libre): δ 0,85-0,9 (m, 1H), 1,03-1,0 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,4-2,4 (m, 11 H), 2,9 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,66 (c, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 331,2 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₃H₂₆N₂ C₄H₆O₆·1,25 H₂O (sal del ácido L-tartárico): C, 64,46; H, 6,91; N, 5,57. Encontrado: C, 64,46; H, 6,91; N, 5,57.

35 Ejemplo 27 (comparativo)

(2R)-1-(2-[(1S,2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropil]etil)-2-metilpirrolidina

Ejemplo 27A

40 (1S,2R)-2-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-etil éster del ácido metanosulfónico

El alcohol del Ejemplo 26F, 2-[(1S,2R)-2-(4-bromofenil)cicloprop-1-il]etanol, se convirtió en el (1S,2R)-2-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-etil éster del ácido metanosulfónico de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 26H.

45 Ejemplo 27B

(2R)-1-(2-[(1S,2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropil]etil)-2-metilpirrolidina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los métodos detallados en el Ejemplo 26I sustituyendo el producto del Ejemplo 27A, (1R,2R)-2-[2-(4-bromo-fenil)-ciclopropil]-etil éster del ácido metanosulfónico, por el producto del Ejemplo 26H. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, base libre): δ 0,75-0,9 (m, 2H), 0,97-1,04 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,5-1,65 (m, 8H), 1,85-2,35 (m, 3H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 6,9 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 28

4'-((1S,2R)-2-(2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil)cicloprop-1-il)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

60 Ejemplo 28A

Bis-dimetilamida del ácido 2-butil-[1,3,2]dioxaborolano-(R,R)-4,5-dicarboxílico

2-(But-1-il)-tetrahydro-4H-1,3,6,2-dioxazaborocina [CAS 92527-13-4] (3 g, 17,5 mmol), que se preparó a partir de ácido n-butilborónico y 2-(2-hidroxi-etilamino)-etanol [CAS 111-42-2] tal como se recoge en Organic Synthesis, 1998, 76, 86-96, y (2R,3R)-2,3-dihidroxi-N,N,N',N'-tetrametil-butanodiamida [CAS 26549-65-5] (9,85 g) se disolvieron en

diclorometano anhidro (160 ml) bajo N₂. Se añadió salmuera (25 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas. Las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La combinación de capas orgánicas se lavó con 50 ml de salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

5

Ejemplo 28B(1S,2S)-[2-(4-Bromofenil)ciclopropil]metanol

10 A una solución de dimetoxietano a -10 °C (5,2 ml) en diclorometano anhidro (200 ml) bajo N₂ se añadió gota a gota dietilcinc (62,6 ml, 1 M en diclorometano) seguido por la adición gota a gota de diyodometano (10,1 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -5 °C. La mezcla se agitó otros 10 minutos a -10 °C después de la adición, a continuación se añadió una solución del dioxaborolano (bis-dimetilamida del ácido

15 2-butil-[1,3,2]dioxaborolano-(R,R)-4,5-dicarboxílico) (8,8 g en 40 ml de diclorometano) a -5 °C. Una solución del alqueno del Ejemplo 26A (3-(4-bromofenil)prop-2-1-ol, 5,3 g en 50 ml de diclorometano) se añadió a continuación gota a gota. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl, y una solución acuosa de HCl al 10 %. Esta mezcla se extrajo con éter dos veces. La combinación de extractos orgánicos se trató con una solución acuosa de NaOH 2 N (250 ml) y una solución acuosa de H₂O₂ al 30 % (35 ml) y a continuación se agitó durante 5 minutos. A continuación la capa orgánica se lavó

20 con una solución acuosa de HCl al 10 %, solución acuosa de Na₂S₂O₃, solución acuosa de NaHCO₃, y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 28C

25

(1S,2S)-2-(4-Bromofenil)ciclopropanocarbaldehído

Se añadió DMSO (3 equivalentes) gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo en diclorometano anhidro bajo N₂ a -78 °C. Una solución del alcohol del Ejemplo 28B ((1S,2S)-[2-(4-bromofenil)ciclopropil]metanol) en diclorometano se

30 añadió a continuación gota a gota a -78 °C. La agitación a esta temperatura continuó durante 30 minutos, a continuación se añadió trietilamina (4 equivalentes) y se retiró el baño de hielo seco. Tras agitar durante 1 hora, la mezcla se trató con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con éter. La combinación de extractos orgánicos se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante elución a través de un lecho de gel de sílice con hexano para proporcionar el compuesto del título.

35

Ejemplo 28D1-Bromo-4-[(1S,2R)-2-vinilciclopropil]benceno

40 Una solución del aldehído del Ejemplo 28C [(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarbaldehído] y yoduro de metiltrifenilfosfonio [CAS 2065-66-9] en diclorometano anhidro se agitó a 0 °C bajo N₂. Se añadió t-butoxido de potasio a esta mezcla enfriada. Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con diclorometano y la combinación de extractos orgánicos se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con gel de sílice con hexanos para obtener el compuesto del título.

45

Ejemplo 28E2-[(1R,2S)-2-(4-Bromofenil)cicloprop-1-il]etanol

50 A una solución del alqueno del Ejemplo 28D (1-bromo-4-[(1S,2R)-2-vinilciclopropil]benceno) en THF anhidro (50 ml) bajo N₂ se añadió borano-THF a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30 %), se retiró el baño de hielo, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación continua durante 10 minutos. La reacción se inactivó con una

55 solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con éter. La combinación de extractos orgánicos se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice con hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título.

60

Ejemplo 28F4'-[(1S,2R)-2-(2-Hidroxietil)cicloprop-1-il]bifenil-4-carbonitrilo

Una solución del producto del Ejemplo 28E (2-[(1R,2S)-2-(4-bromofenil)cicloprop-1-il]etanol), ácido 4-cianofenilborónico [CAS 126747-14-6] (2 equivalentes), Pd(PPh₃)₂Cl₂ y Cs₂CO₃ en isopropanol bajo N₂ se agitó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y a continuación con salmuera. A continuación la capa orgánica se secó

65

(MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 28G

5

2-[(1R,2S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-etil éster del ácido metanosulfónico

10

A una solución del producto del Ejemplo 28F (4'-[(1S,2R)-2-(2-hidroxi)etil]cicloprop-1-il]bifenil-4-carbonitrilo) y cloruro de metanosulfonilo (1,2 equivalentes) en diclorometano bajo N₂ se añadió trietilamina (1,4 equivalentes) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación la mezcla se trató con H₂O. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título.

15

Ejemplo 28H

4'-((1S,2R)-2-(2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

20

25

A una solución del mesilato del Ejemplo 28G (2-[(1R,2S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-etil éster del ácido metanosulfónico) y carbonato de potasio en DMF se añadió bromhidrato de (R)-2-metilpirrolidina [CAS 117607-13-3]. La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH/EtOAc/CH₂Cl₂ 7,5/20/70 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, base libre): δ 0,88-1,0 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,4-2,4 (m, 11 H), 2,9 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 1H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,66 (c, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 331,2 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₃H₂₆N₂ C₄H₆O₆ 1,25 H₂O (sal del ácido L-tartárico): C, 64,46; H, 6,91; N, 5,57. Encontrado: C, 64,46; H, 6,91; N, 5,57.

30

Ejemplo 29

4'-((1R,2S)-2-(2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil)ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

Ejemplo 29A

35

3-(4-Bromofenil)-N-metoxi-N-metilacrilamida

40

45

50

Una solución de cloruro de oxalilo en diclorometano (2 M, 100 ml, 200 mmol) se añadió gota a gota una solución agitada de ácido trans-4-bromocinámico [CAS 1200-07-3] (25,0 g, 110 mmol) y DMF (0,5 ml) en diclorometano (300 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno seco. La línea de nitrógeno y el baño de enfriamiento se retiraron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de gases. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se redisolvió en diclorometano (200 ml). La solución resultante se añadió gota a gota a una solución agitada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (21,5 g, 220 mmol) y trietilamina (61,4 ml, 440 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C. Tras completar la adición, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material insoluble se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, solución acuosa de hidróxido sódico 3 N, y salmuera. La solución de acetato de etilo a continuación se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 65:35) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,31 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 7,02 (d, J = 15 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9 Hz, 1H), MS (DCI-NH₃) m/z 270 (M+H)⁺, m/z 287 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 29B

55

N-Metoxi-N-metil-amida del ácido 2-(4-bromo-fenil)-trans-ciclopropanocarboxílico (racémico)

60

65

Una solución en agitación de yoduro de trimetilsulfoxonio (26,78 g, 119 mmol) en DMSO (100 ml) a 0 °C se trató con hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %, 4,57 g, 114 mmol) en pequeñas porciones. Tras completar la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Una solución del compuesto intermedio de alqueno del Ejemplo 29A (26,85 g, 99 mmol) en DMSO (100 ml) se añadió gota a gota a la mezcla, y la agitación continuó durante la noche. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con dietil éter (4 x 100 ml). La combinación de extractos se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 70:30) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,23-1,31 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,42-2,50 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 284 (M+H)⁺, m/z 301 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 29CÁcido 2-(4-bromo-fenil)-trans-ciclopropanocarboxílico (racémico)

5 Una solución del producto del Ejemplo 29B (24,3 g, 86 mmol) y t-butóxido de potasio (80,8 g, 684 mmol) en dietil éter (900 ml) y agua (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres días. A continuación, la mezcla se acidificó lentamente mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. La capa etérea se lavó con salmuera y la capa acuosa ácida se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 ml). La capa etérea y los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,33-1,42 (m, 1H), 1,63-1,71 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9 Hz, 2H), 11,08 (s a, 1H), MS (DCI-NH₃) m/z 258 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 29D

15 [(1R,2R)-2-(4-Bromofenil)-ciclopropil]-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-azatriciclo[5,2,1,0^{1.5}]dec-4-il)}metanona y

20 [(1S,2S)-2-(4-Bromofenil)-ciclopropil]-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-azatriciclo[5,2,1,0^{1.5}]dec-4-il)}metanona

25 Una solución en agitación del compuesto intermedio racémico de trans-ciclopropilo del Ejemplo 29C (20,5 g, 85 mmol) en DMF (100 ml) se trató con 1,1'-carbonildimidazol (15,2 g, 94 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno seco. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora y a continuación se añadió (1S)-(-)-2,10-alcanforsultama ([CAS 94594-90-8], número de catálogo Aldrich 29.835-2) (25,82 g, 120 mmol) y DBU (12,7 ml, 85 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 6 horas y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. A continuación la mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa de ácido cítrico 2 N. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y a continuación con salmuera. La solución de acetato de etilo a continuación se secó (MgSO₄), y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/diclorometano/isopropanol 90:5:5). El secado a alto vacío suministró una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron mediante elución a través de una columna quiral (Chiralcel OJ @, hexano/etanol 90:10). El primer diastereómero en eluir (tiempo de retención: 11,8 minutos) se analizó mediante cristalografía de rayos X y se identificó que tenía la configuración absoluta S,S en los átomos de ciclopropilo. El diastereómero que eluyó más tarde (tiempo de retención: 19 minutos recibió la asignación R,R como configuración absoluta de los átomos de ciclopropilo.

35 Diastereómero que eluyó primero (S,S-ciclopropilo), [(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-azatriciclo[5.2.1.0^{1.5}]dec-4-il)}metanona: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,97 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,30-1,47 (m, 3H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,83-1,99 (m, 3H), 2,01-2,19 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,42-3,56 (m, 2H), 3,86-3,92 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 455 (M+NH₄)⁺.

40 Diastereómero que eluyó después (R,R-ciclopropilo), [(1R,2R)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-azatriciclo[5.2.1.0^{1.5}]dec-4-il)}metanona: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,98 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,29-1,47 (m, 3H), 1,173-1,83 (m, 1H), 1,83-2,00 (m, 3H), 2,00-2,18 (m, 2H), 2,46-2,59 (m, 2H), 3,39-3,56 (m, 2H), 3,86-4,96 (m, 1H), 7,09 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 455 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 29E(1R,2R)-2-(4-Bromofenil)ciclopropanocarbaldehído

50 Una solución del diastereómero que eluyó después, el diastereómero R,R ([(1R,2R)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-azatriciclo[5.2.1.0^{1.5}]dec-4-il)}metanona) descrito en el Ejemplo 29D (5,2 g, 11,86 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno seco a -78 °C. Una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano (26,1 ml, 26,1 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla. Tras completar la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas. A continuación se añadió metanol (27 ml) gota a gota a -78 °C. A continuación, el baño de hielo se sustituyó por un baño de hielo y agua, y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para inactivar la mezcla. Transcurridos 10 minutos, el material insoluble se eliminó por filtración y la capa orgánica se aisló, se secó (MgSO₄), y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro que se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 9:1). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,57 (m, 1H), 1,70-1,78 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 6,99 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 9 Hz, 2H), 9,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H), MS (DCI-NH₃) m/z 225 (M+H)⁺, m/z 242 (M+NH₄)⁺.

65

Ejemplo 29F1-Bromo-4-[(1R,2S)-2-vinil-cicloprop-1-il]benceno

5 El compuesto intermedio de aldehído procedente del Ejemplo 29E (2,35 g, 10,44 mmol) se convirtió en el alqueno siguiendo los métodos detallados en el Ejemplo 26E, seguido por cromatografía (100 % hexano) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,07-1,19 (m, 2H), 1,60-1,71 (m, 1H), 1,83-1,91 (m, 1H), 4,91-4,97 (m, 1H), 5,05-5,14 (m, 1H), 5,45-5,59 (m, 1H), 6,93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 241 (M+NH₄)⁺.

10

Ejemplo 29G2-[(1S,2R)-2-(4-Bromofenil)cicloprop-1-il]etanol

15 El compuesto intermedio de aldehído procedente del Ejemplo 29F (1,64 g, 7,35 mmol) se convirtió en el alcohol por el método del Ejemplo 26F, seguido por cromatografía (hexano/alcohol etílico 7:3) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,96-0,79 (m, 2H), 1,00-1,14 (m, 1H), 1,54-1,76 (m, 3H), 4,91-4,97 (m, 1H), 3,76 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 258 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 29H4'-[(1R,2S)-2-(2-Hidroxietil)cicloprop-1-il]bifenil-4-carbonitrilo

25 El compuesto intermedio de bromofenilo procedente del Ejemplo 29G (0,83 g, 3,44 mmol) se convirtió en el compuesto intermedio por el método del Ejemplo 26G, pero con un tiempo de reacción total de 45 minutos, seguido por cromatografía (hexano/alcohol etílico 7:3) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87-0,95 (m, 1H), 0,97-1,04 (m, 1H), 1,11-1,24 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 3H), 3,79 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,67 (c, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 281 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 29I2-[(1S,2R)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-etil éster del ácido metanosulfónico

35 El compuesto intermedio de alcohol procedente del Ejemplo 29H (0,31 g, 1,18 mmol) se convirtió en el compuesto intermedio de mesilato por el método del Ejemplo 26H para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,89-0,96 (m, 1H), 1,00-1,08 (m, 1H), 1,13-1,24 (m, 1H), 1,76-1,93 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 4,35 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,68 (c, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 359 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 29J

40

4'-((1R,2S)-2-{2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

45 El compuesto intermedio de mesilato procedente del Ejemplo 29I (0,37 g, 1,08 mmol) se convirtió en el producto final por el método del Ejemplo 26I. El compuesto del título se obtuvo después de realizar una cromatografía en columna (95:5:diclorometano trazo/metanol/hidróxido de amonio). El compuesto del título se disolvió en metanol. A esta solución en agitación se añadió una solución de un equivalente de ácido L-tartárico en metanol. Después de agitar durante 15 minutos, la solución se concentró hasta la mitad de su volumen y se trató con etil éter para inducir la cristalización del compuesto del título en forma de la sal de monoácido L-tartárico. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, sal de ácido L tartárico): δ 0,93-1,10 (m, 2H), 1,13-1,24 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,71-1,85 (m, 2H), 1,85-1,99 (m, 2H), 2,02-2,15 (m, 2H), 2,25-2,49 (m, 1H), 3,06-3,19 (m, 2H), 3,41-3,56 (m, 2H), 3,59-3,72 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,77 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 331 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 304'-((1S,2R)-2-{2-[(2R)-2-Metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitriloEjemplo 30A(1S,2S)-2-(4-Bromofenil)ciclopropanocarbaldéhid

60

Una solución del diastereómero que eluyó antes, el diastereómero S,S ((1S,2D)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)-{(1S,5R,7R)-(10,10-dimetil-3,3-dioxo-3λ⁶-tia-4-azatriciclo[5.2.1.0¹⁻⁵]dec-4-il)}met anona) descrito en el Ejemplo 29D en diclorometano se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno seco a -78 °C. Una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio de diclorometano se añadió gota a gota a la mezcla. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 horas. A continuación se añadió metanol gota a gota a -78 °C. A continuación, el baño de hielo se substituyó por un baño de hielo y agua, y se añadió una solución acuosa saturada de

65

cloruro de amonio para inactivar la mezcla. Transcurridos 10 minutos, el material insoluble se eliminó mediante filtración y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 9:1). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 30B
1-Bromo-4-[(1S,2R)-2-vinil-cicloprop-1-il]benceno
 10 El producto del Ejemplo 30A se sometió a las condiciones detalladas en el Ejemplo 26E, seguido por cromatografía (100 % hexano) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 30C
 15 2-[(1R,2S)-2-(4-Bromofenil)cicloprop-1-il]etanol
 el producto del Ejemplo 30B se sometió a las condiciones detalladas en el Ejemplo 26F, seguido por cromatografía (hexano/alcohol etílico 7:3) para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo 30D
4'-[(1S,2R)-2-(2-Hidroxietil)cicloprop-1-il]bifenil-4-carbonitrilo
 25 el producto del Ejemplo 30C se sometió a las condiciones detalladas en el Ejemplo 26G, seguido por cromatografía (hexano/alcohol etílico 7:3) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 30E
 30 2-[(1R,2S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-etil éster del ácido metanosulfónico
 El producto del Ejemplo 30D se sometió a las condiciones detalladas en el Ejemplo 26H para proporcionar el compuesto del título.

35 Ejemplo 30F
4'-((1S,2R)-2-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo
 El producto del Ejemplo 30E (2-[(1R,2S)-2-(4'-ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-etil éster del ácido metanosulfónico), 0,40 g, 1,17 mmol) se convirtió adicionalmente en el
 40 4'-((1S,2R)-2-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 29J. La cromatografía en columna (96:4:trazas de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) proporcionó el compuesto del título. El compuesto del título se disolvió en etil éter y se burbujeó HCl anhidro gaseoso en la solución para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto del título, que se cristalizó en metanol/etil éter.
 45 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD, sal de clorhidrato): δ 0,95-1,12 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,66-1,81 (m, 1H), 1,81-1,93 (m, 3H), 2,00-2,17 (m, 2H), 2,27-2,41 (m, 1H), 3,07-3,26 (m, 2H), 3,43-3,56 (m, 2H), 3,64-3,75 (m, 1H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,77 (s, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 331 (M+H)⁺.

Ejemplo 31
 50 4'-[(trans)-2-(2-pirrolidin-1-iletil)ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

Ejemplo 31A
terc-Butil(but-3-iniloxi)dimetilsilano
 55 Una solución en agitación a 0 °C de alcohol homopropargílico (10 g, 0,14 moles) y cloruro de terc-butildimetilsililo (21,5 g, 0,14 moles) en diclorometano (50 ml) se trató con trietilamina (22,8 ml, 0,168 moles). La mezcla se agitó a continuación durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua y la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía
 60 (hexanos/acetato de etilo 95:5) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,08 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,96 (t, J = 3 Hz, 1H), 2,41 (dt, J = 6 Hz, J = 3 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 6 Hz, 2H).

Ejemplo 31BTerc-butil-dimetil-(4-tributilestananil-but-3-eniloxi)-silano

5 Una solución del Ejemplo 31A (1,08 g, 5,87 mmol), hidruro de tri-(n-butil)estaño (1,43 ml, 5,31 mmol), y AIBN (cat.) en benceno (10 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (>95 % de isómero E). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,05 (s, 6H), 0,80-0,98 (m, 15H), 0,90 (s, 9H), 1,23-1,38 (m, 6H), 1,42-1,53 (m, 6H), 2,34-2,40 (m, 2H), 3,66 (d, J = 6 Hz, 2H), 5,94-5,98 (m, 2H).

10

Ejemplo 31C4'-[4-(Terc-butil-dimetil-silaniloxi)-but-1-enil]-bifenil-4-carbonitrilo

15 Una solución del Ejemplo 31B (4,95 g, 10,4 mmol), triflato de 4'-cianobifenilo (3,1 g, 9,48 mmol, preparada a partir de 4'-hidroxibifenil-4-carbonitrilo por métodos convencionales), y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,332 g, 0,47 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 97,5:2,5) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,07 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 2,46 (c, J = 6 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 6 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 16 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,65-7,74 (m, 4H), MS (DCI-NH₃) m/z 364 (M+H)⁺. m/z 359 (M+NH₄)⁺.

20

Ejemplo 31D

25

Trans-4'-(2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)etil]ciclopropil)-bifenil-4-carbonitrilo (racémico)

La reacción de ciclopropanación se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters 1998, 39, 8621-8624. Una solución en agitación de dietil cinc (1 M en hexano, 4,1 ml, 4,1 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió a 0 °C. Una solución de ácido trifluoroacético (0,32 ml, 4,1 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota a la mezcla fría. La agitación a 0 °C continuó durante 20 minutos, y a continuación una solución de diyodometano (0,4 ml, 4,9 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota a la mezcla fría. Transcurridos 20 minutos, se añadió a la mezcla una solución del Ejemplo 31C (0,6 g, 1,65 mmol) en diclorometano (5 ml) y se retiró el baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con una solución acuosa de HCl 0,1 N y se extrajo con hexano. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (hexano/acetato de etilo 97:3) para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,04 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,84-0,97 (m, 2H), 0,89 (s, 3H), 1,56-1,75 (m, 3H), 3,74 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 378 (M+H)⁺. m/z 359 (M+NH₄)⁺.

30

Ejemplo 31E

40

Trans-4'-(2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]ciclopropil)-bifenil-4-carbonitrilo (racémico)

Una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (3,1 ml, 3,1 mmol) se añadió a una solución agitada a temperatura ambiente del Ejemplo 31 D (0,585 g, 1,55 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/acetato de etilo 65:35) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87-0,97 (m, 1H), 0,97-1,05 (m, 1H), 1,12-1,21 (m, 1H), 1,64-1,79 (m, 2H), 3,76-3,84 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,68 (c, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 281 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 31 F

55

trans-2-[2-(4'-Ciano-bifenil-4-il)-ciclopropil]-etil éster del ácido metanosulfónico (racémico)

Se añadió trietilamina (0,18 ml, 1,29 mmol) a una solución agitada a temperatura ambiente del Ejemplo 31 E (0,24 g, 0,91 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,092 ml, 1,19 mmol) en diclorometano (10 ml). Tras agitar durante 30 minutos, la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89-0,96 (m, 1H), 1,01-1,08 (m, 1H), 1,13-1,23 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 4,35 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,68 (c, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 359 (M+NH₄)⁺.

60

Ejemplo 31G4'-[(trans)-2-(2-Pirrolidin-1-ilet)il]ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo

5 Una solución del Ejemplo 31F (0,054 g, 0.158 mmol) en pirrolidina (5 ml) se agitó a temperatura de reflujo durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/metanol 95:5) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84-0,91 (m, 1H), 0,92-1,0 (m, 1H), 1,05-1,16 (m, 1H), 1,5-1,9 (m, 8H), 2,48-2,75 (m, 5H), 7,14 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,65 (c, J = 9 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 32N-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]-5-(trifluorometil)teno[3,2-b]piridina-6-carboxamida15 Ejemplo 32A4-((1S,2S)-2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)anilina

20 Una solución del producto del Ejemplo 1D (1,72 g, 5,85 mmol), bis(trimetilsilil)amida de litio (1,51 g, 8,78 mmol), Pd₂(dba)₃ (268 mg, 0,29 mmol) y tri-*t*-butilfosfina (1,42 g, 10 % en hexano, 0,702 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) se calentó a 120 °C en un tubo sellado durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con HCl (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O y salmuera, y se secaron con sulfato de magnesio. Tras la filtración, la capa orgánica se concentró a presión reducida y el aceite resultante se purificó con gel de sílice con metanol de 1 % a 3 % (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,70-0,76 (m, 1H), 0,82-0,88 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,03-1,11 (m, 1H), 1,35-1,48 (m, 1H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,69-1,87 (m, 3H), 1,92-2,04 (m, 1H), 2,27 (dd, J = 12 Hz, J = 9 Hz, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 12 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 6,64 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCL-NH₃) m/z 231 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 32BN[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]-5-(trifluorometil)teno[3,2-b]piridina-6-carboxamida

35 Una solución del producto del Ejemplo 32A (50 mg, 0,22 mmol), ácido 5-(trifluorometil)teno[3,2-b]piridina-6-carboxílico (110 mg, 0,44 mmol), y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (55 mg, 0,28 mmol) en DCM (10 ml) se trató con trietilamina (0,061 ml, 0,44 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con gel de sílice con metanol de 1 % a 3 % (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,86-1,92 (m, 1H), 0,99-1,05 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,20-1,29 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 3H), 1,94-2,08 (m, 2H), 2,32-2,51 (m, 2H), 3,17 (dd, J = 12 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3,26-3,30 (m, 1H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 6 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 460 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 3345 N-(4-[(1S,2S)-2-(((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil)isonicotinamida

Una solución del producto del Ejemplo 32A (50 mg, 0,22 mmol); clorhidrato de cloruro de nicotililo (62 mg, 0,31 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,04 mmol) en DCM (10 ml) se trató con trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con gel de sílice con metanol de 1 % a 3 % (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,04-1,10 (m, 1H), 1,16-1,23 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,37-1,42 (m, 1H), 1,66-1,77 (m, 1H), 2,01-2,08 (m, 3H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 6 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 6 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3,61-3,70 (m, 1H), 7,16 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 6 Hz, 2H), 8,73 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 336 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 342-[4-((1S,2S)-2-(((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona60 Ejemplo 34A(E)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol

65 A una solución de (E)-3-(4-bromofenil)acrilato de etilo (25 g, 96 mmol) en DCM (300 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y enfriada a -78 °C se añadió gota a gota DIBAL-H (240 ml, 1 M en DCM, 240 mmol) en aproximadamente 20 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. Después, se retiró el baño de hielo seco. La reacción se diluyó con DCM

(500 ml), se inactivó con HCl (1 N), y se repartió. La combinación de fases orgánicas se lavó con H₂O, se secó y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 6,37 (dt, J = 16,5 Hz, J = 6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 15 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 214 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 34B2-butil-1,3,6,2-dioxazaborocano

10 A una solución de 2,2'-azanodiildietanol (26,12 g, 246 mmol) en DCM (250 ml) y éter (500 ml) se añadió ácido n-butilborónico (25,4 g, 242 mmol) y tamices moleculares (3A, malla 4-6, 65 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido de color blanco resultante se recrystalizó en DCM/éter para proporcionar cristales de color blanco como el producto del título. RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,47 (t, J = 9 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,20-1,37 (m, 4H), 2,82 (a, 2H), 3,24 (a, 2H), 3,95 (a, 15 4H), 4,27 (a, 1H), MS (DCI-NH₃) m/z 172 (M+H)⁺.

Ejemplo 34C(4R,5R)-2-butil-N4,N4,N5,N5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxamida

20 Una solución del producto del Ejemplo 34B (31,3 g, 183 mmol) y (2R,3R)-2,3-dihidroxi-N1,N1,N4,N4-tetrametilsuccinamida (31 g, 149 mmol) en DCM (600 ml) se trató con salmuera (120 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (700 ml), se secaron con MgSO₄, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto del título. RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,83-0,90 (m, 6H), 1,26-1,42 (m, 5H), 2,98 (s, 6H), 3,20 (s, 6H). MS (DCI-NH₃) m/z 205 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 34D(1S,2S)-[2-(4-Bromofenil)ciclopropil]metanol

30 Una solución de DME (24,39 ml, 235 mmol) en DCM (700 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió a -10 °C, y dietilcinc (235 ml, 1 M en hexano, 235 mmol) se añadió durante 5-10 minutos seguido por diyodometano (37,9 ml, 469 mmol). El producto del Ejemplo 34C (33,0 g, 122 mmol) en 100 ml DCM se añadió en 5-10 minutos. La temperatura se mantuvo de -5° a -10° C durante las adiciones. El producto del Ejemplo 34A, 35 (E)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-ol (20 g, 94 mmol) en DCM (150 ml) se añadió gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (300 ml). HCl (1 N, 480 ml) y se diluyó con éter (900 ml). Se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con más cantidad de éter. Las capas orgánicas se combinaron y se trataron con NaOH (, 880 ml). A esta solución se añadió H₂O₂ (30 %, 40 136 ml) gota a gota mientras la reacción se enfriaba con un baño de hielo. La solución se agitó durante 5-10 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl (1 N), solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃, solución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera, se secó y concentró. El residuo se sometió a cromatografía con gel de sílice con EtOAc/hexano 5-15 % para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92-1,0 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 1H), 3,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H). MS 45 (DCI-NH₃) m/z 228 (M+H)⁺. (ee 94 %).

Ejemplo 34E(1S,2S)-2-(4-Bromofenil)ciclopropanocarbaldehído

50 A una solución de cloruro de oxalilo (17,50 ml, 2 M en DCM, 35,0 mmol) en DCM (150 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y enfriada a -78 °C se añadió gota a gota DMSO (4,97 ml, 70,0 mmol), seguido por la adición gota a gota de una solución del producto del Ejemplo 34D, ((1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)metanol (5,3 g, 23,34 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla se agitó 30 minutos a -78 °C. A continuación la mezcla se trató con trietilamina (13,01 ml, 93 mmol), y a continuación la temperatura de reacción aumentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió 55 entre DCM (400 ml) y H₂O (400 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (m, 1H), 1,65 (dt, J = 9 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 6,98 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 9 Hz, 2H), 9,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H), MS 60 (DCI-NH₃) m/z 226 (M+H)⁺.

Ejemplo 34F1-[[1S,2S)-2-(4-Bromofenil)ciclopropil]metil]-(2S)-2-metilpirrolidina

65 Una solución del producto del Ejemplo 34E, (1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarbaldehído (5,7 g, 25,3 mmol) en DCM (20 ml) y MeOH (300 ml) se trató con tartrato de (S)-2-metilpirrolidina (8,94 g, 38,0 mmol) a temperatura

ambiente, y la mezcla se agitó durante 5-10 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una solución de NaCNBH₃ (2,51 g, 38,0 mmol) en MeOH (50 ml). Tras la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se trató con NaOH (1 N) hasta basicidad, se extrajo con DCM tres veces (500 ml x 3), se secó y se concentró a presión reducida. El producto bruto se llevó a una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol de 1 % al 3 % metanol (que contenía NH₄OH concentrado al 10 %) en diclorometano para proporcionar el producto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,87-0,92 (m, 1H), 0,97-1,02 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,22 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,73-1,81 (m, 3H), 2,0 (m, 2H), 2,36 (c, J = 6 Hz, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 7,00 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 6 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 34G

2-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-Metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 34F, 1-[[1(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]metil]-(2S)-2-metilpirrolidina (100 mg, 0,340 mmol), piridazin-3(2H)-ona (52,3 mg, 0,544 mmol), N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,088 ml, 0,816 mmol) y yoduro de cobre(I) (78 mg, 0,408 mmol) en piridina (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno en un vial precintado se calentó en un baño de aceite a 135 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con DCM (10 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con DCM. El filtrado se lavó sucesivamente con H₂O. NH₄OH 28-30 % (10 ml x 2), y H₂O, se secó con MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con NH₄OH concentrado/MeOH/DCM (0,4/4/96) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,90-0,97 (m, 1 H), 1,03-1,09 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,23-1,33 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,82-2,05 (m, 3H), 2,26-2,42 (m, 2H), 3,16 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 7,07 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 6 Hz, J = 1,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 9 Hz, J = 3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 6 Hz, J = 1,5 Hz, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.

Ejemplo 34H

(2R,3R)-2,3-Dihidroxisuccinato de 2-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-ona

Una solución del producto del Ejemplo 34G (3,25 g, 10,5 mmol) en metanol (20 ml) se trató con ácido L-tartárico (1,577 g, 10,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se recristalizó en alcohol isopropílico/acetona para proporcionar el compuesto del título en forma de L-tartrato. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,12-1,19 (m, 1H), 1,23-1,30 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 3H), 2,28-2,39 (m, 1H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,64-3,75 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 7,08 (dd, J = 6 Hz, J = 2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,44-7,50 (m, 3H), 8,03 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺. Anal. Calc. para C₂₃H₂₉N₃O₇: C, 60,12; 6,36; N, 9,14. Encontrado: 60,07; 5,76; N, 8,82.

Ejemplo 35

2-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-ona

Ejemplo 35A

(R)-1-(((1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil)metil)-2-metilpirrolidina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34F sustituyendo el tartrato de (R)-2-metilpirrolidina por el tartrato de (S)-2-metilpirrolidina. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88-0,94 (m, 1H), 0,95-1,02 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,19-1,29 (m, 1H), 1,37-1,49 (m, 1H), 1,71-1,81 (m, 3H), 1,93-2,05 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,29 (c, J = 6 Hz, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 7,00 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 6 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 35B

2-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34G sustituyendo el producto del Ejemplo 35A por el producto del Ejemplo 34F, 1-[[1(1S,2S)-2-(4-bromofenil)ciclopropil]metil]-(2S)-2-metilpirrolidina. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,94-0,98 (m, 1H), 1,05-1,09 (m, 1H), 1,13 (d, J = 3 Hz, 3H), 1,30-1,36 (m, 1H), 1,4-1,48 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,84-1,88 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 6 Hz, J = 3 Hz, 1H), 2,31 (c, J = 6 Hz, 1H), 2,41-2,45 (m, 1H), 2,94-2,98 (q, J = 3 Hz, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 7,07 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 6 Hz, J = 3 Hz, 1H), 8,02-8,03 (m, 1H). MS (DCI-NH₃) m/z 310 (M+H)⁺.

Ejemplo 361-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-ilmetil)ciclopropil)fenil]piperidin-2-ona

5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34G sustituyendo piperidin-2-ona por piridazin-3(2H)-ona y sustituyendo el producto del Ejemplo 35A por el producto del Ejemplo 34F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,08-1,21 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,43-1,48 (m, 1H), 1,68 -1,78 (m, 1H), 1,92-1,96 (m, 3H), 2,01-2,08 (m, 3H), 2,23-2,35 (m, 1H), 2,50 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,03 (dd, J = 12 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 3H), 7,17 (d, J = 3 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 313 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 371-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-ilmetil)ciclopropil)fenil]azepan-2-ona

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 35B sustituyendo azepan-2-ona por piridazin-3(2H)-ona y sustituyendo el producto del Ejemplo 35A por el producto del Ejemplo 34F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,02-1,08 (m, 1H), 1,13-1,19 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,35-1,38 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,84 (amplio, 6H), 1,97-2,05 (m, 3H), 2,21-2,32 (m, 1H), 2,67-2,71 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 1H), 3,75-3,78 (m, 1H), 7,13 (d, J = 3 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 327 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 381-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirrolidin-2-ona

25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 35B sustituyendo pirrolidin-2-ona por piridazin-3(2H)-ona y sustituyendo el producto del Ejemplo 35A por el producto del Ejemplo 34F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,89-0,96 (m, 1H), 1,01-1,08 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,25-1,30 (m, 1H), 1,48-1,55 (m, 1H), 1,8-1,89 (m, 4H), 2,03-2,27 (m, 4H), 2,57 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,65-2,74 (m, 1H), 3,22 (c, J = 6 Hz, 1H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,89 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 299 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 391-[4-((1S,2S)-2-((2R)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]azetidín-2-ona

35 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 35B sustituyendo azetidín-2-ona por piridazin-3(2H)-ona y sustituyendo el producto del Ejemplo 35A por el producto del Ejemplo 34F. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98-1,04 (m, 1H), 1,08-1,15 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 3H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,75 (c, J = 6 Hz, 1H), 2,98-3,07 (m, 1H), 3,08 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,65 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 299 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 401-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]azetidín-2-ona

45 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34G sustituyendo azetidín-2-ona por piridazin-3(2H)-ona. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97-1,03 (m, 1H), 1,08-1,14 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 3H), 2,17-2,29 (m, 1H), 2,71 (c, J = 6 Hz, 1H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,08 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,66 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 285 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 411-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]azepan-2-ona

55 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34G sustituyendo azepan-2-ona por piridazin-3(2H)-ona. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98-1,05 (m, 1H), 1,09-1,16 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,36-1,39 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,83 (amplio, 6H), 1,94-2,0 (m, 3H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,61-2,71 (m, 2H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,75-3,78 (m, 1H), 7,13 (d, J = 3 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 327 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 421-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]piperidin-2-ona

5 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34G sustituyendo piperidin-2-ona por piridazin-3(2H)-ona. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97-1,03 (m, 1H), 1,08-1,15 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,31-1,38 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 3H), 2,14-2,24 (m, 3H), 2,49 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,81-2,90 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 2H), 7,17 (d, J = 3 Hz, 4H). MS (DCI-NH₃) m/z 313 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 431-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]pirrolidin-2-ona

15 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34G sustituyendo pirrolidin-2-ona por piridazin-3(2H)-ona. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,99-1,05 (m, 1 H), 1,10-1,16 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,35-1,40 (m, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 3H), 2,12-2,27 (m, 3H), 2,58 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,67-2,76 (m, 1H), 3,02 (c, J = 6 Hz, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,89 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 299 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 44N-[4-((1S,2S)-2-((2S)-2-metilpirrolidin-1-il)metil)ciclopropil]fenil]acetamida

25 El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 34G sustituyendo acetamida por piridazin-3(2H)-ona. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98-1,04 (m, 1 H), 1,09-1,16 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,29-1,40 (m, 1H), 1,61-1,74 (m, 1H), 1,94-2,06 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,77-2,84 (m, 1H), 3,04-3,14 (m, 1H), 3,21-3,27 (m, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,55-3,63 (m, 1H), 7,06 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI-NH₃) m/z 273 (M+H)⁺.

30

Determinación de la actividad biológica

35 Para determinar la eficacia de los compuestos representativos de la presente invención y los ligandos del receptor histamina-3 (ligandos del receptor H₃), se realizaron los siguientes ensayos de acuerdo con métodos anteriormente descritos (European Journal of Pharmacology. 188:219-227 (1990); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 275:598-604 (1995); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 276:1009-1015 (1996); y Biochemical Pharmacology. 22:3099-3108 (1973)).

40 En resumen, cortezas cerebrales de ratas Sprague-Dawley macho se homogeneizaron (1 g de tejido/10 ml de tampón) en Tris-HCl 50 mM / EDTA 5 mM que contenía cóctel inhibidor de proteasa (Calbiochem) usando un politrón configurado a 20.500 rpm. Los homogenados se centrifugaron durante 20 minutos a 40.000xg. El sobrenadante se decantó y se pesaron los aglomerados. El aglomerado se resuspendió mediante homogeneización en un polytron en 40 ml de Tris-HCl 50 mM / EDTA 5 mM con inhibidores de la proteasa y se centrifugó durante 20 minutos a 40.000xg. El aglomerado de membranas se resuspendió en 6,25 volúmenes (por gramo de peso húmedo de aglomerado) de Tris-HCl 50 mM / EDTA 5 mM con inhibidores de la proteasa y las alícuotas se congelaron de forma ultrarrápida en N₂ líquido y se almacenaron a -70 °C hasta su uso en los ensayos. Las membranas corticales de rata (12 mg peso húmedo/tubo) se incubaron con (³H)-N-a-metilhistamina (~0,6 nM) con o sin antagonistas del receptor H₃ en un volumen total de incubación de 0,5 ml de Tris-HCl 50 mM / EDTA 5 mM (pH 7,7). Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO para proporcionar una solución 20 mM, diluida en serie, que a continuación se añadió a las mezclas de incubación antes de iniciar el ensayo de incubación mediante la adición de las membranas. Se usó tioperamida (3 µM) para determinar la unión no específica. Las incubaciones de unión se realizaron durante 30 minutos a 25 °C y se finalizaron por adición de 2 ml de Tris-HCl 50 mM (pH 7,7) enfriado en hielo y filtración a través de placas Unifilter humedecidas con polietilenoimina al 0,3 % (Packard). Estos filtros se lavaron 4 veces más con 2 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo y se secaron durante 1 hora. La radioactividad se determinó usando técnicas de recuento por centelleo en medio líquido. Los resultados fueron analizados mediante la transformación de Hill y los valores de K_i se determinaron mediante la ecuación de Cheng-Prusoff.

60 Como alternativa al uso de membranas corticales de ratas como fuente de receptores histamina H₃, también son adecuadas membranas preparadas a partir de células que expresan receptores H₃. Para esto, se usó el receptor histamina H₃ de rata, clonado y expresado en células, y el posterior ensayo de competición se realizó de acuerdo con métodos anteriormente descritos (véase Esbenshade et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. vol. 313:165-175, 2005; Esbenshade et al., Biochemical Pharmacology vol. 68 (2004) 933-945; Krueger, et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. vol. 314:271-281, 2005.) Se prepararon membranas a partir de células C6 o HEK293 que expresaban el receptor histamina H₃ de rata mediante homogeneización en hielo en tampón TE (tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 que contenía EDTA 5 mM), benzamida 1 mM, 2 µg/ml de aprotinina, 1 µg/ml de leupeptina y 1 µg/ml de pepstatina. El homogenato se centrifugó a 40.000g durante 20 minutos a 4 °C. Esta etapa se

65

repetió, y el aglomerado resultante se resuspendió en tampón TE. Las alícuotas se congelaron a -70 °C hasta ser necesarias. El día del ensayo, las membranas se descongelaron y se diluyeron con tampón TE.

5 Las preparaciones de membrana se incubaron con [³H]-N- α -metilhistamina (0,5-1,0 nM) en presencia o ausencia de concentraciones crecientes de ligandos para ensayo de competición con el receptor H₃. Las incubaciones de unión se realizaron en un volumen final de 0,5 ml de tampón TE a 25 °C y se finalizaron a los 30 minutos. Se usó tioperamida (30 μ M) para definir la unión no específica. Todas las reacciones de unión se terminaron por filtración a vacío sobre placas Unifilter prehumedecidas con polietilenimina (0,3 %) (Perkin Elmer Life Sciences) o filtros Whatman GF/B seguido por tres lavados cortos con 2 ml de tampón TE enfriado con hielo. La radiomarca unida se determinó mediante recuento por centelleo en medio líquido. Para todos los ensayos de unión con competición del radioligando, los valores de CI₅₀ y de las pendientes de Hill se determinaron mediante transformación de Hill de los datos, y los valores de K_i se determinaron mediante la ecuación de Cheng-Prusoff.

15 En general, los compuestos representativos de la invención demostraron afinidades de enlace en los ensayos anteriores de aproximadamente 0,05 nM a aproximadamente 1000 nM. Los compuestos preferidos de la invención se unieron a los receptores histamina-3 con afinidades de unión de aproximadamente 0,05 nM a aproximadamente 250 nM. Los compuestos más preferidos de la invención se unieron a los receptores histamina-3 con afinidades de unión de aproximadamente 0,05 nM a aproximadamente 10 nM.

20 Además de la utilidad de los métodos in vitro para caracterizar la afinidad de unión a H₃ de los compuestos, existen modelos animales de enfermedades humanas disponibles que demuestran la utilidad de los compuestos de la invención para tratar la enfermedad humana (trastorno por hiperactividad) y trastornos de la atención relacionados en seres humanos es un ensayo inhibitorio de evitación en crías de rata SHR (una raza de crías de rata hipertensas de formas espontánea). Este modelo también se ha denominado alternativamente como modelo PAR (evitación de respuesta pasiva). La metodología y utilidad de esta prueba se ha descrito en la bibliografía, por ejemplo en Komater, V. A., et al. *Psychopharmacology* (Berlín, Alemania) (2003), 167(4), 363-372; en "Two novel and selective nonimidazole H₃ receptor antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization." Fox, G. B., et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2003), 305(3), 897-908; en Cowart, et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 38-55; en Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2005) 313, 176-190; en "Effects of histamina H₃ receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup." Fox, G. B., et al. *Behavioural Brain Research* (2002), 131(1,2), 151-161. Los compuestos representativos son activos en este modelo, donde los compuestos de la invención preferidos son activos en el modelo a dosis comprendidas en un intervalo de aproximadamente 0,001-3 mg/kg de peso corporal.

35 Los compuestos de la invención son ligandos del receptor histamina-3 que modulan la función del receptor histamina-3. Los compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o pueden ser antagonistas que bloquean la acción de los agonistas que activan el receptor.

45 Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos que la acompañan son meramente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones dentro del alcance de la invención, que está definida de manera exclusiva por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Diversos cambios y modificaciones en las realizaciones divulgadas serán obvios para los expertos en la técnica. Dichos cambios y modificaciones, incluyendo sin limitación los relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, compuestos intermedios, síntesis, formulaciones, o métodos, o cualquier combinación de dichos cambios y modificaciones de uso de la invención, se pueden realizar sin separarse del ámbito de la misma.

[1,2,4]triazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1,2,3]triazolilo y [1,2,4]triazolilo.

4. El compuesto de la reivindicación 2, donde R_{6a} es un anillo de heteroarilo no sustituido o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en pirimidinilo, piridinilo, y pirazolilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_2 es un enlace, R_{6b} es hidrógeno, L_3 es un enlace, y R_{6a} se selecciona entre un anillo heterocíclico de 4 a 12 miembros.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R_{6a} es un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en azepanilo, azetidino, aziridinilo, azocanilo, dihidropiridazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, dihidrotiazolilo, dihidropiridinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditianilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, [1,3]-dioxolanilo, azetidino-2-onilo, azepan-2-onilo, isoindolin-1,3-dionilo, (Z)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(4H)-onilo, piridazin-3(2H)-onilo, piridin-2(1H)-onilo, pirimidin-2(1H)-onilo, pirimidin-2,4(1H,3H)-dionilo, pirrolidin-2-onilo, benzo[d]tiazol-2(3H)-onilo, piridin-4(1H)-onilo, imidazolidin-2-onilo, 1H-imidazol-2(3H)-onilo, piperidin-2-onilo, tetrahidropirimidin-2(1H)-onilo, [1,2,4]tiadiazolonilo, [1,2,5]tiadiazolonilo, [1,3,4]tiadiazinonilo, [1,2,4]oxadiazolonilo, [1,2,5]oxadiazolonilo, [1,3,4]oxadiazin-onilo, y 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-onilo.

7. El compuesto de la reivindicación 5, donde R_{6a} es un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en azetidino-2-onilo, azepan-2-onilo, piridazin-3(2H)-onilo, pirrolidin-2-onilo, y piperidin-2-onilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_2 es un enlace, R_{6b} es hidrógeno, L_3 es un enlace, y R_{6a} se selecciona entre un anillo de heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde R_{6a} es un anillo heterocíclico no sustituido o sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, tieno[3,2-b]piridinilo, y pirrolopirimidinilo.

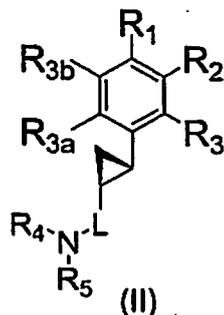
10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R_{6a} es benzotiazolilo o tieno[3,2-b]piridinilo no sustituido o sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_4 y R_5 cuando se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros representado por la fórmula (a).

12. El compuesto de la reivindicación 11, donde al menos un sustituyente representado por R_7 , R_8 , R_9 , y R_{10} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, fluoroalquilo, e hidroxialquilo o al menos un sustituyente representado por R_x o R_y es alquilo, flúor, hidroxilo, o hidroxialquilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, donde R_4 y R_5 se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo de (2R)-metilpirrolidina o un anillo de (2S)-metilpirrolidina.

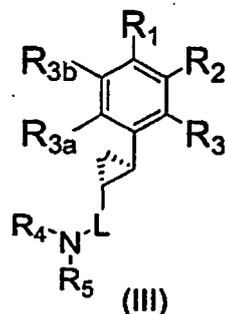
14. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula



donde L , R_1 , R_2 , R_3 , R_{3a} , R_{3b} , R_4 , y R_5 son tal como se define en la reivindicación 1.

15. El compuesto de la reivindicación 14, donde R_1 es $-L_2-R_{6a}-L_3-R_{6b}$, donde L_2 es un enlace, R_{6b} es hidrógeno, L_3 es un enlace, R_{6a} se selecciona entre un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, y R_4 y R_5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros representado por la fórmula (a).

16. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula



donde L, R₁, R₂, R₃, R_{3a}, R_{3b}, R₄, y R₅ son tal como se define en la reivindicación 1.

17. El compuesto de la reivindicación 16, donde R₁ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, donde L₂ es un enlace, R_{6b} es hidrógeno, L₃ es un enlace, R_{6a} se selecciona entre un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, y R₄ y R₅ tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo no aromático de 4 a 8 miembros representado por la fórmula (a).

18. El compuesto de la reivindicación 1, donde R₁ es -L₂-R_{6a}-L₃-R_{6b}, donde L₂ es un enlace, R_{6b} es hidrógeno, L₃ es un enlace, y R_{6a} es piridazin-3(2H)-onilo.

19. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

- 4'-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1S,2S)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1R,2R)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1R,2R)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1S,2S)-2-[[2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 5-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2-metoxi-5-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,6-dimetil-3-[4-((1S,2S)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridina;
 2-metoxi-5-[4-((1S,2S)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridina;
 5-[4-((1S,2S)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 5-[4-((1R,2R)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 5-[4-((1R,2R)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetoxi-5-[4-((1R,2R)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetoxi-5-[4-((1R,2R)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetoxi-5-[4-((1S,2S)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2,4-dimetoxi-5-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidina;
 2-[4-((1R,2R)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 2-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 2-metil-5-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-1,3-benzotiazol;
 1,3,5-trimetil-4-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-1H-pirazol;
 2,6-dimetil-3-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridina;
 N-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirimidin-5-amina;
 4'-((1R,2S)-2-[2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1S,2R)-2-[2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-[(trans)-2-(2-pirrolidin-1-ilet)il]ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 N-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-5-(trifluorometil)tieno[3,2-b]piridina-6-carboxamida;
 N-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]isonicotinamida;
 2-[4-((1S,2S)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piridazin-3(2H)-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piperidin-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]azepan-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirrolidin-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[[2(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]azetidín-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]azetidín-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]azepan-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]piperidin-2-ona;
 1-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]pirrolidin-2-ona;
 N-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]acetamida;
 N-[4-((1S,2S)-2-[[2(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil)fenil]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-((pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-{4-[(trans)-2-(2-pirrolidin-1-iletíl)ciclopropil]fenil}piridina;
 4'-((1S,2R)-2-[2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil]ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1S,2R)-2-{2-[(3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 4'-((1S,2R)-2-{2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]etil}ciclopropil)-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo;
 5 4'-[(1S,2R)-2-(2-azepan-1-iletíl)ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo; y
 4'-[(1S,2R)-2-(2-morfolin-4-iletíl)ciclopropil]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo.

20. un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en
 2-metoxi-5-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil]fenil]pirimidina;
 10 2-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-ona; y
 2-[4-((1S,2S)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-ona,
 o una de sus sales.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1
 15 que es 2-[4-((1S,2S)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]metil]ciclopropil]fenil]piridazin-3(2H)-ona o una de sus sales.

22. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una dolencia o trastorno en un mamífero que necesita dicho tratamiento, donde dicha afección o trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno de hiperactividad por déficit de atención (TDAH), déficits de atención, demencia, y enfermedades con déficits de memoria, aprendizaje, esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, déficits cognitivos y disfunción en trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, epilepsia, convulsiones, rinitis alérgica,
 25 y asma, cinetosis, mareos, enfermedad de Menière, trastornos vestibulares, vértigo, obesidad, diabetes, diabetes tipo II, síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dolor, incluyendo dolor neuropático, neuropatías, trastornos del sueño, narcolepsia, somnolencia patológica, síndrome de cambio de la zona horaria (jet lag), dependencia de sustancias, alteración del estado de ánimo, trastorno bipolar, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, y carcinoma medular de tiroides, melanoma, y síndrome
 30 de ovario poliquístico.