

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 605**

51 Int. Cl.:

C07D 409/10 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2005** **E 05789881 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015** **EP 1784400**

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

30 Prioridad:

23.08.2004 US 603628 P

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

24.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FINLEY, DON, RICHARD;
FINN, TERRY, PATRICK;
HIPSKIND, PHILIP, ARTHUR;
HORNBACK, WILLIAM, JOSEPH;
JESUDASON, CYNTHIA, DARSHINI y
TAKAKUWA, TAKAKO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 534 605 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes receptores de la histamina H3, preparación y usos terapéuticos

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de arilo heteroaromáticos y al uso de estos compuestos como composiciones farmacéuticas, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y a dichos compuestos de arilo heteroaromáticos para su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso.

El receptor de la histamina H3 tiene especificidad relativa por las neuronas e inhibe la liberación de numerosas monoaminas, incluyendo la histamina. El receptor de la histamina H3 es un autorreceptor y heterorreceptor presináptico ubicado en el sistema nervioso tanto central como periférico. El receptor de la histamina H3 regula la liberación de histamina y otros neurotransmisores tales como la serotonina y la acetilcolina. Estos son ejemplos de respuestas mediadas por el receptor de la histamina H3. Pruebas recientes sugieren que el receptor H3 muestra actividad intrínseca constitutiva, *in vitro* así como *in vivo* (es decir, es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Por lo tanto, cabría esperar que un antagonista o agonista inverso del receptor de la histamina H3 aumente la liberación de neurotransmisores regulados por el receptor H3 en el cerebro. Por el contrario, un agonista del receptor de la histamina H3 conduce a una inhibición de la biosíntesis de histamina y a una inhibición de la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores tales como la serotonina y la acetilcolina. Estos hallazgos sugieren que los agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor de la histamina H3 podrían ser mediadores importantes de la actividad neuronal, y de la actividad de otras células que pueden expresar este receptor. El agonismo inverso o antagonismo selectivo del receptor de la histamina H3 aumenta los niveles cerebrales de histamina y otras monoaminas, e inhibe actividades tales como el consumo de alimentos, minimizando al mismo tiempo las consecuencias periféricas inespecíficas. Mediante este mecanismo, los agonistas inversos o antagonistas de H3R inducen insomnio prolongado, mejora de la función cognitiva, reducción en la ingesta de alimentos y normalización de los reflejos vestibulares. Por consiguiente, el receptor de la histamina H3 es una diana importante para nuevos tratamientos de la enfermedad de Alzheimer, ajustes del humor y la atención, deficiencias cognitivas, obesidad, vértigos, esquizofrenia, epilepsia, trastornos del sueño, narcolepsia y cinetosis.

La histamina media su actividad mediante cuatro subtipos de receptores, H1R, H2R, H3R y un receptor recientemente identificado designado GPRv53 (Oda T., *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275 (47): 36781-6 (2000). Los nombres alternativos de este receptor son PORT3 o H4R. Aunque se han desarrollado ligandos relativamente selectivos para H1R, H2R y H3R, se han desarrollado pocos ligandos específicos capaces de distinguir H3R de H4R. H4R es un receptor ampliamente distribuido que se encuentra en niveles elevados en los leucocitos humanos. La activación o inhibición de este receptor podría provocar efectos secundarios no deseados al dirigirse al antagonismo del receptor H3R. La identificación del receptor H4R ha cambiado de manera fundamental la biología de la histamina y se ha tener en cuenta en el desarrollo de los antagonistas del receptor de la histamina H3.

Se han creado algunos antagonistas del receptor de la histamina H3 que se asemejan a la histamina en que poseen un anillo de imidazol generalmente sustituido en la posición 4(5) (Ganellin *et al.*, *Ars Pharmaceutica*, 1995, 36:3, 455-468). Una variedad de patentes y solicitudes de patente dirigidas a los antagonistas y agonistas que tienen dichas estructuras incluyen los documentos EP 197840, EP 494010, WO 97/29092, WO 96/38141 y WO 96/38142. Estos compuestos que contienen imidazol tienen la desventaja de una mala penetración en la barrera hematoencefálica, interacción con las proteínas del citocromo P-450 y toxicidades hepáticas y oculares. Recientemente, se han descrito otros ligandos de imidazol y no de imidazol del receptor de la histamina H3.

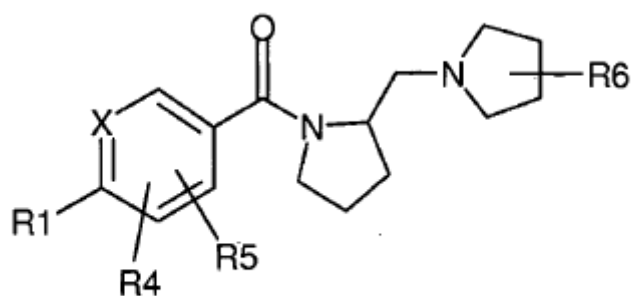
El documento WO 02/076925 desvela compuestos de arilalquilamina sustituidos que, según lo descrito, tienen actividad antagonista selectiva hacia el receptor de la histamina H3. El documento WO 03/064411 desvela amidas de azetidinas, pirrolidinas, piperidinas y azepanos sustituidos con aminoalquilo que se dice que muestran una afinidad de unión alta y selectiva hacia el receptor de la histamina H3, lo que indica actividad antagonista, agonista inversa o agonista hacia el receptor de la histamina H3.

Los compuestos de la presente invención difieren en estructura de los compuestos descritos en la técnica.

Sigue existiendo la necesidad de mejores tratamientos que usen agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que actúen como agonistas, agonistas inversos o antagonistas del receptor de la histamina H3 para modular la actividad del receptor H3 y tratar las enfermedades que se beneficiarían de la modulación del receptor H3. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica basándose en el hallazgo de una nueva clase de compuestos de arilo heteroaromáticos que tienen una alta afinidad, selectividad y potente actividad en el receptor de la histamina H3. La presente invención se diferencia de las estructuras particulares y de sus actividades.

Sumario de la invención

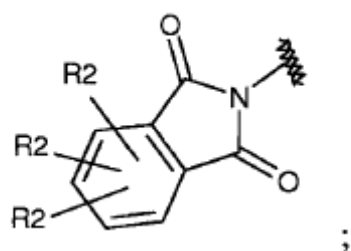
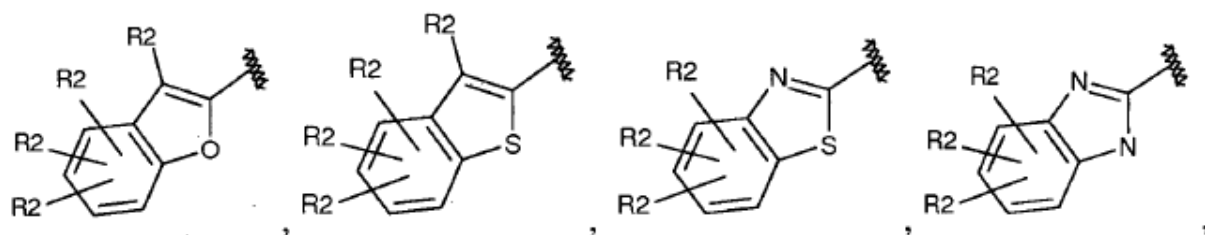
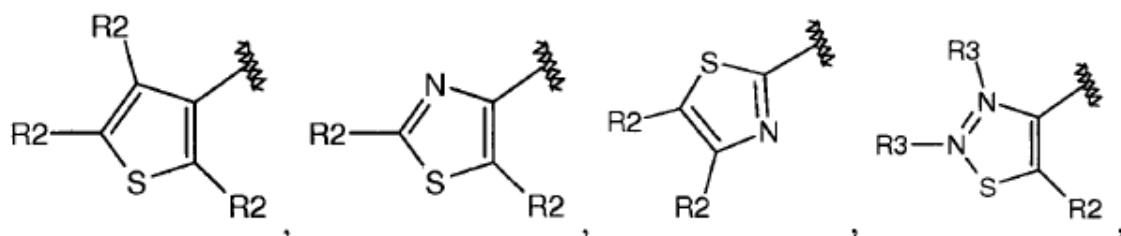
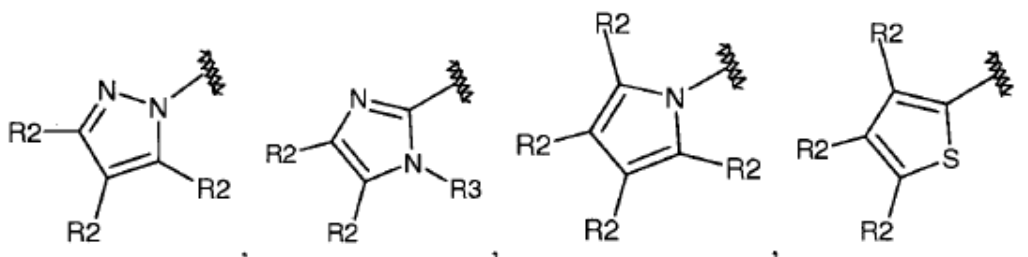
La presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I:



(I)

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

X es carbono (sustituido con hidrógeno o sustituido con R⁴ o R⁵) o nitrógeno;
R¹ se selecciona entre:



5

y

R^2 se selecciona entre -H, -Br, -Cl, -CH₃, -CN, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-pirrolidinilo, -C(O)N-azetidino, -C(O)N-piperidinilo, -OCH₃, -SCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂NH₂, -oxazolilo, -fenilo, -3-etoxifenilo, -4-clorofenilo, -4-piridinilo, -3-piridinilo, -N-isopropilacetamida, -N-isopropilbenzamida y -2-carbaldehído-O-metil-oxima;

R^3 es, independientemente, en cada aparición -H, -alquilo (C₁-C₇), -SO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁸ o -C(O)OR⁷; R^4 y R^5 son, independientemente, -H, -OH, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃) o -OR⁹, a condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R^4 y R^5 no están unidos a X;

R^6 es -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃), -NH₂, -NR⁷R⁸, -OH o -OR⁷;

R^7 y R^8 son, independientemente, -H, -fenilo, -alquilo (C₁-C₇); o

R^7 y R^8 se combinan con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros;

R^9 es -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃) o -OR⁷,

en la que, en cada aparición, -alquilo (C₁-C₃) y -alquilo (C₁-C₇) están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halógenos.

La presente invención proporciona compuestos que muestran una unión de afinidad selectiva y elevada por el receptor de la histamina H3 y, por tanto, los compuestos son útiles como antagonistas o agonistas inversos del receptor de la histamina H3. En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos que son útiles como antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de la histamina H3, pero que tienen poca o ninguna afinidad de unión con GPRv53. Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso. La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de la obesidad o de trastornos cognitivos. En otro aspecto más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden antagonistas o agonistas inversos del receptor de la histamina H3.

Descripción detallada de la invención

Los términos generales usados en la descripción de los compuestos, de las composiciones y de los usos descritos en el presente documento tienen sus significados habituales. A lo largo de la presente solicitud, los siguientes términos y expresiones tienen los significados indicados.

El término "GPRv53" significa un nuevo receptor de la histamina recientemente identificado según lo descrito en Oda, *et al.*, *supra*. Los nombres alternativos de este receptor son PORT3 o H4R. El término "H3R" significa el receptor de la histamina H3 que inhibe la liberación de numerosas monoaminas, incluyendo la histamina. El término "H1R" significa el subtipo del receptor de la histamina H1. El término "H2R" significa el subtipo del receptor de la histamina H2.

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

En las fórmulas del presente documento, los términos químicos generales tienen sus significados habituales, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, "alquilo (C₁-C₃)" son uno a tres átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo y similares, sustituidos opcionalmente con uno a tres halógenos, y "alquilo (C₁-C₄)" son uno a cuatro átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, butilo y similares, sustituidos opcionalmente con uno a tres halógenos, y "alquilo (C₁-C₇)" son uno a siete átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, y similares, sustituidos opcionalmente con uno a tres halógenos. Como se define en el presente documento, "alquilo" incluye formas ramificadas o isoméricas. "Cicloalquilo (C₃-C₅)" significa un anillo con tres a cinco átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

El término "HET" representa un anillo heterocíclico aromático estable que contiene cinco átomos, de los cuales de uno a cuatro son heteroátomos, que son iguales o diferentes, seleccionados entre N, O y S. El anillo heterocíclico de "HET" puede estar unido en cualquier punto que proporcione una estructura estable. Los anillos "HET" representativos incluyen furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, pirazol, pirrol, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno y triazol, y similares. Más adelante, se describen otros ejemplos específicos de heterociclos de cinco miembros, describiéndose con más detalle en los apartados de preparaciones y ejemplos.

La expresión "heterociclo benzocondensado" incluye anillos heterocíclicos benzocondensados opcionalmente sustituidos una a tres veces, independientemente en cada aparición, con R₂ como se define en el presente documento, o R₃ como se define en el presente documento, incluyendo los anillos heterocíclicos benzocondensados representativos benzoxazol, bencimidazol, benzofurano, benzotiofeno, benzotiazol, azaindol, indol y ftalimida, y similares. Más adelante, se describen otros ejemplos específicos de heterociclos benzocondensados, describiéndose con más detalle en los apartados de preparaciones y ejemplos.

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

La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, significa que los grupos en cuestión bien no están sustituidos o están sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión se sustituyen con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Además, cuando se usan las expresiones "independientemente", "son, independientemente", y "se seleccionan, independientemente, entre", se debería entender que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes.

El término "paciente" incluye seres humanos y animales tales como animales de compañía (perros y gatos, y similares) y animales de cría. Los animales de cría son animales que se crían para la producción de alimentos. Los rumiantes o animales "masticadores" tales como vacas, toros, novillas, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de animales de cría. Otros ejemplos de animales de cría incluyen cerdos y aves (aves de corral) tales como gallinas, patos, pavos y gansos. Otros ejemplos más de animales de cría incluyen peces, marisco y crustáceos criados en acuicultura. También se incluyen los animales exóticos usados en la producción de alimentos tales como caimanes, búfalos de agua y ratites (por ejemplo, emús, ñandús o avestruces. El paciente que se va a tratar es preferentemente un mamífero, en concreto, un ser humano.

Los términos "tratamiento" y "tratar", y la expresión "que trata", como se usan en el presente documento, incluyen sus significados aceptados en general, es decir, el cuidado de un paciente con el objetivo de prevenir, prohibir, restringir, aliviar, mejorar, ralentizar, detener, demorar o invertir la progresión o la gravedad de una enfermedad, un trastorno o una afección patológica, descrito en el presente documento, incluyendo el alivio o la atenuación de los síntomas o las complicaciones, o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección.

"Composición" significa una composición farmacéutica, y se pretende englobar un producto farmacéutico que comprende el o los principios activos, Fórmula I, y el o los ingredientes inertes que constituyen el vehículo. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

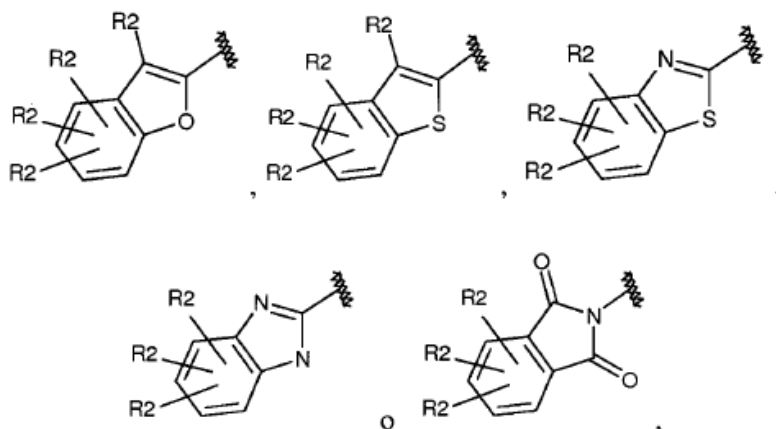
La expresión "forma de dosificación unitaria" significa unidades diferenciadas físicamente adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I como se ha descrito en detalle anteriormente. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, ciertos compuestos son particularmente interesantes y se prefieren. La siguiente lista expone varios grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada uno de los listados se puede combinar con otros listados para crear grupos adicionales de realizaciones preferidas.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, en la que X representa carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales indicados en el presente documento).

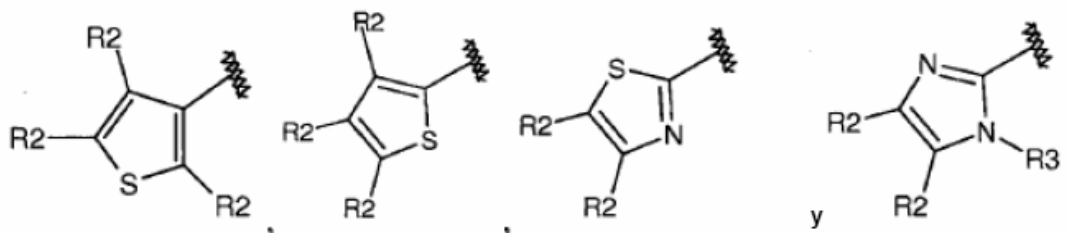
En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, en la que X representa nitrógeno.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R1 es, independientemente,



en las que el enlace dirigido hacia las líneas en zig-zag indica el punto de unión a la posición indicada por R1 en la Fórmula I.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: R1 se selecciona del grupo que consiste en:



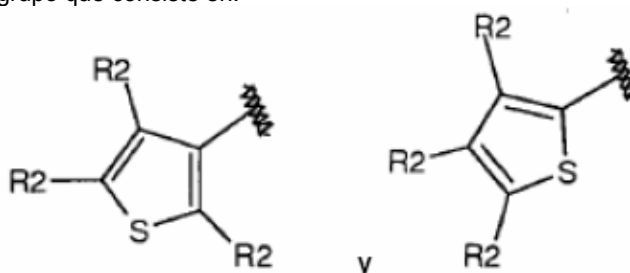
en las que el enlace dirigido hacia las líneas en zig-zag indica el punto de unión a la posición indicada por R1 en la Fórmula I.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R6 es -alquilo (C₁-C₃).

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R6 es -CH₃.

El siguiente listado expone varios grupos de realizaciones preferidas. Se entenderá que cada uno de los listados se puede combinar con otros listados para crear grupos adicionales de realizaciones preferidas. Por lo tanto, en realizaciones preferidas adicionales, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por las fórmulas de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, en las que:

1. X es carbono (sustituido con hidrógeno o el sustituyente opcional indicado en el presente documento).
2. X es nitrógeno.
3. R1 se selecciona del grupo que consiste en:



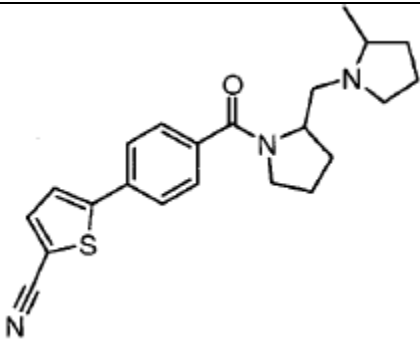
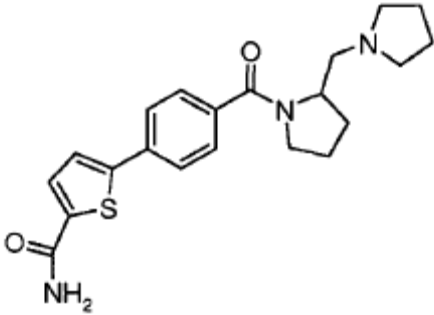
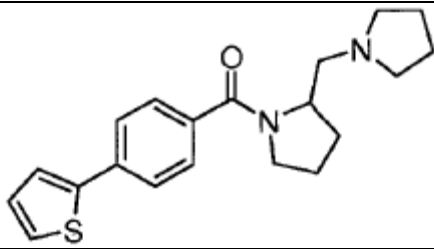
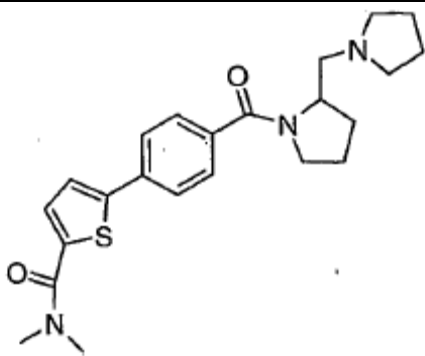
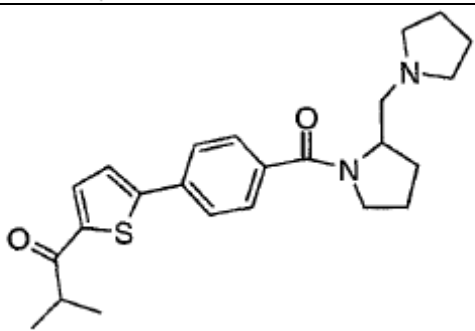
en las que el enlace dirigido hacia las líneas en zig-zag indica el punto de unión a la posición indicada por R1 en la Fórmula I.

4. R3 es -hidrógeno o -CH₃.
5. R4 es -hidrógeno y R5 es -hidrógeno o -halógeno.
6. R4 es -hidrógeno y R5 es -hidrógeno o -F.
7. R6 es hidrógeno o -alquilo (C₁-C₃).
8. R6 es hidrógeno o -CH₃.

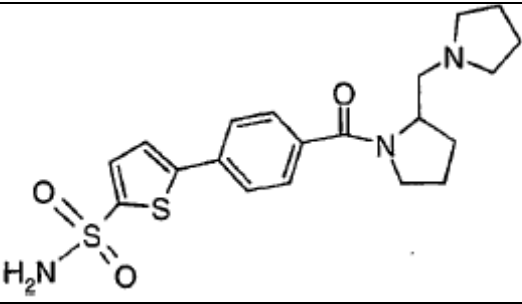
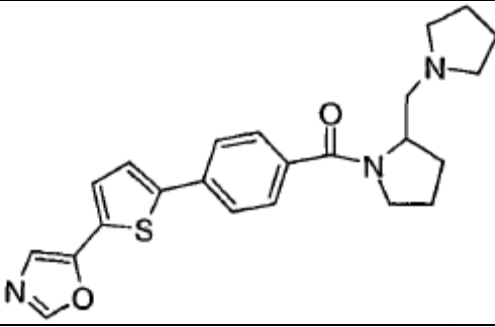
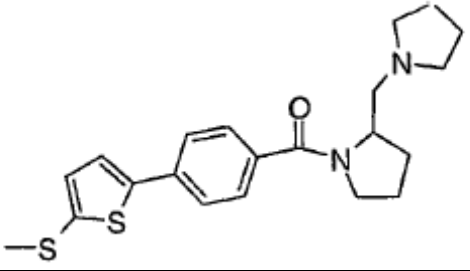
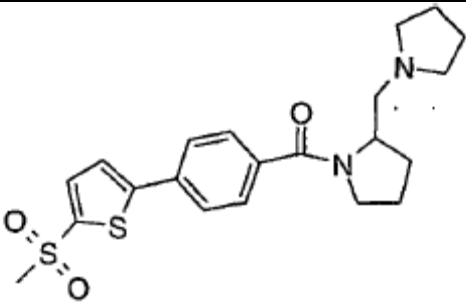
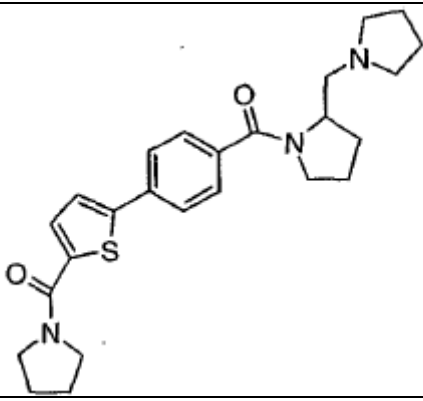
En realizaciones preferidas, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por las Fórmulas X1 a X43 y X45 a X57, incluyendo los racematos y enantiómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Número de fórmula	Estructura
X1	

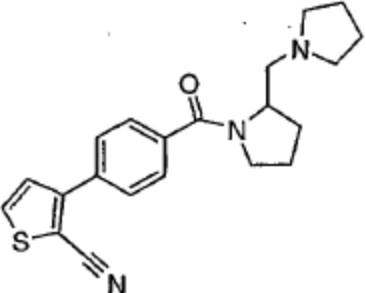
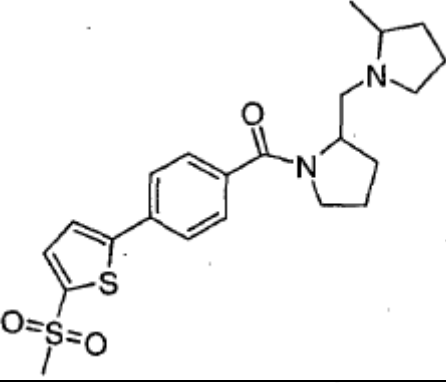
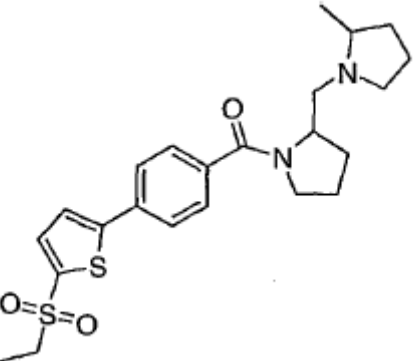
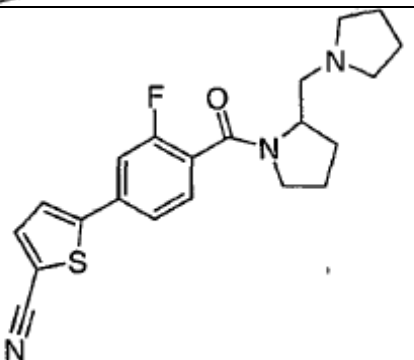
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X2	
X3	
X4	
X5	
X6	

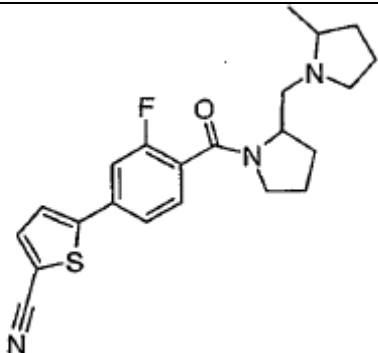
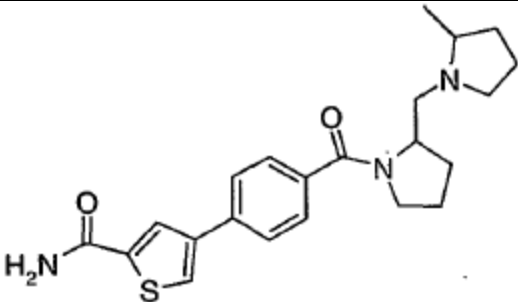
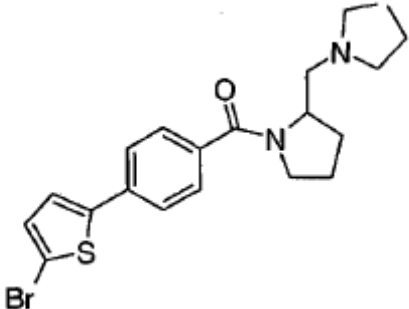
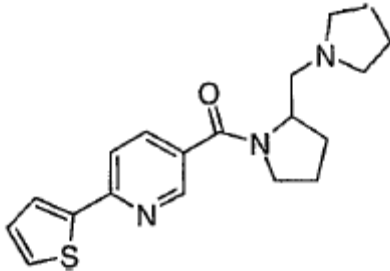
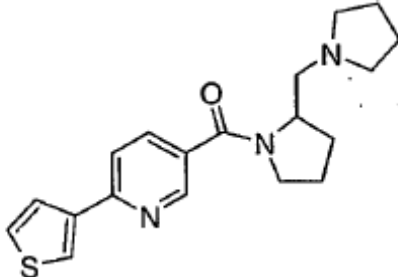
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X7	
X8	
X9	
X10	
X11	

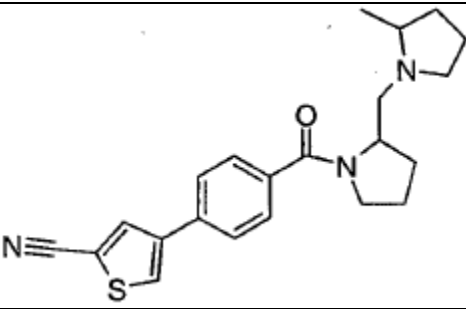
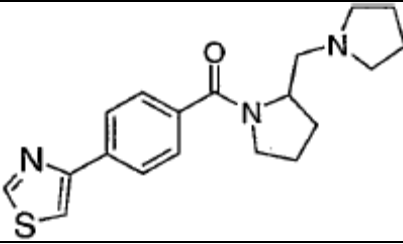
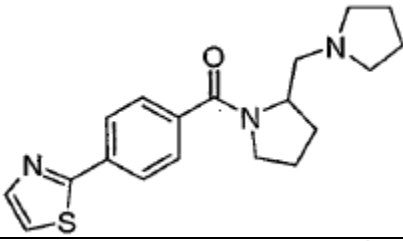
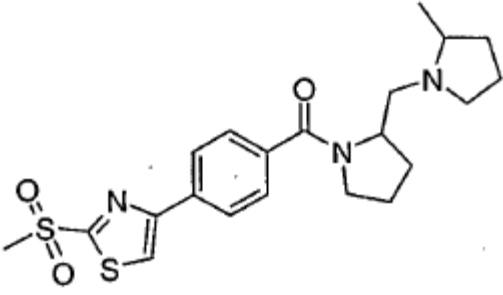
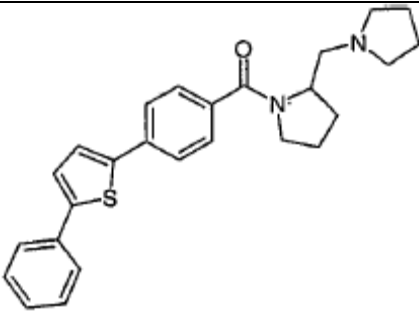
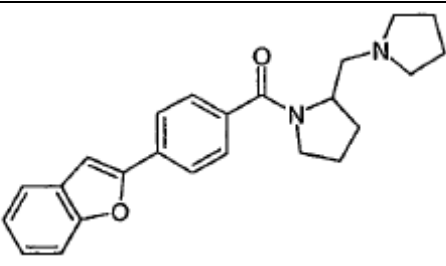
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X12	
X13	
X14	
X15	

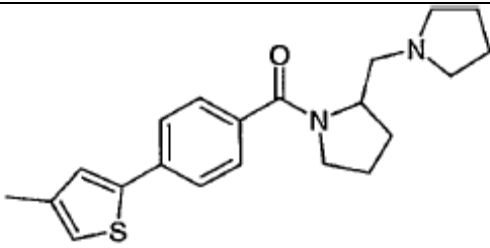
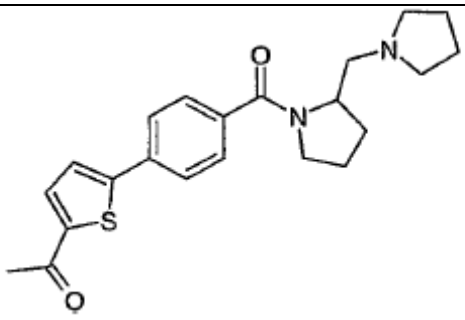
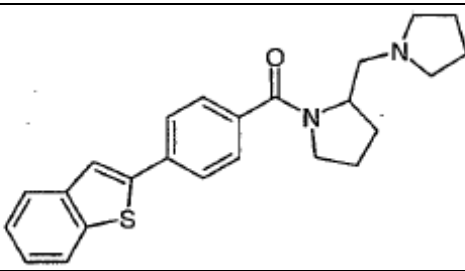
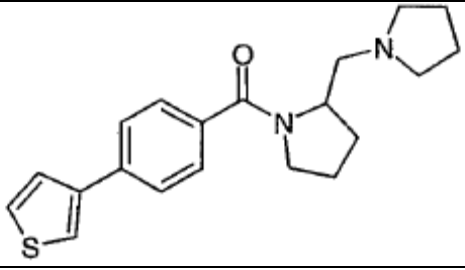
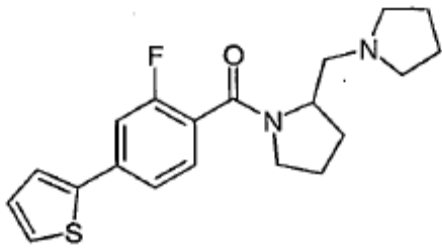
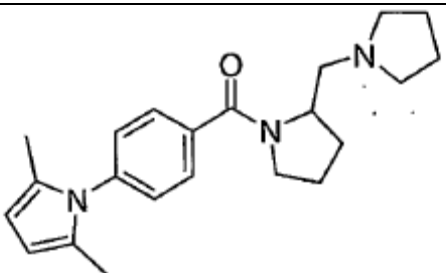
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X16	
X17	
X18	
X19	
X20	

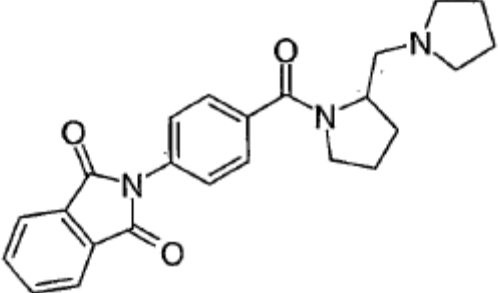
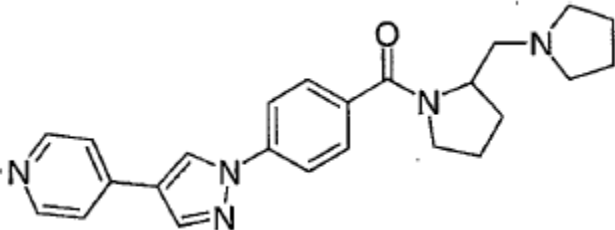
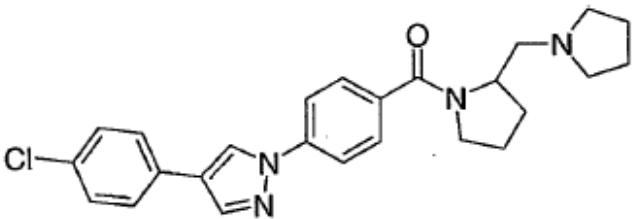
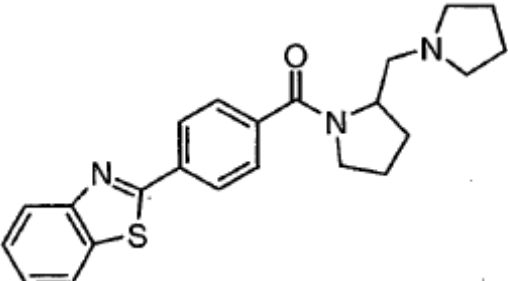
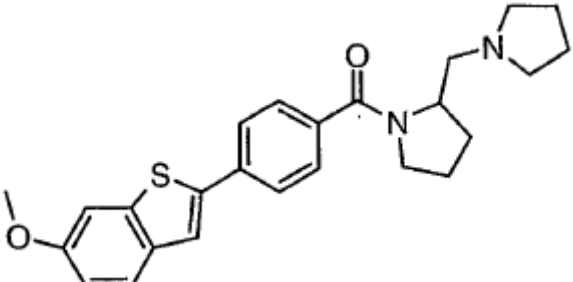
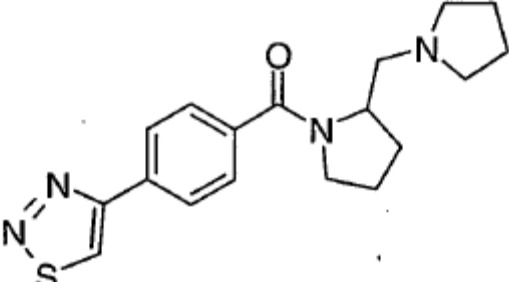
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X21	
X22	
X23	
X24	
X25	
X26	

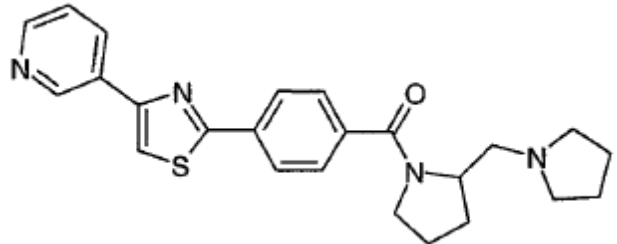
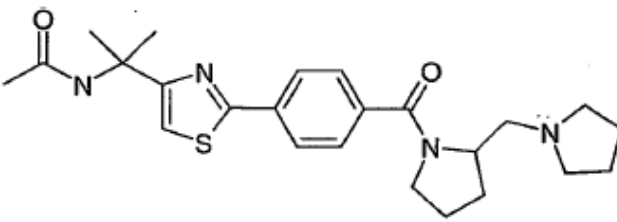
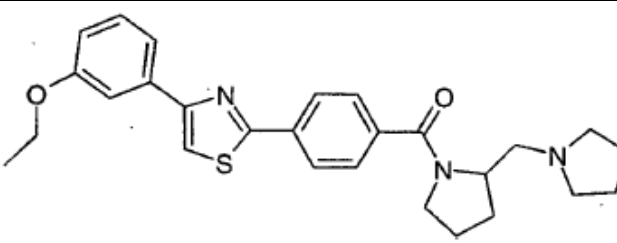
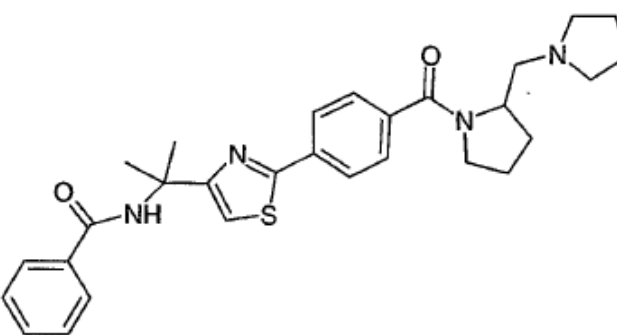
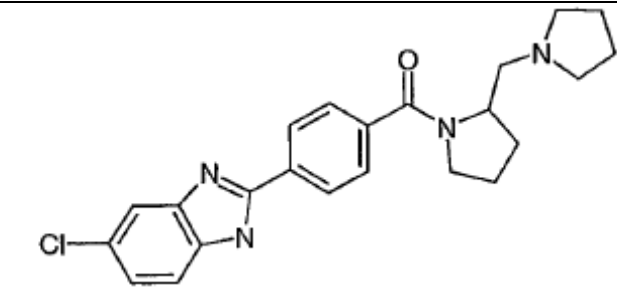
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X27	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4)S5=CC=C(C=C5)C</chem>
X28	 <chem>CC(=O)C1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4)S5=CC=C(C=C5)C</chem>
X29	 <chem>c1ccc2c(c1)sc(c2)C3=CC=CC=C3C(=O)N4CCCC4CN5CCCC5</chem>
X30	 <chem>c1ccc2c(c1)sc(c2)C3=CC=CC=C3C(=O)N4CCCC4CN5CCCC5</chem>
X31	 <chem>Fc1cc(cc(c1C2=CC=CC=C2C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4)S5=CC=CC=C5)C</chem>
X32	 <chem>CC1=C(C)N(C1)C2=CC=CC=C2C(=O)N3CCCC3CN4CCCC4</chem>

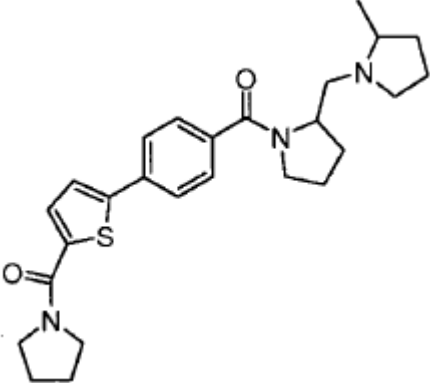
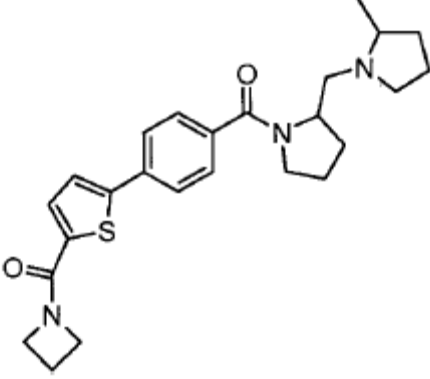
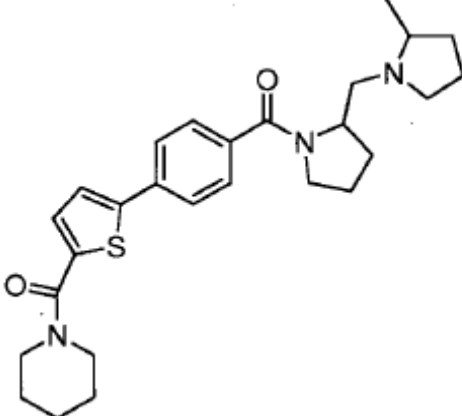
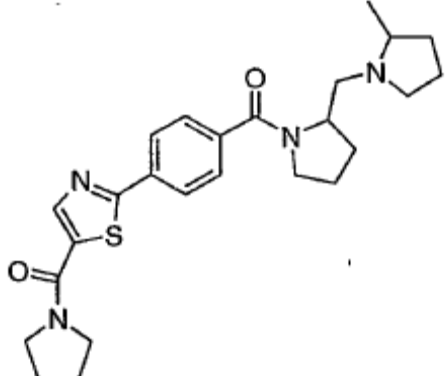
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X33	
X34	
X35	
X36	
X37	
X38	

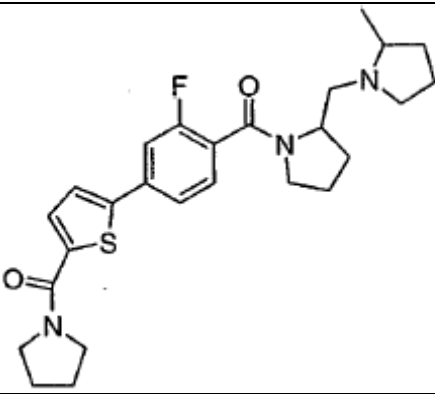
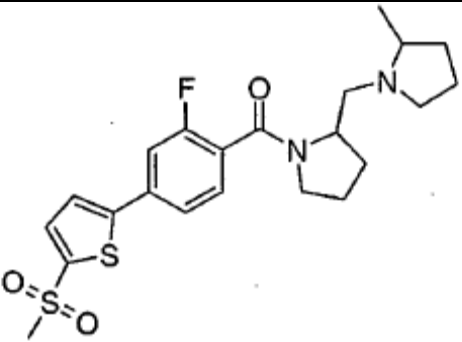
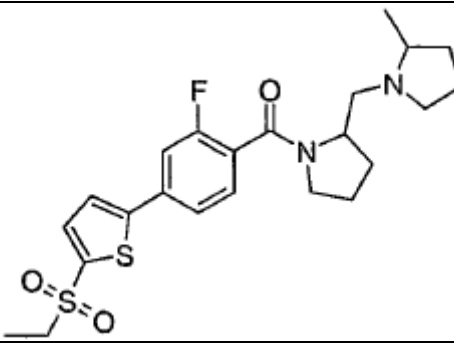
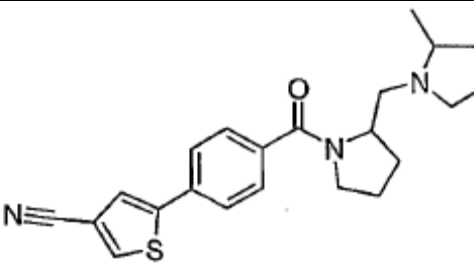
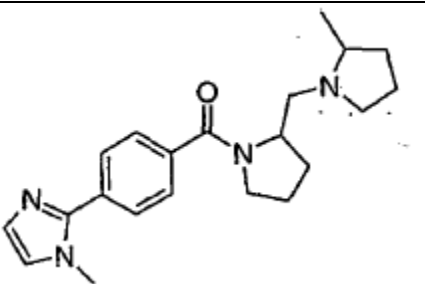
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X39	
X40	
X41	
X42	
X43	

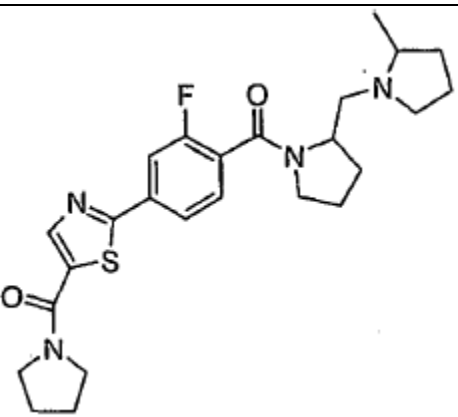
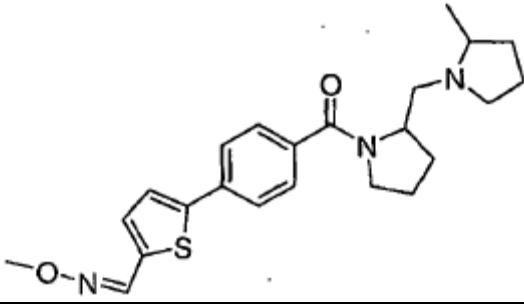
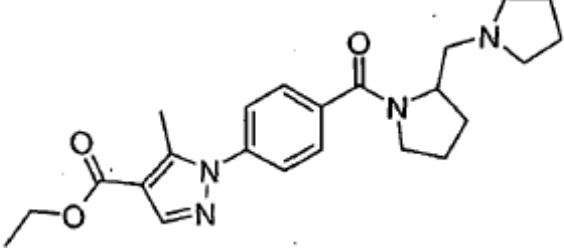
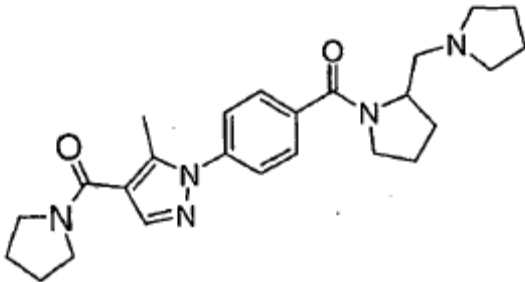
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X45	
X46	
X47	
X48	

(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X49	
X50	
X51	
X52	
X53	

(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X54	
X55	
X56	
X57	

Debido a su interacción con el receptor de la histamina H3, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de un amplio intervalo de afecciones y trastornos en los que es beneficiosa una interacción con el receptor de la histamina H3. Así pues, los compuestos pueden encontrar uso, por ejemplo, para evitar, tratar y/o aliviar enfermedades o afecciones del sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, sistema cardiovascular, sistema pulmonar, sistema gastrointestinal y sistema endocrino, reduciendo y/o eliminando a la vez uno o más de los efectos secundarios no deseados asociados con los tratamientos actuales. Dichas enfermedades o afecciones incluyen aquellas responsables de la modulación de los receptores de la histamina H3, tales como los trastornos del sistema nervioso que incluyen, pero sin limitación, obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de atención, procesos de la memoria, demencia y trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer y trastorno de déficit de la atención por hiperactividad, trastorno bipolar, mejora cognitiva, déficit cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficit de memoria, déficit del aprendizaje, demencia, desequilibrio cognitivo leve, migraña, alteración del humor y de la atención, cinetosis, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, y ataques o convulsiones; trastornos del sueño tales como narcolepsia; disfunción vestibular tal como enfermedad de Meniere, migraña, cinetosis, dolor, abuso de fármacos, depresión, epilepsia, desfase horario, insomnio, síndrome de Tourette, y similares, así como trastornos cardiovasculares tales como infarto agudo de miocardio, cáncer tal como carcinoma cutáneo, carcinoma tiroide

medular y melanoma, trastornos respiratorios tales como asma; trastornos gastrointestinales, inflamación, choque séptico, diabetes, diabetes de tipo II, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome de ovarios poliquísticos, Síndrome X, y similares.

5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas de Fórmula I pueden proporcionar un procedimiento para aumentar selectivamente los niveles de histamina en las células, o aumentar la liberación de histamina por las células, poniendo en contacto las células con un antagonista o agonista inverso del receptor de la histamina H3, siendo el antagonista o agonista inverso un compuesto de Fórmula I. Por lo tanto, los usos de la presente invención abarcan una administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de Fórmula I.

10 La presente invención proporciona además un antagonista o agonista inverso de Fórmula I que se caracteriza por tener poca o ninguna afinidad de unión por el receptor de histaminas GPRv53.

Así pues, una preparación farmacéutica de Fórmula I puede ser útil en el tratamiento o la prevención de la obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de la atención, procesos de la memoria, demencia y trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer y trastorno de déficit de la atención por hiperactividad, trastorno bipolar, mejora cognitiva, déficit cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficit de memoria, déficit del aprendizaje, demencia, desequilibrio cognitivo leve, migraña, alteración del humor y la atención, cinetosis, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia y ataques o convulsiones; trastornos del sueño tales como narcolepsia, disfunción vestibular tal como enfermedad de Meniere, migraña, cinetosis, dolor, abuso de fármacos, depresión, epilepsia, desfase horario, insomnio, síndrome de Tourette, vértigo, y similares, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento o de dicha prevención una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I. Además, una preparación farmacéutica de Fórmula I puede ser útil en el tratamiento o la prevención de un trastorno o una enfermedad en el que la modulación de la actividad del receptor de la histamina H3 tiene un efecto beneficioso, o el tratamiento o la prevención de trastornos de la alimentación que comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento o de dicha prevención una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I. En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas y procedimientos útiles en el tratamiento del sistema nervioso y otros trastornos asociados con el receptor de la histamina H3.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en la inhibición del receptor de la histamina H3; para su uso en la inhibición de una respuesta celular mediada por el receptor de la histamina H3 en un mamífero; para su uso en el aumento de la liberación de los neurotransmisores regulados por el receptor H3 en un mamífero; para su uso en el tratamiento de una enfermedad que surge como consecuencia de la actividad excesiva del receptor de la histamina H3; y para su uso en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso en un mamífero, que incluyen, pero sin limitación, obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de la atención, procesos de la memoria, demencia y trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer y trastorno de déficit de la atención por hiperactividad, trastorno bipolar, mejora cognitiva, déficit cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficit de memoria, déficit de aprendizaje, demencia, desequilibrio cognitivo leve, migraña, alteración del humor y la atención, cinetosis, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno compulsivo obsesivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia y ataques o convulsiones; trastornos del sueño tales como narcolepsia, disfunción vestibular tal como enfermedad de Meniere, migraña, cinetosis, dolor, abuso de fármacos, depresión, epilepsia, desfase horario, insomnio, síndrome de Tourette y vértigo. Por lo tanto, los usos de la presente invención engloban una administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de Fórmula I.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para inhibir el receptor de la histamina H3; para la fabricación de un medicamento para inhibir una respuesta celular mediada por el receptor de la histamina H3 en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para aumentar la liberación de los neurotransmisores regulados por el receptor H3 en el cerebro de un mamífero; para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad que surge como consecuencia de una actividad excesiva del receptor de la histamina H3, para la fabricación de un medicamento para tratar los trastornos cognitivos en un mamífero; y para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos del sistema nervioso en un mamífero, que incluyen, pero sin limitación, obesidad, trastornos cognitivos, trastornos de déficit de la atención, procesos de la memoria, demencia y trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer y trastorno de déficit de la atención por hiperactividad, trastorno bipolar, mejora cognitiva, déficit cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficit de memoria, déficit de aprendizaje, demencia, desequilibrio cognitivo leve, migraña, alteración del humor y la atención, cinetosis, narcolepsia, inflamación neurogénica, trastorno obsesivo compulsivo, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, epilepsia, y ataques o convulsiones; trastornos del sueño tales como narcolepsia, disfunción vestibular tal como enfermedad de Meniere, migraña, cinetosis, dolor, abuso de fármacos, depresión, epilepsia, desfase horario, insomnio, síndrome de Tourette y vértigo.

Además, una composición farmacéutica de Fórmula I puede ser útil en el tratamiento o la prevención de un trastorno o una enfermedad en el que la modulación de la actividad del receptor de la histamina H3 tenga un efecto beneficioso. La presente invención proporciona además un antagonista o agonista inverso de Fórmula I que se caracteriza por tener mayor afinidad por el receptor de la histamina H3 en comparación con la afinidad por los receptores de la histamina H1R, H2R o H4R. Además, las realizaciones de la presente invención incluyen la síntesis de los ejemplos nombrados en el presente documento mediante los procedimientos incluidos en el presente documento, y suplementados por los procedimientos conocidos en la técnica, para crear ligandos de tomografía de emisión de positrones (PET) que se unan a los receptores de la histamina H3 y sean útiles para la formación de imágenes mediante PET.

La invención incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos. Por lo tanto, como el experto en la materia sabe, pueden existir ciertos anillos en formas tautoméricas. Se contempla que dichas variaciones se encuentran dentro del alcance de la invención. Se entenderá que, como se usa en el presente documento, se pretende que las referencias a los compuestos de Fórmula I también incluyan las mezclas enantioméricas y racémicas, y las sales farmacéuticas de las mismas.

Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Como se usa en el presente documento, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que se unen cuatro grupos diferentes. Como se usa en el presente documento, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos diastereómeros que tienen una configuración diferente en un solo centro quiral se denominan, en el presente documento, "epímeros". El término "racemato", y las expresiones "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de enantiómeros en partes iguales.

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

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

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Así pues, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es de 50:50, como está presente en una mezcla racémica, y se alcanza un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es del 40 %. Sin embargo, si la proporción final es de 90:10 el ee con respecto al primer enantiómero es del 80 %. Se prefiere un ee superior al 90 %, se prefiere un ee superior al 95 %, prefiriéndose especialmente un ee superior al 99 %. El experto en la materia determina fácilmente el enriquecimiento enantiomérico usando técnicas y procedimientos convencionales, tales como cromatografía líquida de alto rendimiento o de gas con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, del eluyente y de las condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico es competencia del experto habitual en la materia. Además, el experto habitual en la materia puede preparar los estereoisómeros y enantiómeros de los compuestos de Fórmula I o Fórmula II utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los desvelados por J. Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E. L. Eliel y S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994) y la solicitud de patente europea N° EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

Algunos de los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una variedad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención se producen en forma de racematos, mezclas de enantiómeros y enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. La totalidad de dichos racematos, enantiómeros y diastereómeros mencionados pertenecen al alcance de la presente invención.

Los términos "R" y "S" se usan en el presente documento como se usan comúnmente en la química orgánica para indicar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (derecha) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de las prioridades de grupo en el sentido de las agujas del reloj (del superior al segundo más inferior) cuando se observa a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. El término "S" (izquierda) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de las prioridades de grupo en el sentido contrario a las agujas del reloj (del superior al segundo más inferior) cuando se observa a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en orden decreciente del número atómico). En "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J. H. Fletcher, *et al.*, eds., 1974) en las páginas 103-120, hay una lista parcial de prioridades y una descripción de la estereoquímica.

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

En general, el término "farmacéutico", cuando se usa como adjetivo, significa sustancialmente no tóxico para los organismos vivos. Por ejemplo, la expresión "sal farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a las sales de los compuestos de Fórmula I o Fórmula II se son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Véase, por ejemplo, Berge, S. M, Bighley, L. D. y Monkhouse, D. C., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. Las sales farmacéuticas típicas incluyen aquellas sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de Fórmula I o Fórmula II con un ácido o una base inorgánicos u orgánicos. Dichas sales se conocen como sales de adición de ácido o de adición de base respectivamente. Estas sales farmacéuticas tienen frecuentemente mejores características de solubilidad en comparación con el compuesto del que se derivan y, por tanto, suelen ser más flexibles a la formulación en forma de líquidos o emulsiones.

La expresión "sal de adición de ácido" se refiere a una sal de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II preparada mediante una reacción de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II con un ácido mineral u orgánico. Para la ilustración de las sales de adición de ácido farmacéuticas, véase, por ejemplo, Berge, S. M, Bighley, L. D., y Monkhouse, D. C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. Dado que los compuestos de la presente invención pueden ser de naturaleza básica, reaccionan en consecuencia con cualquiera de una serie de ácidos inorgánicos u orgánicos para formar las sales farmacéuticas de adición de ácido.

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

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

La expresión "sal de adición de base" se refiere a una sal de un compuesto de Fórmula I preparada mediante la reacción de un compuesto de Fórmula I con una base mineral u orgánica. Para la ilustración de las sales farmacéuticas de adición de base véase, por ejemplo, Berge, S. M, Bighley, L. D. y Monkhouse, D. C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. La presente invención también contempla las sales de adición de base farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I. El experto en la materia apreciará que algunos compuestos de Fórmula I pueden ser de naturaleza ácida y, por consiguiente, reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas y orgánicas para formar las sales farmacéuticas de adición de base. Los ejemplos de sales farmacéuticas de adición de base son las sales de amonio, litio, potasio, sodio, calcio, magnesio, metilamino, dietilamino, etilendiamino, ciclohexilamino y etanolamino, y similares de un compuesto de Fórmula I.

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

El experto en la materia puede preparar los compuestos de Fórmula I siguiendo una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas que se exponen más adelante. El orden concreto de las etapas necesarias para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto concreto que se vaya a sintetizar, del compuesto de partida y de la fiabilidad relativa de los restos sustituidos. Los reactivos o los materiales de partida pueden ser obtenidos fácilmente por el experto en la materia, y si no se pueden obtener en el mercado, el experto en la materia los puede sintetizar fácilmente siguiendo los procedimientos convencionales comúnmente empleados en la técnica, junto con diversos procedimientos y esquemas que se exponen más

adelante.

Las siguientes preparaciones y los siguientes ejemplos se proporcionan para aclarar mejor la práctica de la presente invención, y no se deben interpretar en modo alguno como limitantes del alcance de la misma. Los expertos en la materia reconocerán que se pueden realizar diversas modificaciones sin apartarse del espíritu ni del alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención.

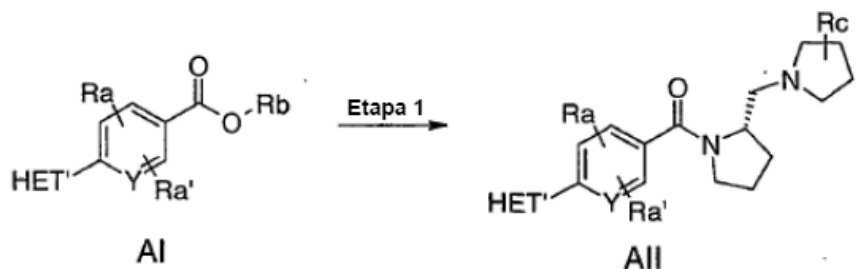
A menos que se indique lo contrario, los términos y las abreviaturas usados en las presentes preparaciones y ejemplos tienen sus significados habituales. Por ejemplo, como se usan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "eq" se refiere a equivalentes; "N" se refiere a normal o normalidad, "M" se refiere a molar o molaridad, "g" se refiere a gramo o gramos, "mg" se refiere a miligramos; "l" se refiere a litros; "ml" se refiere a mililitros; "μl" se refiere a microlitros; "mol" se refiere a moles; "mmol" se refiere a milimoles; "kPa" se refiere a kilopascales; "min" se refiere a minutos; "h" se refiere a horas; "°C" se refiere a grados centígrados; "CCF" se refiere a cromatografía de capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; "R_t" se refiere al factor de retención; "R_t" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón campo abajo de tetrametilsilano; "EM" se refiere a espectrometría de masas, la masa observada indica (M + 1) a menos que se indique lo contrario. "EM(DC)" se refiere a espectrometría de masas de desorción de campo, "EM(PI)" se refiere a espectrometría de masas de pulverización iónica, "EM(AIF)" se refiere a espectrometría de masas de análisis de inyección de flujo, "EM(BAR)" se refiere a espectrometría de masas de bombardeo con átomos rápidos, "EM(IE)" se refiere a espectrometría de masas de impacto de electrones, "EM(EN)" se refiere a espectrometría de masas de nebulización de electrones, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, "RMN de ¹H" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón. Además, "IR" se refiere a espectrometría de infrarrojos, y los máximos de absorción enumerados para los espectros de IR son solo los de interés y no todos los máximos observados. "TA" se refiere a temperatura ambiente.

"HOBt" es 1-hidrobenzotriazol. "PS-carbodiimida" o "PS-CDI" es poliestireno de *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetilo. "EDC" es clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida. "HATU" es hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio. "TBTU" es 1*H*-benzotriazolío, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio 1-[bis(dimetilamino)metilen]-, tetrafluoroborato(1-),3-óxido. "THF" es tetrahidrofurano. "DMF" es dimetilformamida. "EtOH" es alcohol etílico o etanol. "EtOAc" es acetato de etilo. "DIEA" es diisopropiletilamina. "SCX" es fuerte intercambio catiónico. "MeOH" es alcohol metílico o metanol. "DCC" es diciclohexilcarbodiimida. "DME" es dimetiléter de etilenglicol.

Esquemas generales

Los compuestos de la presente invención se han formado como se describe específicamente en los ejemplos. Además, muchos compuestos se preparan usando los esquemas generales que se describen a continuación. A menos que se indique lo contrario, todas las variables se definen como en el sumario de la invención y como se definen de otra manera en el presente documento, o en cuanto a las variables situadas de forma análoga en el sumario de la invención. También pueden ser eficaces procedimientos de síntesis alternativos y conocidos por el experto en la materia.

Esquema A



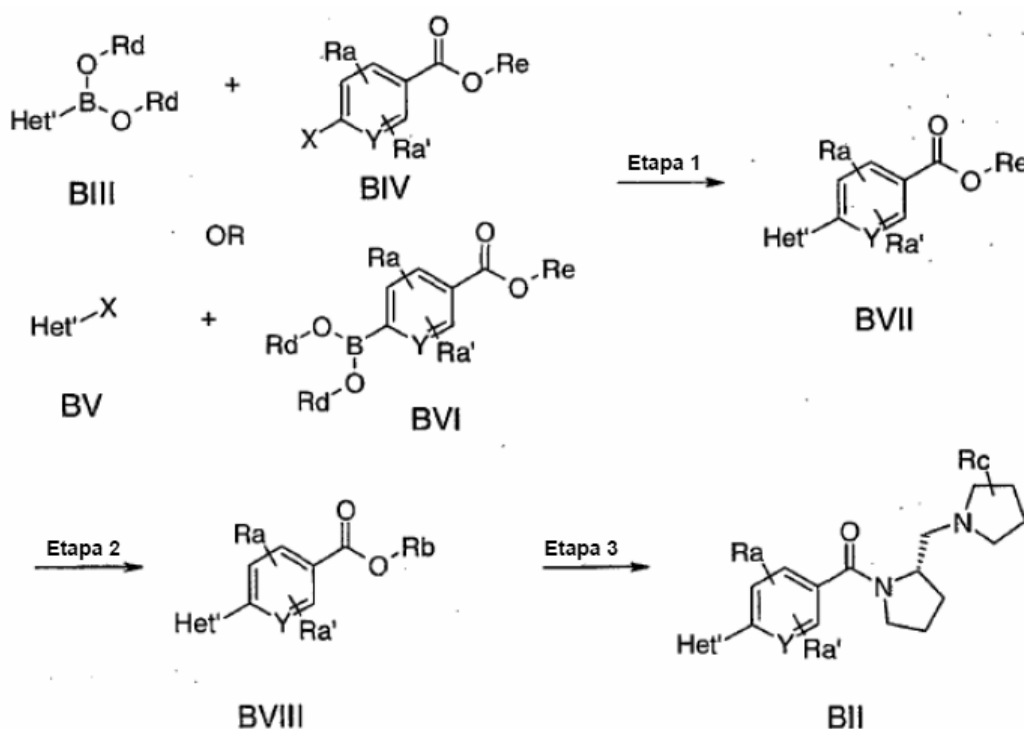
En el Esquema A, R_a y R_{a'} son cada uno, independientemente, pero sin limitación, F, Cl, CF₃, alquilo, pudiendo incluir compuestos disustituídos; R_b es H o las sales correspondientes; R_c puede ser, pero sin limitación, alquilo, amino, hidroxilo; HET' es cualquier anillo heteroaromático de 5 miembros o heterociclos "benzocondensados" no limitados a furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, pirazol, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno y triazol, benzoxazol, bencimidazol, benzofurano, benzotiofeno, benzotiazol, azaindol e indol, indazol, así como las estructuras indicadas como R1 en el presente documento, e Y puede ser nitrógeno o carbono. En el Esquema A, Etapa 1, los ácidos carboxílicos de fórmula AI o la sal de litio, sodio o potasio del ácido donde R_b puede ser H, Li, Na o K se convierten en las amidas correspondientes de fórmula AII usando una serie de diferentes procedimientos conocidos en la literatura. Algunos de estos procedimientos se pueden encontrar descritos en una revisión de los reactivos de acoplamiento en la síntesis de péptidos realizada por Klausner y Bodansky, "Synthesis", 1972, 9, 453-463.

Por ejemplo, se suspende ácido 4-(tiofen-2-il)-benzoico (donde HET' = tiofen-2-ilo) o la sal de litio o de sodio correspondiente en un disolvente orgánico adecuado tal como diclorometano, DMF o mezclas de los mismos. Se añade un agente de acoplamiento de amida adecuado, es decir, EDC, DCC, TBTU, etc., seguido de HOBt, HATU, etc., a temperatura ambiente. Se añaden diisopropiletilamina y amina adecuada, en este caso, (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina, a la mezcla. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante un período de 8-48 horas. Se inactiva la reacción mediante la adición de agua. La mezcla resultante se puede extraer, concentrar y purificar de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia.

Como alternativa, se puede formar el correspondiente cloruro de ácido a partir del correspondiente ácido o sal de fórmula I usando cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo y unas cuantas gotas de DMF, en un disolvente adecuado, por ejemplo, THF, tolueno, diclorometano o cloroformo, por agitación en un intervalo de temperaturas de 10 a 100 °C durante un período de 0,5 a 24 horas. La reacción se concentra y el cloruro de ácido bruto se trata con una amina adecuada y un eliminador de protones, por ejemplo, trietilamina, piridina, etc., dando la amida deseada (All).

Por ejemplo, se suspende ácido sodio-4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benzoico en un disolvente adecuado tal como tolueno con cloruro de oxalilo y dimetilformamida catalítica. Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 minutos y después se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra la reacción, se tritura con diclorometano y se concentra, dando el cloruro de ácido intermedio que se usa sin purificación. Se disuelve el cloruro de ácido en diclorometano y se añade a una mezcla de (S)-(+)-1-(2-pirrolidinil-metil)pirrolidina y piridina, y se agita durante 20 minutos. La mezcla resultante se puede concentrar, extraer y purificar de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia.

Esquema B



En el Esquema B, R_a , $R_{a'}$, R_b , R_c , HET' e Y son como se han definido anteriormente. R_d puede ser H, alquilo o cicloalquilo; R_e puede ser, sin limitación, H o los correspondientes ésteres de metilo, etilo, bencilo. En el Esquema B (etapa 1), se convierten ésteres o ácidos de arilo de fórmula BIV (en la que R_e = metilo, etilo, H) sustituidos con halógeno X, donde X puede ser Cl, Br o I combinado con un ácido borónico heteroaromático de fórmula BIII (en la que R_d = H) o éster (en la que R_d = pinacol) en el correspondiente compuesto de arilo heteroaromático de fórmula BVII. Como alternativa, en el Esquema B (etapa 1), se pueden combinar cloruros, bromuros o yoduros heteroaromáticos de fórmula BV con boronatos sustituidos con ácido o éster de arilo (en los que R_d = pinacol) o ácidos borónicos de fórmula BVI (en la que R_d = H), dando el correspondiente compuesto de arilo heteroaromático de fórmula BVII. Ambas rutas para obtener estos compuestos de arilo heteroaromáticos (BVII) se pueden realizar mediante una variedad de procedimientos de reacción de Suzuki catalizada por paladio como se describe en el apartado IV-14 de la siguiente revisión (Hassan, Jwanro; Sevignon, Marc; Gozzi, Christel; Schulz, Emmanuelle; Lemaire, Marc; "Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. Chemical Reviews" (Washington, D. C.) (2002), 102(5), 1359-1469). Por ejemplo, se disuelven amida de ácido 5-bromotiofeno-2-sulfónico y ácido 4-metoxycarbonilfenilborónico en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, acetonitrilo, DME, THF, etanol, o mezclas de los mismos. Se añade un catalizador de paladio adecuado tal como

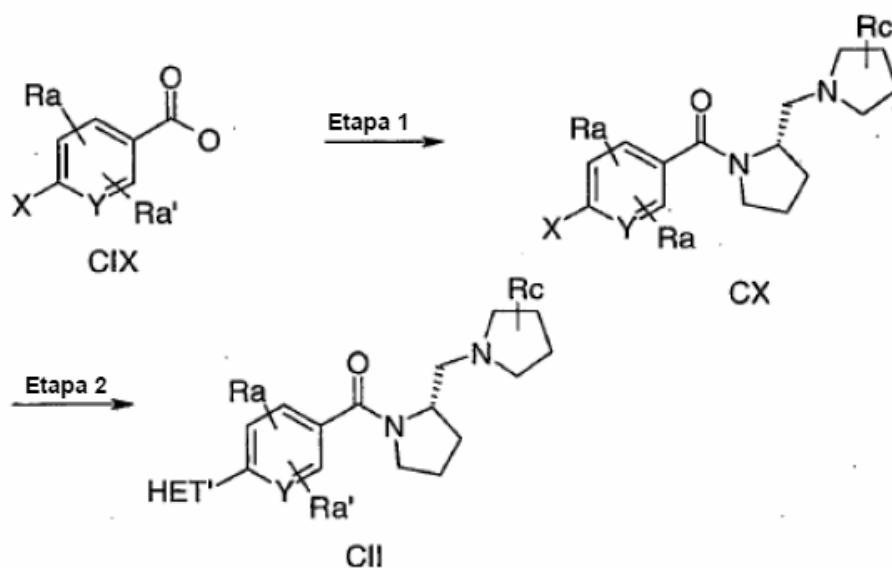
tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), complejo de dicloruro de paladio (II) (dppf) con diclorometano, di-trifenilfosfina de dicloropaladio etc., seguido de una base adecuada tal como carbonato de sodio o potasio acuoso, fluoruro de cesio o potasio anhidro, carbonato de potasio o cesio anhidro etc. La reacción se calienta en un intervalo de temperaturas de 70 a 100 °C durante un período de 4 a 24 horas. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia.

Como alternativa, la formación de compuesto de arilo heteroaromático (BVII) (etapa 1) también se puede realizar usando acoplamientos de Suzuki asistidos por microondas. Por ejemplo, se disuelven 1-(5-bromo-tiofen-2-il)-2-metilpropan-1-ona y ácido 4-metoxycarbonilfenilborónico en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, acetonitrilo, DME, THF, etanol, o sus mezclas. Se añade un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), complejo de dicloruro de paladio (II) (dppf) con diclorometano, di-trifenilfosfina de dicloropaladio etc., seguido de una base adecuada tal como carbonato de sodio o potasio acuoso, fluoruro de cesio o potasio anhidro, carbonato de potasio o cesio anhidro etc. La reacción se efectúa en un reactor de microondas CEM® o MARS® durante un período de 10 a 40 minutos, a 90 a 120 °C, con una potencia de 75 W y control de la refrigeración para mantener el intervalo de temperaturas. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia.

En el Esquema B, etapa 2, los ésteres resultantes (BVII) (en la que R_e = metilo, etilo, bencilo etc.) se pueden saponificar usando condiciones convencionales para dar los correspondientes ácidos arilcarboxílicos heteroaromáticos o la sal de litio, sodio o potasio del ácido de la correspondiente fórmula BVIII, donde R_b puede ser H, Li, Na o K. Por ejemplo, se disuelve metiléster de ácido 4-(5-isobutiril-tiofen-2-il)-benzoico en un disolvente adecuado tal como metanol o dioxano, y se añade LiOH acuoso. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche o se puede calentar hasta 50 °C durante un período de 30 min a 18 horas. Se retira el disolvente al vacío, y se aísla el ácido o la sal de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia.

En el Esquema B (etapa 3), los ácidos carboxílicos o las correspondiente sales de litio, sodio o potasio (BVIII) (en la que R_b = H, Li, Na, K) se convierten en las amidas (BII) mediante los procedimientos descritos en el Esquema A (etapa 1).

Esquema C



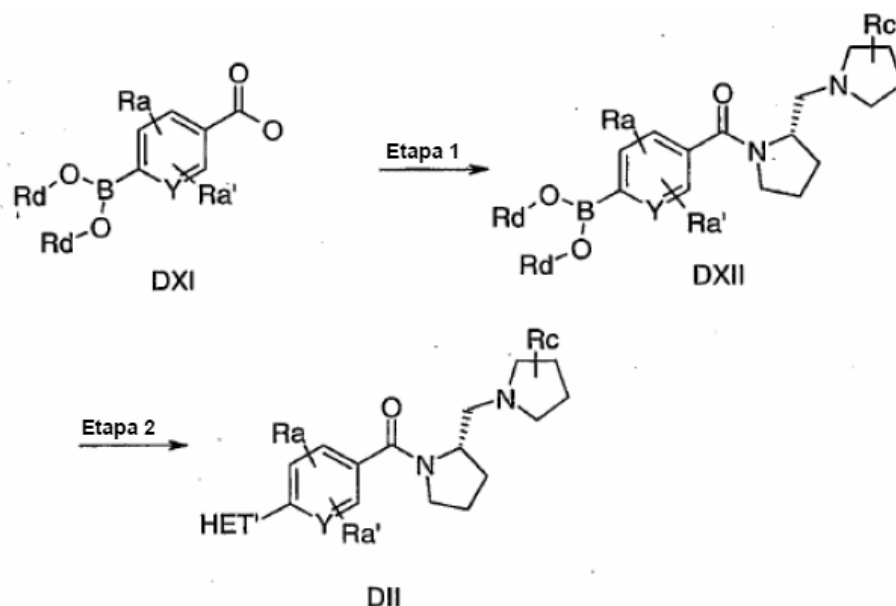
En el Esquema C, R_a, R_{a'}, R_c, Ar, X e Y son como se han definido anteriormente. En el Esquema C (etapa 1), los ácidos carboxílicos de fórmula CIX se convierten en las amidas de fórmula CX mediante los procedimientos descritos en el Esquema A (etapa 1).

Por ejemplo, a 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il-éster de ácido 4-bromobenzoico [que se puede preparar a partir de ácido 4-bromobenzoico y N-hidroxisuccinamida en condiciones convencionales (C. Mitsos, *Chem Pharm Bull* 48 (2), 211-214 (2000)] en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, se añade una amina adecuada, en este caso, (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina, y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante un período de 1-12 horas. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia.

En el Esquema C (etapa 2), estas amidas de arilo heteroaromáticas (CII) se pueden obtener mediante una variedad de procedimientos de reacción de Suzuki catalizada con paladio como se ha descrito en el Esquema B. Por ejemplo, se disuelven bromuro de 4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenilo y ácido 5-fenil-2-tienil-bórico en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, acetonitrilo, DME, THF, etanol o mezclas de los mismos. Se añade

un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), complejo de dicloruro de paladio (II) (dppf) con diclorometano, di-trifenilfosfina de dicloropaladio etc., seguido de una base adecuada tal como carbonato de sodio o potasio acuoso, fluoruro de cesio o potasio anhidro, carbonato de potasio o cesio anhidro etc. Se calienta la reacción en un intervalo de temperaturas de 70 a 100 °C durante un período de 4 a 24 horas, o como alternativa, la reacción se efectúa en un reactor de microondas CEM® o MARS® durante un período de 10 a 40 minutos, a 90 a 120 °C, con una potencia de 75 W y control de la refrigeración para mantener el intervalo de temperaturas. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia.

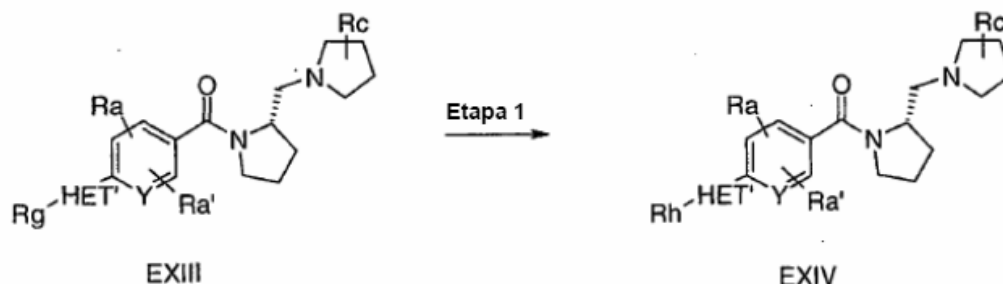
Esquema D



En el Esquema D, R_a , $R_{a'}$, R_c y R_d , Y y HET' son como se han definido anteriormente. En el Esquema D (etapa 1), se pueden preparar pirrolidinilmetilpirrolidina o amidas de metilpirrolidinilmetilpirrolidina (DXII) de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico disponible en el mercado (Aldrich) mediante el procedimiento de cloruro de ácido del Esquema A, etapa 1. Por ejemplo, se disuelve ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzoico en 10 ml de CH_2Cl_2 con 4-5 gotas de DMF, y se agita mientras se añade cloruro de oxalilo. Se calienta la reacción a reflujo durante un período de 1-12 horas y se retira el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. Se disuelve el residuo en un disolvente adecuado, en este caso, CH_2Cl_2 , elaborándose una solución de cloruro de ácido, y se añade a una solución de una amina adecuada, en este caso, 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina y un eliminador de protones, es decir, trietilamina en CH_2Cl_2 . Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos a 12 horas. La mezcla resultante se puede concentrar, extraer y purificar de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia.

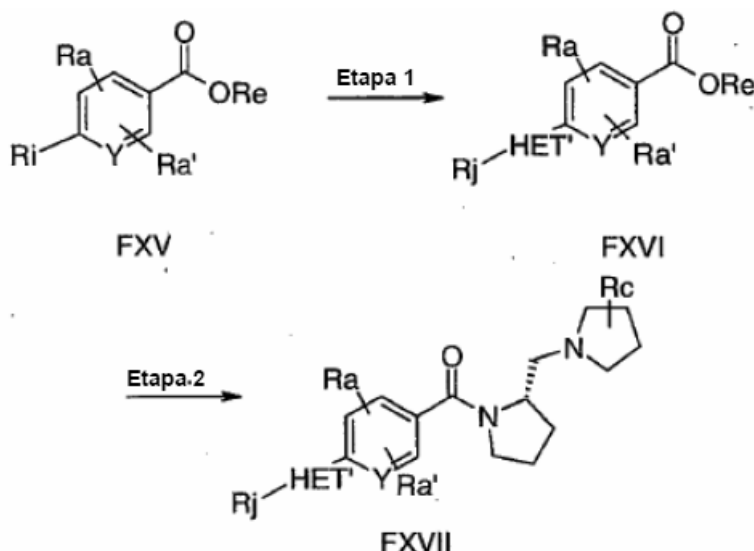
En el Esquema D (etapa 2), el éster borónico (DXII) formado en el Esquema D (etapa 1) se puede convertir en la amida de arilo heteroaromática (DII) usando los procedimientos de acoplamiento de Suzuki descritos en los Esquemas B y C. Por ejemplo, se disuelven 4-bromo-tiofen-2-carbonitrilo y [2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona en un disolvente orgánico adecuado tal como dioxano, acetonitrilo, DME, THF, EtOH (etanol), o mezclas de los mismos. Se añade un catalizador de paladio adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), complejo de dicloruro de paladio (II) (dppf) con diclorometano, di-trifenilfosfina de dicloropaladio etc., seguido de una base adecuada tal como carbonato de sodio o potasio acuoso, fluoruro de cesio o potasio anhidro, carbonato de potasio o cesio anhidro etc. Se calienta la reacción en un intervalo de temperaturas de 70 a 100 °C durante un período de 4 a 24 horas, o como alternativa, la reacción se efectúa en un reactor de microondas CEM® o MARS® durante un período de 10 a 40 minutos, a 90 a 120 °C, con una potencia de 75 W y control de la refrigeración para mantener el intervalo de temperaturas. La reacción se concentra y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia.

Esquema E



En el Esquema E, R_a , $R_{a'}$, R_c e Y son como se han definido anteriormente. R_g es cualquier grupo funcional que se pueda modificar adicionalmente hacia R_h mediante alquilación, acilación, oxidación, reducción, sulfonilación, etc. En el Esquema E (etapa 1), en el que R_g = nitrilo, R_g se puede convertir en una amida primaria usando condiciones de oxidación conocidas. Por ejemplo, se agita una solución de 1,5 ml de DMSO de 5-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carbonitrilo (R_g = CN) a temperatura ambiente mientras se añaden K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) y 0,2 ml de H_2O , a continuación, H_2O_2 al 30 %, y se agita durante una hora. Se concentra la reacción y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia.

Esquema F



En el Esquema F, R_a , $R_{a'}$, R_e e Y son como se han definido anteriormente. R_j es cualquier grupo funcional que se pueda ciclar adicionalmente con reactivos adecuados para formar un heterociclo no limitado a cloruro de ácido, ácido, amida, urea, tiourea, etc, y R_j puede ser, pero sin limitación, alquilo, arilo, ciano, sulfona, sulfonamida, amida etc. Por ejemplo, en el Esquema F, Etapa 1, se calienta el etiléster del ácido 4-tiocarbamoil-benzoico (R_j = tioamida) con 2-bromo-1-piridin-3-il-etanona; bromhidrato para proporcionar el correspondiente tiazol (FXVI, donde R_j = piridina). Se concentra la reacción y se purifica de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia. En el Esquema F (etapa 2), los compuestos (FXVI) se convierten en las amidas (FXVII) mediante los procedimientos descritos en el Esquema A y B.

Procedimientos:

Procedimiento general A: acoplamiento de tipo Suzuki A

Se agita una mezcla del haluro de arilo (1 eq.), el ácido borónico o éster borónico (1,1-1,2 eq.), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,05-0,1 eq.) y Na_2CO_3 2 M (2,2 eq.) en EtOH/dioxano al 0-20 % (desgasificado al vacío, luego con purga de N_2) durante 8-48 horas a 80-90 °C. Se deja enfriar la reacción, se diluye con un disolvente orgánico, por ejemplo, CH_2Cl_2 o EtOAc, se lava con $NaHCO_3$ ac. y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía, dando el producto deseado.

Procedimiento general B: acoplamiento de tipo Suzuki B

- 5 Se agita una mezcla del haluro de arilo (1 eq.), el ácido borónico o éster borónico (1,1-1,2 eq.), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,05-0,1 eq.) y Na_2CO_3 2 M (2,2 eq.) en EtOH/dioxano al 0-20 % en un reactor de microondas CEM® durante 30-40 minutos a 80-90 °C. Se repite la sesión de microondas hasta que se consume el haluro de arilo. Se diluye la reacción con un disolvente orgánico, por ejemplo, CH_2Cl_2 o EtOAc, se lava con NaHCO_3 ac. y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía, dando el producto deseado.

Procedimiento general C: hidrólisis de metiléster

- 10 Se agita una mezcla del metiléster e hidróxido de litio monohidratado en dioxano acuoso al 10-25 % o tetrahidrofurano acuoso al 10-25 % durante 4-96 horas hasta que se consume el metiléster. Se concentra la mezcla de reacción y se seca al vacío. Se usa la sal de litio de ácido carboxílico sin purificación adicional o se convierte en el ácido carboxílico mediante la adición de H_2O , lavando con dietiléter, ajustando el pH de la capa acuosa a ~ 2,0 con HCl 1 N, y a continuación, filtrando y secando el ácido libre al vacío.

Procedimiento general D: formación de la amida

- 15 Se agita el ácido carboxílico o la sal de litio de ácido carboxílico (1,1-1,2 eq.) en DMF/ CH_2Cl_2 al 0-50 % mientras se añade HCl de EDC (1,5 eq.) en porciones, y a continuación, HOBt (1,5 eq.), y se agita la reacción a temperatura ambiente durante 30-60 minutos. Se añaden DIEA (2,5 eq.) y amina (1 eq.), y se agita la reacción durante 8-72 horas. Se diluye la reacción con CH_2Cl_2 , se lava con NaHCO_3 ac. y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía SCX (lavado de MeOH, a continuación, elución con NH_3 2 M/MeOH) y/o cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: CH_2Cl_2 al 100 % a NH_3 2 M al 10 % en MeOH/ CH_2Cl_2), dando el producto deseado.
- 20

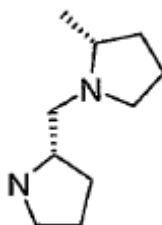
Procedimiento general E: formación de la amida

- 25 Se agita el ácido carboxílico (1,1 eq) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente bajo N_2 , se añaden unas cuantas gotas de DMF, y se añade cloruro de oxalilo (2,5 eq.) gota a gota. Se agita la reacción a 22-40 °C durante 30-120 minutos, después se concentró, se vuelve a disolver en CH_2Cl_2 y se concentra. Se añade una solución en CH_2Cl_2 del cloruro de ácido en bruto gota a gota a una solución de CH_2Cl_2 de la amina (1 eq.) y trietilamina (2,1 eq.), y se agitó a temperatura ambiente durante 4-24 horas. Se diluye la reacción con CH_2Cl_2 , se lava con NaHCO_3 ac. y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra al vacío. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía SCX (lavado de MeOH, a continuación, elución con NH_3 2 M/MeOH) y/o cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: CH_2Cl_2 al 100 % a NH_3 2 M al 10 % en MeOH/ CH_2Cl_2), dando el producto deseado.
- 30

Procedimiento general: purificación por cromatografía

Cromatografía SCX (lavado con MeOH, y después elución con NH_3 2 M/MeOH).

Cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: CH_2Cl_2 al 100 % a NH_3 2 M al 10 % en MeOH/ CH_2Cl_2); (gradiente: hexano al 100 % a EtOAc/hexano al 50 %); o (gradiente: CH_2Cl_2 al 100 % a EtOAc/ CH_2Cl_2 al 20 %).

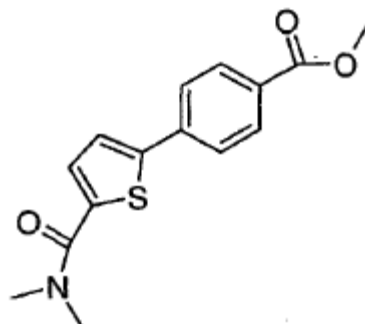
Preparación del producto intermedio 1**2-(R)-Metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina**

- 40 Se acoplan (S) BOC prolina (CAS 15761-39-4) y clorhidrato de 2-(R)-metil-pirrolidina (CAS 135324-85-5) de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general D** en diclorometano, dando *terc*-butiléster del ácido 2(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-1-carboxílico (233179). Se desprotege el material mediante agitación en diclorometano a 5-10 °C, mientras se añade ácido trifluoroacético (10 eq.) y, a continuación, se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentra la reacción y se disuelve en H_2O . Se ajusta el pH a 8-9 con K_2CO_3 , y se extrae la capa acuosa varias veces con CH_2Cl_2 . Se combinan los extractos, se secan (Na_2SO_4) y se concentran al vacío, dando (2(R)-metil-pirrolidin-1-il)-pirrolidin-2-il-metanona. Se diluye una solución de hidruro de aluminio y litio/THF AIM (3 eq) con un volumen igual de THF, y se agita bajo N_2 . Se añade una solución en THF de (2(R)-metil-pirrolidin-1-il)-pirrolidin-2-il-metanona gota a gota, permitiendo que la reacción sea suavemente
- 45

- 5 exotérmica. Se agita la reacción a 40 °C durante 45 minutos, y a continuación, a temperatura ambiente durante 18 horas. Se enfría la reacción en un baño de hielo y se inactiva con H₂O (3 eq.), NaOH 4 N (3 eq.) y H₂O (9 eq.) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 15 °C. Se agita la reacción durante la noche, se filtra y se lava el precipitado tres veces con THF. Se combinan el filtrado y los lavados, y se concentran, dando 2-(*R*)-metil-1-(2-(*S*)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM (EN+)⁺ 169,3 (M+H)⁺. El producto intermedio se usa tal cual o se purifica mediante cromatografía SCX o destilación.

Preparación del producto intermedio 2

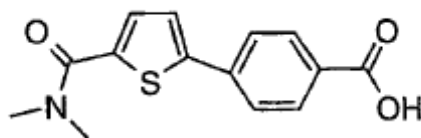
Metiléster de ácido 4-(5-dimetilcarbamoil-tiofen-2-il)-benzoico



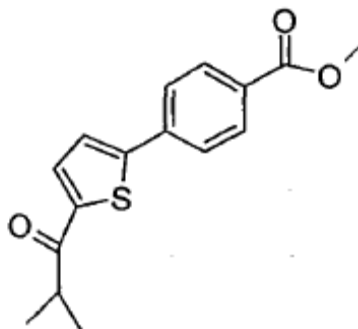
- 10 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general B** en 6 ml de dioxano, usando una mezcla de la metilamida de ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico (CAS 474711-51-8) (163 mg, 1,0 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenil-borónico (198, 1,1 mmol), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (58 mg, 0,05 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (1,1 ml, 2,20 mmol) en dos sesiones de microondas de 30 minutos consecutivas, dando el producto intermedio deseado. (150 mg, rendimiento del 52 %) EM(EN+)⁺ 290,3 (M+H)⁺.

- 15 **Preparación del producto intermedio 3**

Ácido 4-(5-dimetilcarbamoil-tiofen-2-il)-benzoico



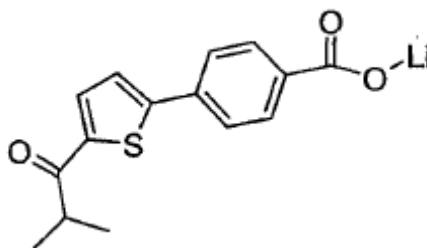
- 20 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general C** en 6 ml de dioxano acuoso al 20 %, usando una mezcla del metiléster de ácido 4-(5-dimetilcarbamoil-tiofen-2-il)-benzoico (130 mg, 0,45 mmol) y hidróxido de litio monohidratado (23 mg, 1,2 mmol). La sal de litio se convierte en el ácido carboxílico libre, dando el producto intermedio del título (100 mg, rendimiento del 80 %). EM(EN+)⁺ 276,2 (M+H)⁺.

Preparación del producto intermedio 4**Metiléster de ácido 4-(5-isobutiril-tiofen-2-il)-benzoico**

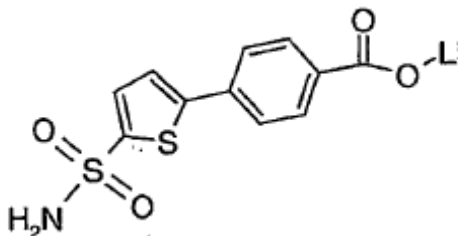
- 5 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general B** en 4 ml de dioxano, usando una mezcla del 1-(5-bromo-tiofen-2-il)-2-metil-propan-1-ona (CAS 32412-45-6) (124 mg, 0,53 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenil-borónico (115, 0,64 mmol), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (30 mg, 0,03mmol) y Na_2CO_3 2 M (0,6 ml, 1,20 mmol) en tres sesiones de microondas de 30 minutos consecutivas, dando el producto intermedio deseado (110 mg, rendimiento del 72 %) EM(EN⁺) 289,2, (M+H)⁺.

Preparación del producto intermedio 5

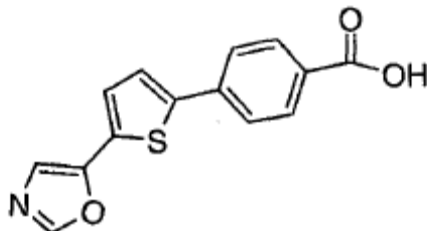
- 10 **Sal de litio de ácido 4-(5-isobutiril-tiofen-2-il)-benzoico**



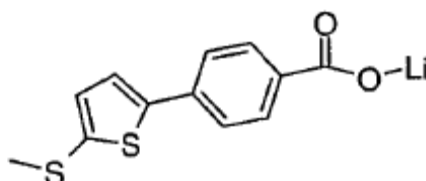
- 15 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general C** en 3 ml de dioxano acuoso al 20 %, usando una mezcla del metiléster de ácido 4-(5-isobutiril-tiofen-2-il)-benzoico (101 mg, 0,35 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (17 mg, 0,41 mmol), dando la sal de litio (98 mg, rendimiento del 100 %). EM(EN⁺) 275,3 (M+H)⁺.

Preparación del producto intermedio 6**Sal de litio de ácido 4-(5-fulfamoil-tiofen-2-il)-benzoico**

- 20 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general A**, seguido del **Procedimiento general C**, usando la amida de ácido 5-bromo-tiofen-2-sulfónico (CAS 53595-65-6) y ácido 4-metoxicarbonilfenil-borónico, dando el producto intermedio deseado. (180 mg). EM(EN⁻) 282,0 (M-H)⁻.

Preparación del producto intermedio 7**Ácido 4-(5-oxazol-5-il-tiofen-2-il)-benzoico**

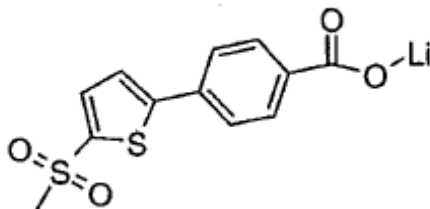
- 5 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general B**, seguido por el **Procedimiento general C**, usando 5-(5-bromo-tiofen-2-il)-oxazol (CAS 321309-25-5) y ácido 4-metoxicarbonilfenil-borónico, dando el producto intermedio deseado. (140 mg). EM(EN-) 270,0 (M-H)⁻.

Preparación del producto intermedio 8**Sal de litio de ácido 4-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-benzoico**

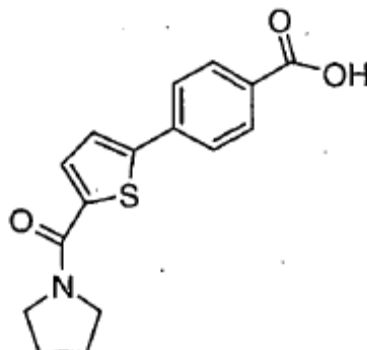
- 10 **Procedimiento F:** se agita una solución de 5 ml en THF de metiléster de ácido 4-tiofen-2-il-benzoico (CAS 17595-86-7) (109 mg, 0,5 mmol) bajo N₂ a -70 °C, mientras se añade diisopropilamida de litio 1,5 M en ciclohexano (0,38 ml, 0,6 mmol) y se deja calentar la temperatura ambiente hasta -30 °C. Se vuelve a enfriar la reacción hasta -70 °C y se agita durante 1 hora. Se añade disulfuro de metilo (0,3 ml, 6,6 mmol), se agita durante 20 minutos y luego se deja calentar hasta 10-15 °C. Se enfría la reacción hasta 0 °C, se diluye con EtOAc y se inactiva con NaHCO₃ ac. Se separa la capa orgánica, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra la vacío. La mezcla en bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-25 %/hexano), dando el metiléster deseado. La sal de litio se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general D**. (51 mg) EM(EN-) 249,10 (M-H)⁻.
- 15

Preparación del producto intermedio 9

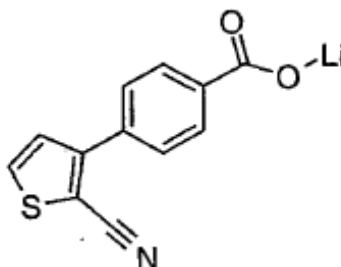
- 20 **Sal de litio de ácido 4-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-benzoico**



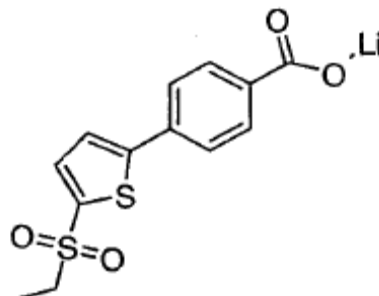
- 25 Se agita una solución en diclorometano de 10 ml de metiléster de ácido 4-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-benzoico (103 mg, 0,39 mmol) mientras se añade ácido *m*-cloroperoxibenzoico al 50-55 % (1000 mg, 2,9 mmol) en porciones. Tras 18 horas, se diluye la reacción con EtOAc, se lava con NaHCO₃ ac., NaOH 1 N, salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra al vacío, dando la sulfona. La sal de litio se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D**. (94 mg). EM(EN-) 281,0 (M-H)⁻.

Preparación del producto intermedio 10**Ácido 4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-benzoico**

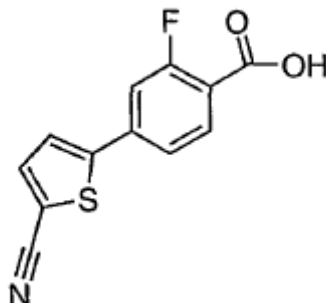
- 5 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general B**, seguido por el **Procedimiento general C**, usando (5-bromo-tiofen-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona (CAS 326875-64-3) y ácido 4-metoxi-carbonilfenil-borónico, dando el producto intermedio deseado. (125 mg,) EM(EN⁻) 300,0 (M-H)⁻.

Preparación del producto intermedio 11**Sal de litio de ácido 4-(2-ciano-tiofen-3-il)-benzoico**

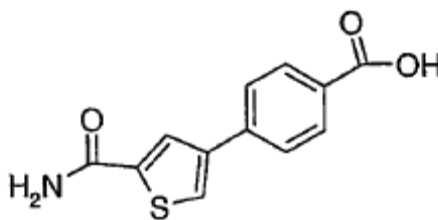
- 10 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general A**, seguido por el **Procedimiento general C**, usando 3-bromo-tiofen-2-carbonitrilo y ácido 4-metoxycarbonilfenil-borónico, dando el producto intermedio deseado (390 mg,) EM(EN⁻) 228,2 (M-H)⁻.

Preparación del producto intermedio 12**Sal de litio de ácido 4-(5-etanosulfonil-tiofen-2-il)-benzoico**

- 15 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al Procedimiento F, usando metiléster de ácido 4-tiofen-2-il-benzoico y etildisulfuro, seguido por el Procedimiento O, dando la etilsulfona, y luego el **Procedimiento general C**, dando la sal de litio (118 mg). EM(EN⁻) 295,0 (M-H)⁻.

Preparación del producto intermedio 13**Ácido 4-(5-ciano-tiofen-2-il)-2-fluoro-benzoico**

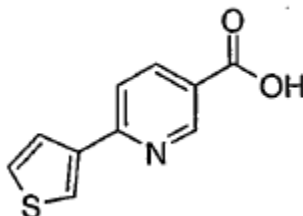
- 5 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general A**, usando 5-bromo-tiofen-2-carbonitrilo y ácido 4-carboxi-3-fluorofenil-borónico, dando el producto intermedio deseado. (440 mg). EM(EN-) 246,0 (M-H)⁻.

Preparación del producto intermedio 14**Ácido 4-(5-carbamoil-tiofen-3-il)-benzoico**

- 10 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general A**, usando 4-bromo-tiofen-2-carbonitrilo (CAS 18791-99-6) y ácido 4-metoxycarbonilfenil-borónico, seguido por el **Procedimiento general C** que convierte el nitrilo en la amida primaria, así como el éster en el ácido, dando el producto intermedio como una mezcla (360 mg). EM(EN-) 246,0 (M-H)⁻.

Preparación del producto intermedio 15

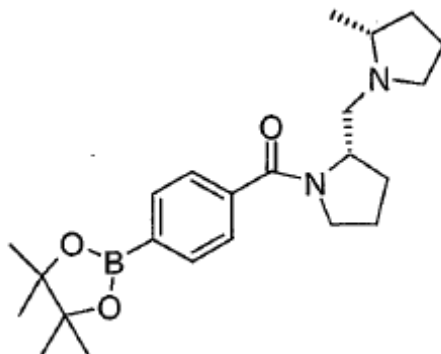
- 15 **Ácido 6-tiofen-3-il-nicotínico**



- 20 **Procedimiento V:** se suspende 6-tiofen-3-il-piridina-3-carbaldehído (0,475 g, 2,5 mmol) en ácido fórmico (3,5 ml) y se introduce la solución en un baño de hielo. Se añade peróxido de hidrógeno (0,875 ml, 7,5 mmol) y se dispone el recipiente de reacción en un refrigerador y se deja reposar durante 1 día. Al añadir agua, precipita un sólido blanco, que se filtra, se lava con agua fría y se seca en un horno de vacío, dando el producto deseado (0,35 g, 68 %). EM(EN-) 204,1.

Preparación del producto intermedio 16

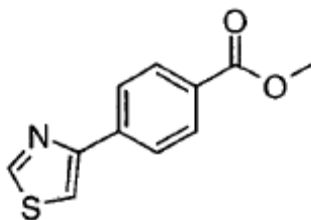
[2-(S)-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona



- 5 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general E**, usando 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina y ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico (CAS 180516-87-4). Se confirma el producto en bruto por RMN y se usa sin mayor purificación.

Preparación del producto intermedio 17

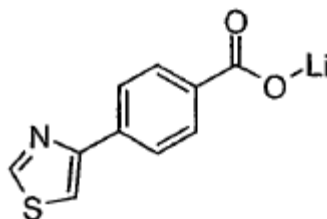
Metiléster de ácido 4-tiazol-4-il-benzoico



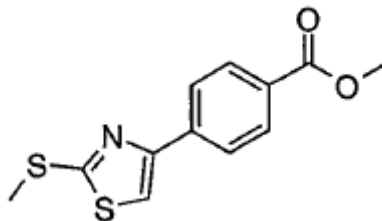
- 10 **Procedimiento M:** se calienta a reflujo durante 18 h una suspensión de 4-bromotiazol (1,13 g, 6,89 mmol), ácido 4-metoxycarbonilfenilborónico (1,85 g, 10,3 mmol) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,35 g, 0,30 mmol) en dioxano (45 ml) y Na₂CO₃ 2 M (17,2 ml). Se deja enfriar la reacción y se filtra. Se evapora el filtrado al vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua (2 veces) y salmuera (2 veces). Se secan las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentran al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida (hexanos al 100 % - acetato de etilo al 40 %/hexanos), dando metiléster de ácido 4-tiazol-4-il-benzoico en forma de un sólido blanco (0,68g, 45 %) EM(EN+) 220,2.

Preparación del producto intermedio 18

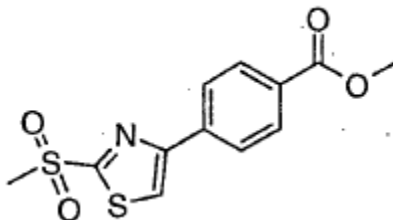
Sal de litio de ácido 4-tiazol-4-il-benzoico



- 20 **Procedimiento N:** se disuelve metiléster de ácido 4-tiazol-4-il-benzoico (0,68 g, 3,11 mmol) en dioxano (30 ml) y se añade hidróxido de litio monohidratado (0,14 g, 3,43 mmol), seguido de agua (10 ml). Se somete la reacción a ultrasonidos para disolver el hidróxido de litio y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se elimina el disolvente al vacío, dando el compuesto del título, que se usa sin purificación adicional (0,66, 100 %). EM(EN-) 204,2.

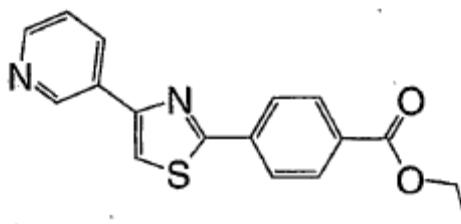
Preparación del producto intermedio 19**Metiléster de ácido 4-(2-metilsulfanil-tiazol-4-il)-benzoico**

5 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento M**, partiendo de 4-bromo-2-metilsulfanil-tiazol (CAS 204513-62-2) y ácido 4-metoxycarbonilfenilborónico. EM(EN+) 266,2.

Preparación del producto intermedio 20**Metiléster de ácido 4-(2-metanosulfonil-tiazol-4-il)-benzoico**

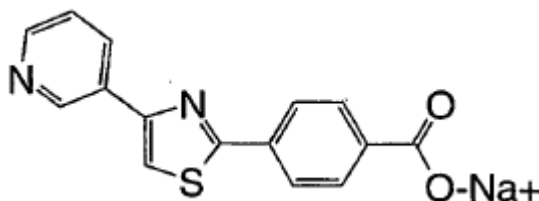
10 **Procedimiento O:** se trata una solución de metiléster de ácido 4-(2-metilsulfanil-tiazol-4-il)-benzoico (0,68 g, 3,77 mmol) en MeOH (5 ml), THF (10 ml) y agua (5 ml) a 0 °C con Oxone (monopersulfato de potasio, 6,95 g, 11,30 mmol) en una porción. Se retira el baño frío de hielo, se deja calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. Se añaden agua y acetato de etilo, se separan las capas y se extrae la capa acuosa con acetato de etilo (2 veces). Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran, dando un sólido blanco. Se tritura el sólido en bruto con éter y se filtra, dando el compuesto del título (0,67 g, 88 %). EM(EN+) 298,3.

15

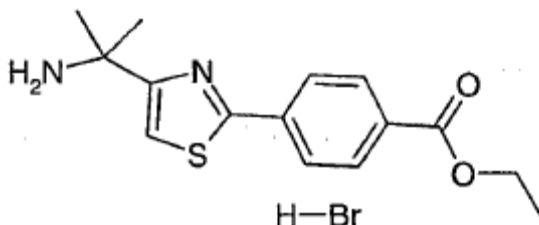
Preparación del producto intermedio 21**Etiléster de ácido 4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benzoico**

20 Se disponen etiléster de ácido 4-tiocarbamoil-benzoico (CAS 78950-31-9) (0,4 g, 1,91 mmol) y bromhidrato de 2-bromo-1-piridin-3-il-etanona (CAS 17694-68-7) (0,537 g, 1,91 mmol) en un matraz de 100 ml y se disuelven en 20 ml of alcohol isopropílico. Se calienta la mezcla a reflujo durante 1,5 horas, y se enfría y se diluye con 40 ml of dietiléter. Se filtra el sólido resultante y se vuelve a disolver en una mezcla de diclorometano y solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separan las capas orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran, proporcionando 0,565 g del compuesto del título. EM (m/e) 311,1 (M+1).

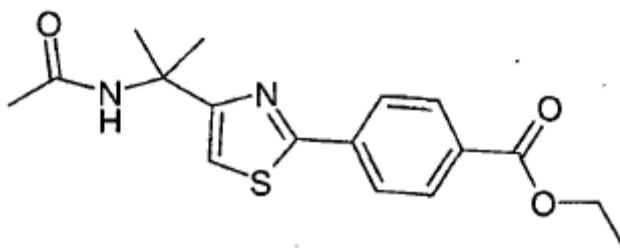
25

Preparación del producto intermedio 22**Ácido sodio-4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benzoico**

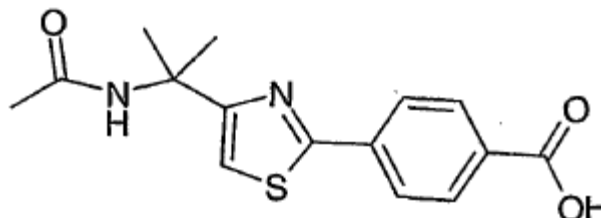
- 5 Se dispone etiléster de ácido 4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benzoico (0,560 g, 1,8 mmol) en un matraz de 100 ml y se disuelve en una mezcla de 5 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de etanol. Se añade NaOH 2 N (0,95 ml, 1,89 mmol) y se calienta la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se concentra la reacción a sequedad, dando 528 mg del compuesto del título. EM (m/e) 281 (M-1), 283 (M+1).

Preparación del producto intermedio 23**Bromhidrato de etiléster de ácido 4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-benzoico**

- 10 Se disponen etiléster de ácido 4-tiocarbamoil-benzoico (0,802 g, 3,83 mmol) y bromhidrato de 1-bromo-3-*terc*-butilamino-3-metil-butano-2-ona (1,0 g, 3,83 mmol) [que se puede preparar mediante el procedimiento de W. Hargrove, patente de EE.UU. N° 3494964] en un matraz de 100 ml y se disuelven en 30 ml de alcohol isopropílico. Se calienta la mezcla a reflujo durante 1,5 horas, y se enfría y se diluye con 60 ml de dietiléter. Se filtra el sólido resultante y se seca, dando 1,23 g del compuesto del título. EM (m/e) 291,1 (M+1).
- 15

Preparación del producto intermedio 24**Etiléster de ácido 4-[4-(1-acetilamino-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-benzoico**

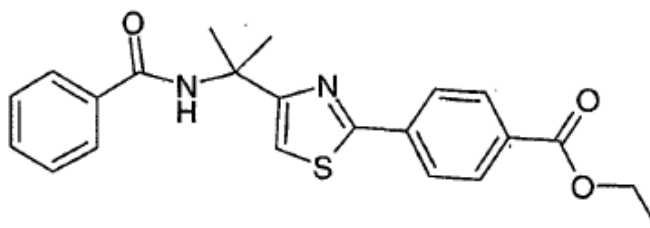
- 20 Se dispone bromhidrato de etiléster de ácido 4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-benzoico (0,208 g, 0,56 mmol) en un matraz de 50 ml y se disuelve en 5 ml de diclorometano. Se añaden piridina (4,48 mmol, 0,362 ml) y cloruro de acetilo (1,79 mmol, 0,128 ml) y se agita durante 20 minutos. Se diluye la reacción con acetato de etilo y se lava sucesivamente con HCl 0,1 N y solución de bicarbonato de sodio. Se separan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite. EM (m/e) 333,2 (M+1).
- 25

Preparación del producto intermedio 25**Ácido 4-[4-(1-acetilamino-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-benzoico**

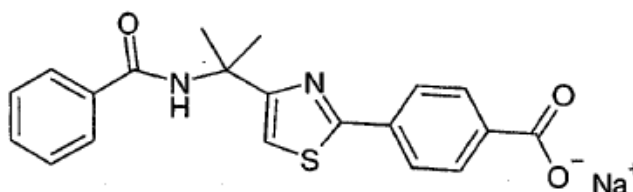
- 5 Se disuelve etiléster de ácido 4-[4-(1-acetilamino-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-benzoico (0,13 g, 0,39 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de etanol. Se añade hidróxido de sodio 2 N (1,17 mmol, 0,587 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se concentra la reacción a sequedad y el residuo resultante se disuelve en diclorometano/isopropanol (95:5) en capas con HCl 0,1 N. Se separan las capas orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran, dando 0,106 g del compuesto del título puro. EM (m/e) 303,2 (M-H)⁻.

Preparación del producto intermedio 26

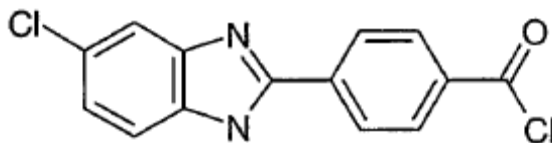
- 10 **Etiléster de ácido 4-[4-(1-benzoilamino-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-benzoico**



- 15 A una solución en agitación de bromhidrato de etiléster de ácido 4-[4-(1-amino-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-benzoico (1,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (2,0 mmol) en diclorometano (0,10 M), se añade cloruro de benzoilo (1,0 mmol) diluido en 2 ml de diclorometano. Se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se lava la reacción con agua mientras se extrae con diclorometano. Se seca la capa orgánica con sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica mediante cromatografía radial eluyendo con acetato de etilo y hexano. EM (m/e): 395,2 (M+H)⁺.

Preparación del producto intermedio 27**Ácido sodio-4-[4-(1-benzoilamino-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-benzoico**

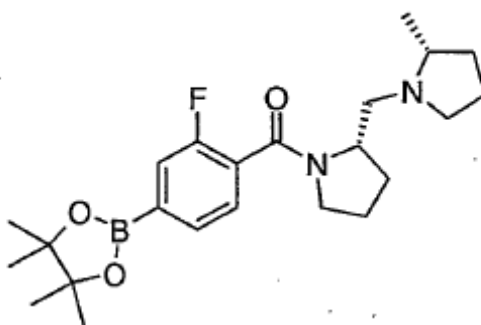
- 20 El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento de **preparación del producto intermedio 2**, usando el compuesto del título de etiléster de ácido 4-[4-(1-benzoilamino-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-benzoico. EM (m/e): 367,2 (M+1), 365,2 (M-H)⁻.

Preparación del producto intermedio 28**Cloruro de 4-(5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-benzoílo**

- 5 A una solución en agitación de ácido 4-(5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-benzoico (1,0 mmol) (CAS 204514-08-9) y cloruro de oxalilo (2,0 mmol) en diclorometano (0,10 M), se añaden 2 gotas de dimetilformamida como catalizador. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se concentra la reacción al vacío. Se supone la conversión total del cloruro de ácido.

Preparación del producto intermedio 29

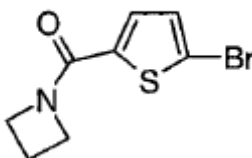
- 10 **[2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[2-(*S*)-(2-(*R*)-metil-1-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona**



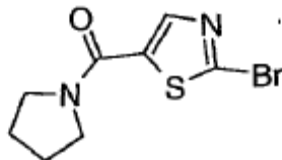
- 15 Se agita una mezcla de 100 ml en tolueno/ EtOH de ácido 4-carboxi-3-fenil-borónico disponible en el mercado y pinacol a 75-80 °C durante 2 horas, luego se concentra, se suspende en tolueno, se concentra y se seca al vacío, dando ácido 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico que se usó sin purificación adicional. El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general E**, usando 2-(*R*)-metil-1-(2-(*S*)-pirrolidinil-metil)pirrolidina y ácido 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoico. Se confirma el producto en bruto por RMN y EM (EM⁺) 417,5 (M+H)⁺, y luego se usa sin purificación adicional.

Preparación del producto intermedio 30

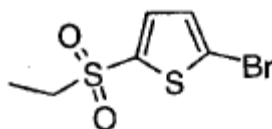
- 20 **Azetidin-1-il-(5-bromo-tiofen-2-il)-metanona**



- 25 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general E**, usando ácido 5-bromo-tiofen-2-carboxílico (CAS 7311-63-9) y azetidina, dando el producto intermedio en bruto. Este material se purifica luego mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-20 %), dando el producto limpio. El producto se confirma por RMN.

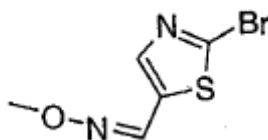
Preparación del producto intermedio 31**(2-Bromo-tiazol-5-il)-pirrolidin-1-il-metanona**

5 El producto intermedio del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general D**, usando ácido 2-bromo-tiazol-5-carboxílico (CAS 54045-76-0) y pirrolidina, dando el producto intermedio en bruto. Este material se purifica luego mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-20 %), dando producto limpio. El producto se confirma mediante RMN.

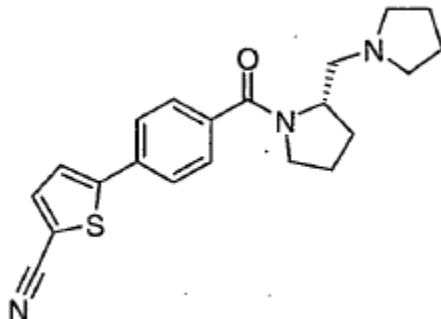
Preparación del producto intermedio 32**2-Bromo-5-etanosulfonil-tiofeno**

10 Se agita una solución de 25 ml en THF/MeOH (2:1) de 2-bromo-5-etilsulfanil-tiofeno (CAS 19991-60-7) a 0-10 °C, mientras se añaden 8 ml de H₂O, y luego 3 equivalentes de Oxone. Se agita la mezcla de reacción durante tres horas a temperatura ambiente, luego se diluye con CH₂Cl₂, se filtra, se lava con NaHCO₃ ac. y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra al vacío. La mezcla en bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc/CH₂Cl₂ al 0-20 %), dando el producto intermedio del título que se confirma mediante RMN.

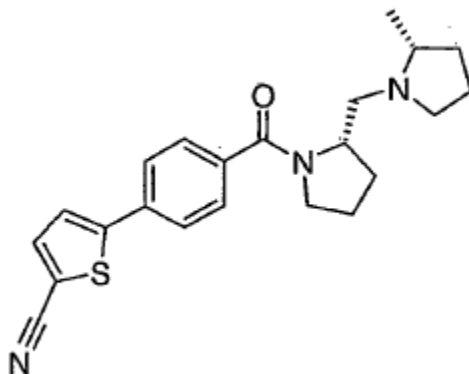
15

Preparación del producto intermedio 33**O-Metil-oxima de 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído**

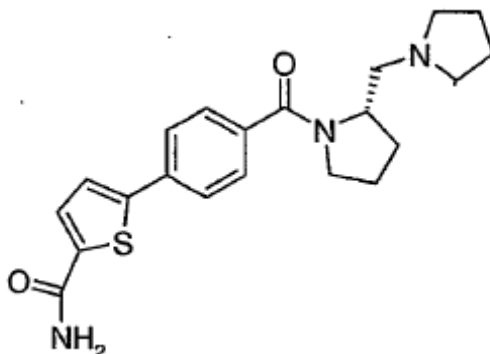
20 Se añade HCl de metoxilamina (1 equivalente) en porciones a una solución de piridina (1 equivalente) agitada de carboxaldehído de 5-bromo-2-tiofeno (1 equivalente) (CAS 4701-17-1). Tras 18 horas, se diluye la reacción con CH₂Cl₂ y se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se concentra al vacío. La mezcla en bruto se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc/hexanos al 0-20 %), dando el producto intermedio del título, que se confirma mediante RMN.

Ejemplo 1**5-[4-(2(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carbonitrilo**

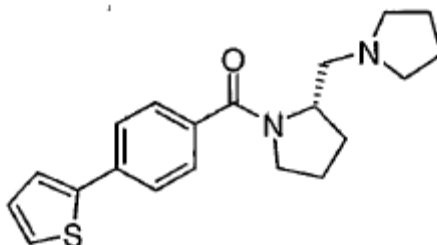
- 5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 100 ml DMF/diclorometano al 10 %, usando ácido 4-(5-ciano-tiofen-2-il)-benzoico (CAS 402765-55-9) (2,75 g, 12,0 mmol), HCl de EDC (3,44 g, 18,0 mmol), HOBt (2,43 g, 18,0 mmol), DIEA (5,22 ml, 30 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (1,54 g, 10,0 mmol), dando el compuesto del título (2,33 g, rendimiento del 64 %). EM(EN⁺) 366,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 2**10 5-{4-[2-(2(S)-2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-carbonil]-fenil}-tiofen-2-carbonitrilo**

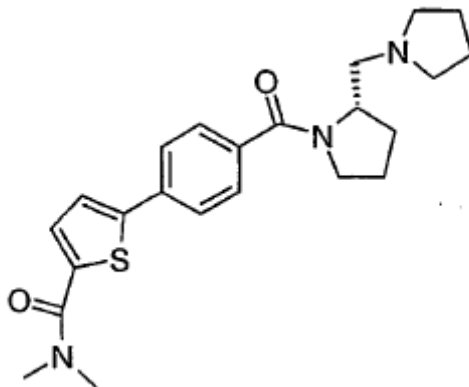
- 15 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 10 ml de DMF/diclorometano al 10 %, usando ácido 4-(5-ciano-tiofen-2-il)-benzoico (CAS 402765-55-9) (360 mg, 1,57 mmol), HCl de EDC (451 mg, 2,36 mmol), HOBt (319 mg, 2,36 mmol), DIEA (1,14 ml, 6,5 mmol) y di-HCl de 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina (314 mg, 1,31 mmol), dando el compuesto del título (60 mg, rendimiento del 13 %). EM(EN⁺) 380,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 3**Amida de ácido 5-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carboxílico**

5 Se agita una solución de 1,5 ml en DMSO de 5-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carbonitrilo (102 mg, 0,28 mmol) a temperatura ambiente, mientras se añaden K_2CO_3 (55 mg, 0,4 mmol) y 0,2 ml de H_2O , y luego H_2O_2 al 30 % (40 mg, 0,33 mmol), y se agita durante una hora. Se diluye la mezcla de reacción con MeOH y se dispone sobre una columna de SCX ((lavado con MeOH, luego elución con NH_3 2 M/MeOH) y se concentra, dando material parcialmente purificado. A continuación, se purifica este material mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: (NH_3 2 M/MeOH) al 0-4 % en CH_2Cl_2 , dando el compuesto del título (60 mg, 56 %). EM(EN+) 384,2.

Ejemplo 4**(2(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-tiofen-2-il-fenil)-metanona**

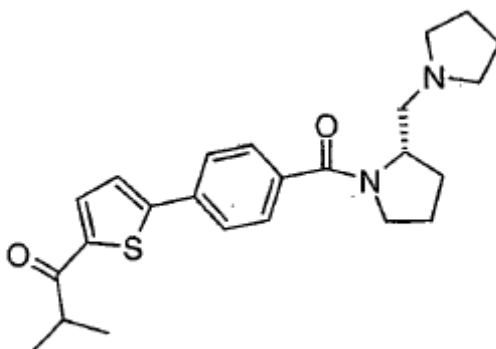
15 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 10 ml de DMF/diclorometano al 10 %, usando ácido 4-(tiofen-2-il)-benzoico (CAS 29886-62-2) (182 mg, 0,89 mmol), HCl de EDC (254 mg, 1,33 mmol), HOBT (180 mg, 1,33 mmol), DIEA (0,39 ml, 2,22 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (116 mg, 10,0 mmol), dando el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 35 %). EM(EN+) 341,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 5**Dimetilamida de ácido 5-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carboxílico**

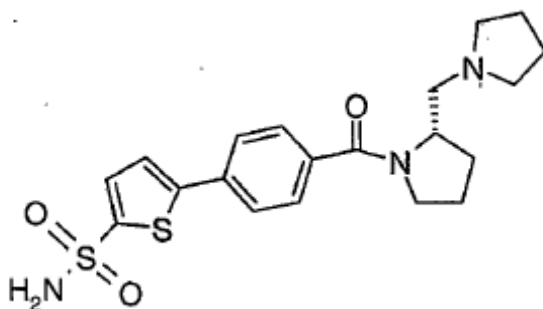
5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 10 ml de DMF/diclorometano al 10 %, usando ácido 4-(5-dimetilcarbamoyl-tiofen-2-il)-benzoico (88 mg, 0,32 mmol), HCl de EDC (86 mg, 0,45 mmol), HOBt (61 mg, 0,45 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,80 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (46 mg, 0,30 mmol), dando el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 81 %). EM(EN⁺) 412,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

10 **2-Metil-1-[5-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-il]-propan-1-ona**



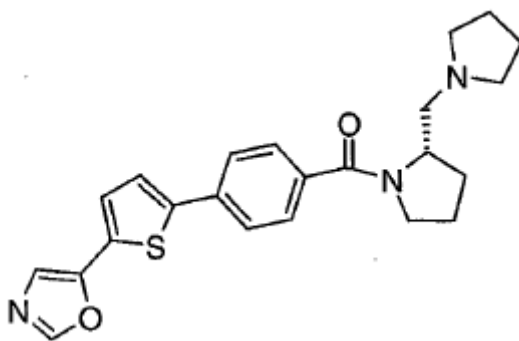
15 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 10 ml de DMF/diclorometano al 50 %, usando sal de litio de ácido 4-(5-isobutiril-tiofen-2-il)-benzoico (96 mg, 0,34 mmol), HCl de EDC (97 mg, 0,51 mmol), HOBt (69 mg, 0,51 mmol), DIEA (0,09 ml, 0,51 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (48 mg, 0,31 mmol), dando el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 71 %). EM(EN⁺) 411,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 7**Amida de ácido 5-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-sulfónico**

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 9 ml de DMF/diclorometano al 50 %, usando sal de litio de ácido 4-(5-sulfamoi-tiofen-2-il)-benzoico (173 mg, 0,61 mmol), HCl de EDC (174 mg, 0,91 mmol), HOBt (123 mg, 0,91 mmol), DIEA (0,26 ml, 1,5 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (79 mg, 0,51 mmol), dando el compuesto del título (74 mg, rendimiento del 34 %). EM(EN+) 420,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

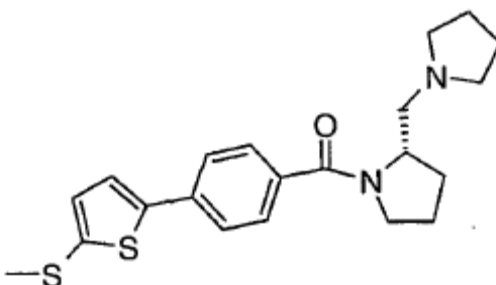
[4-(5-Oxazol-5-il-tiofen-2-il)-fenil]-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



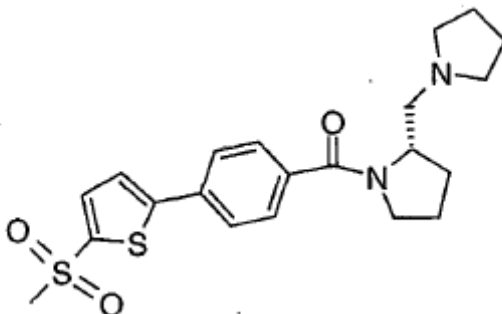
El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 9 ml de DMF/diclorometano al 50 %, usando ácido 4-(5-oxazol-5-il-tiofen-2-il)-benzoico (133 mg, 0,49 mmol), HCl de EDC (143 mg, 0,75 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol), DIEA (0,22 ml, 1,5 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (63 mg, 0,41 mmol), dando el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 48 %). EM(EN+) 408,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

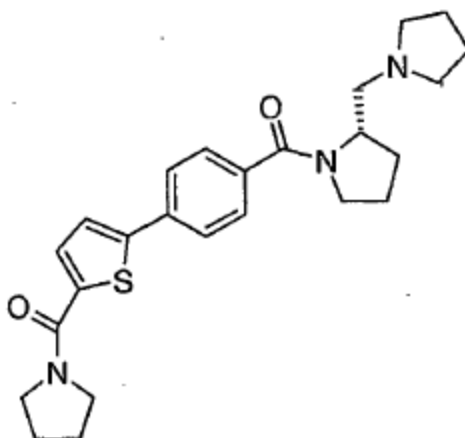
[4-(5-Metilsulfanil-tiofen-2-il)-fenil]-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



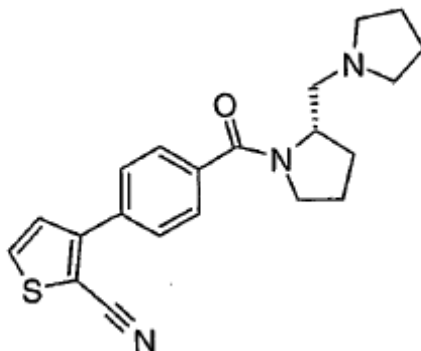
El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 8 ml de DMF/diclorometano al 37 %, usando sal de litio de ácido 4-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-benzoico (51 mg, 0,20 mmol), HCl de EDC (57 mg, 0,30 mmol), HOBt (41 mg, 0,30 mmol), DIEA (0,09 ml, 0,5 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (28 mg, 0,18 mmol), dando el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 71 %). EM(EN+) 387,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 10**[4-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-fenil]-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

- 5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 8 ml DMF/diclorometano al 37 %, usando sal de litio de ácido 4-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-benzoico (92 mg, 0,32 mmol), HCl de EDC (92 mg, 0,48 mmol), HOBt (65 mg, 0,48 mmol), DIEA (0,14 ml, 0,8 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (45 mg, 0,29 mmol), dando el compuesto del título (60 mg, rendimiento del 57 %). EM(EN⁺) 419,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 11**{4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-fenil}-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

- 10 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 5 ml 20 % DMF/diclorometano, usando 4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-benzoico ácido (121 mg, 0,40 mmol), HCl de EDC (115 mg, 0,60 mmol), HOBt (81 mg, 0,60 mmol), DIEA (0,17 ml, 1,0 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (52 mg, 0,34 mmol), dando el compuesto del título (85 mg, 57 % rendimiento del). EM(EN⁺) 438,3 (M+H)⁺.

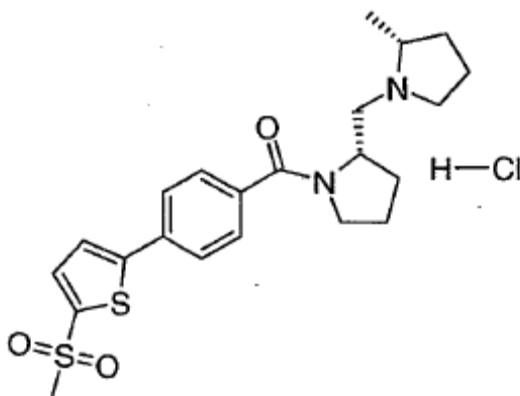
Ejemplo 12**3-[4-(2(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carbonitrilo**

El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 5 ml de DMF/diclorometano al 20 %, usando sal de litio de ácido 4-(2-ciano-tiofen-3-il)-benzoico (141 mg, 0,60 mmol), HCl de EDC (143 mg, 0,75 mmol), HOBt (101 mg, 0,75 mmol), DIEA (0,24 ml, 1,4 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (77 mg, 0,50 mmol), dando el compuesto del título (120 mg, rendimiento del 66 %).

5

Ejemplo 13

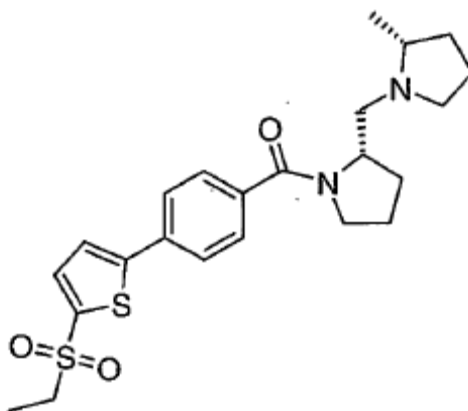
Sal de HCl de [4-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



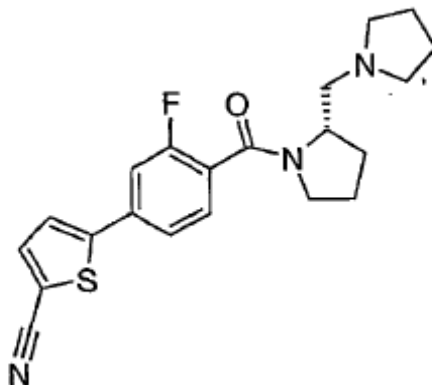
10 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 5 ml de DMF/diclorometano al 50 %, usando sal de litio de ácido 4-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-benzoico (119 mg, 0,42 mmol), HCl de EDC (115 mg, 0,60 mmol), HOBt (81 mg, 0,60 mmol), DIEA (0,19 ml, 1,1 mmol) y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinil-metil)pirrolidina (64 mg, 0,38 mmol), dando el compuesto del título aislado en forma de sal HCl (65 mg, rendimiento del 40 %). EM(EN+) 433,3 (base libre) (M+H)⁺.

15 Ejemplo 14

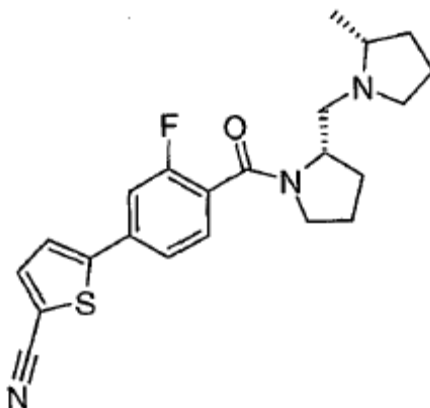
[4-(5-Etanosulfonil-tiofen-2-il)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



20 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 5 ml de DMF/diclorometano al 50 %, usando sal de litio de ácido 4-(5-etanosulfonil-tiofen-2-il)-benzoico (118 mg, 0,39 mmol), HCl de EDC (115 mg, 0,60 mmol), HOBt (81 mg, 0,60 mmol), DIEA (0,17 ml, 1,0 mmol) y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinil-metil)pirrolidina (61 mg, 0,36mmol), dando el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 50 %). EM(EN+) 447,3(M+H)⁺.

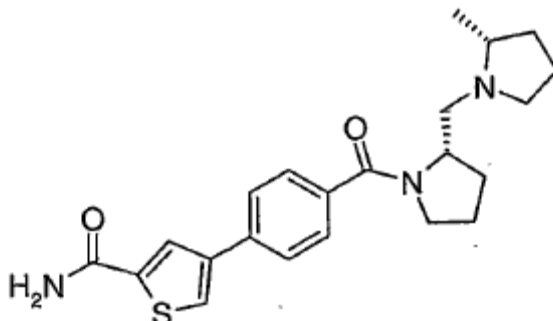
Ejemplo 15**5-[3-Fluoro-4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carbonitrilo**

5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 6 ml de DMF, usando ácido 4-(5-ciano-tiofen-2-il)-2-fluoro-benzoico (248 mg, 1,0 mmol), HCl de EDC (287 mg, 1,5 mmol), HOBT (203 mg, 1,5 mmol), DIEA (0,43 ml, 2,5 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (131 mg, 0,85mmol), dando el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 10 %). EM(EN⁺) 384,2(M+H)⁺.

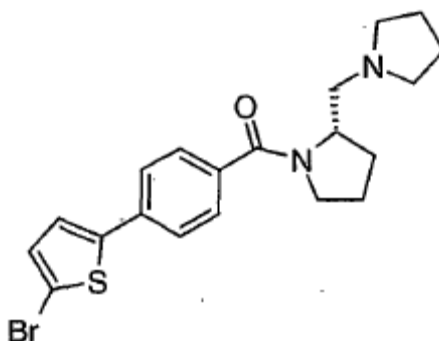
Ejemplo 16**5-{3-Fluoro-4-[2-(S)-(2-R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil]-pirrolidina-1-carbonil]-fenil}-tiofen-2-carbonitrilo**

10 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 6 ml de DMF, usando ácido 4-(5-ciano-tiofen-2-il)-2-fluoro-benzoico (181 mg, 0,73 mmol), HCl de EDC (210 mg, 1,1 mmol), HOBT (149 mg, 1,1 mmol), DIEA (0,31 ml, 1,8 mmol) y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina (101 mg, 0,60 mmol), dando el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 12 %). EM(EN⁺) 398,3(M+H)⁺.

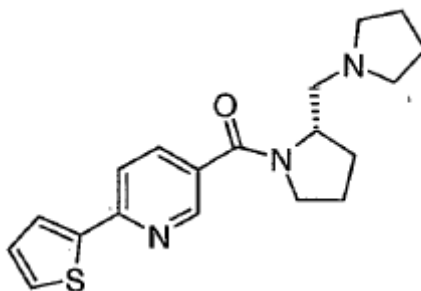
15

Ejemplo 17**Amida de ácido 4-{4-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-carbonil]-fenil}-tiofen-2-carboxílico**

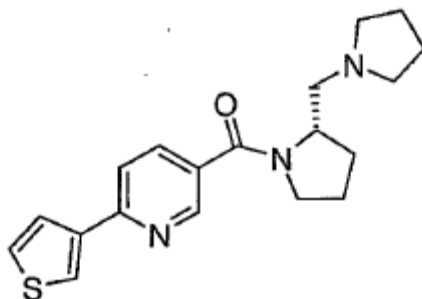
5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D** en 10 ml de DMF/CH₂Cl₂ al 30 %, usando ácido 4-(5-carbamoyl-tiofen-3-il)-benzoico (360 mg, 1,6 mmol), HCl de EDC (439 mg, 2,3 mmol), HOBt (311 mg, 2,3 mmol), DIEA (0,70 ml, 4,0 mmol) y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina (236 mg, 1,4 mmol), dando el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 14 %). EM(EN⁺) 398,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 18**[4-(5-Bromo-tiofen-2-il)-fenil]-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

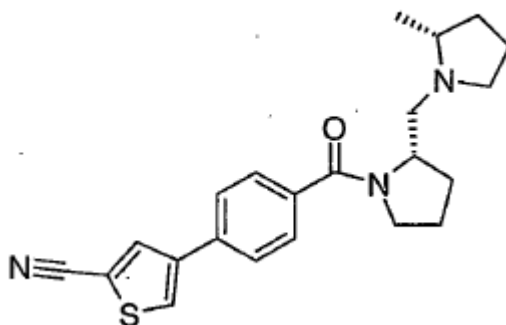
10 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D**, usando ácido 4-(5-bromo-2-tiofen-2-il)-benzoico (CAS 1545208-54-4) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina, dando el compuesto del título (5,42 g). EM(EN⁺) 419,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 19**(2(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(6-tiofen-2-il-piridin-3-il)-metanona**

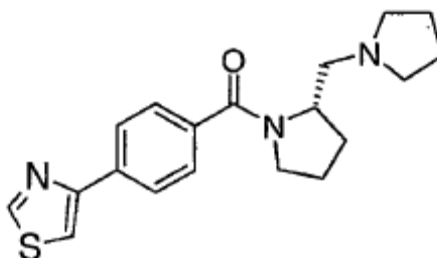
15 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D**, usando ácido 6-tiofen-2-il-nicotínico (CAS 179408-54-9) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina, dando el compuesto del título (58 mg). EM(EN⁺) 342,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 20**(2(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(6-tiofen-3-il-piridin-3-il)-metanona**

5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general D**, usando ácido 6-tiofen-3-il-nicotínico y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina, dando el compuesto del título (35 mg). EM(EN+) 342,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 21**4-{4-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidina-1-carbonil]-fenil}-tiofen-2-carbonitrilo**

10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento general A**, usando 4-bromo-tiofen-2-carbonitrilo (CAS 18791-99-6) y [2-(S)-(2(R)-metilpirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona, dando el compuesto del título (150 mg, rendimiento del 30 %). EM(EN+) 380,2 (M+H)⁺.

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

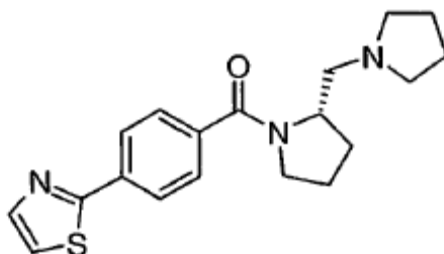
15 **Procedimiento P:** se suspende sal de litio de ácido 4-tiazol-4-il-benzoico (0,10g, 0,47 mmol) en dimetilformamida (5 ml). Se añaden EDC (0,11 g, 0,56 mmol) y HOBt (0,077 g, 0,56 mmol) a temperatura ambiente por ese orden. Se añaden DIEA (0,16 ml, 0,95 mmol) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (0,08 g, 0,52 mmol) a la mezcla. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla. Se lava la capa acuosa varias veces con acetato de etilo. Se lavan las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 veces), se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. Se purifica el residuo en bruto mediante cromatografía SCX (lavado con MeOH, luego elución con NH₃ 2 M/MeOH), dando material parcialmente purificado. A continuación, se purifica este material mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: CH₂Cl₂ al 100 % a 2 M NH₃ al 10 % en

20

MeOH/CH₂Cl₂), dando el compuesto del título (84,5 mg, 52 %). EM(EN+) 342,3.

Ejemplo 23

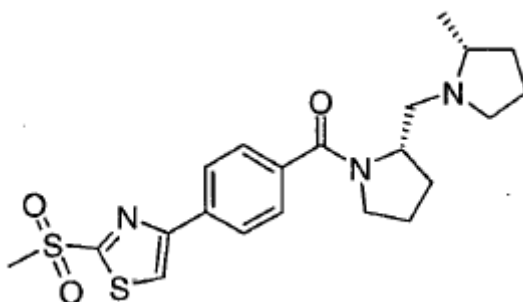
(2-(S)-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-tiazol-2-il-fenil)-metanona



- 5 **Procedimiento N:** el compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento P**, partiendo de sal de litio de ácido 4-tiazol-2-il-benzoico (CAS 266369-49-7) y (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM(EN+) 342,3.

Ejemplo 24

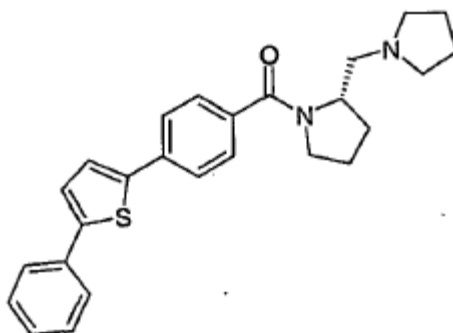
[4-(2-metanosulfonil-tiazol-4-il)-fenil]-[2-(S)-2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil]-pirrolidin-1-il]-metanona



- 10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento N** y **Procedimiento P**, partiendo de metiléster de ácido 4-(2-metanosulfonil-tiazol-4-il)-benzoico y 2-(R)-metil-1-(2-(S)-pirrolidinilmetil)pirrolidina. EM(EN+) 434,12.

Ejemplo 25

- 15 **[4-(5-Fenil-tiofen-2-il)-fenil]-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

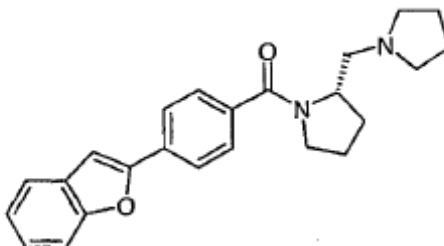


- 20 **Procedimiento Q:** a una solución agitada de bromuro de 4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenilo (100 mg, 0,297 mmol), carbonato de sodio (94,4 mg, 0,890 mmol) y ácido 5-fenil-2-tienil-borónico (302 mg, 1,48 mmol) en tolueno (5 ml), agua (1 ml) y etanol (1,5 ml) bajo nitrógeno, se añade tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0) (34,3 mg, 0,030 mmol). Se calienta la reacción a reflujo durante 48 h. Se deja enfriar la reacción y se une a un cartucho de SCX-2 (10 g). Se lava el cartucho con dos volúmenes de cartucho de dimetilformamida y un volumen de metanol. Se eluye el producto, usando amoníaco 2 M en metanol. Se evapora la solución de amoníaco/metanol sobre un Genevac® HT4. Se purifica la muestra adicionalmente mediante EMCL prep. Se combinan las fracciones de

acetonitrilo/agua resultantes y se evaporan, usando un Genevac®, dando 15 mg de un aceite incoloro (12 %). EM(EN+) 417,2.

Ejemplo 26

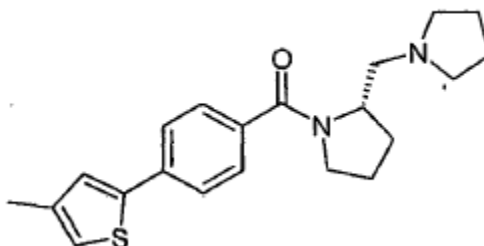
(4-Benzofuran-2-il-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



5 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento Q**, partiendo de ácido 2-benzofuran-borónico y bromuro de 4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenilo, dando 52 mg (47 %). EM(EN+) 375,2.

Ejemplo 27

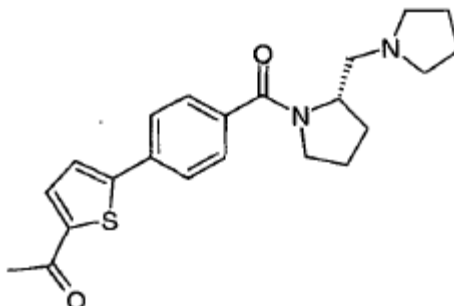
10 **[4-(4-Metil-tiofen-2-il)-fenil]-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**



El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento Q**, partiendo de ácido 4-metil-2-tiofen-borónico y bromuro de 4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina-1-carbonil)-fenilo, dando 70 mg (67 %). EM(EN+) 355,2.

15 **Ejemplo 28**

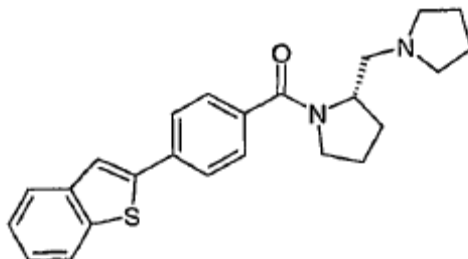
1-{5-[4-((S)-2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-il}-etanona



20 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento Q**, partiendo de ácido 5-acetil-2-tiofen-borónico y bromuro de 4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenilo, dando 42 mg (37 %). EM(EN+) 383,2.

Ejemplo 29

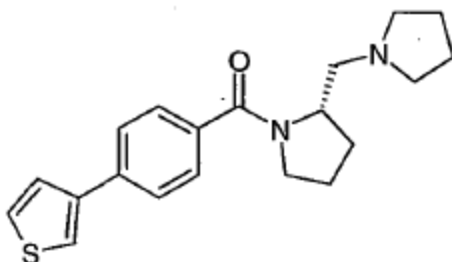
4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-fenil)-((*S*)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



- 5 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento Q**, partiendo de ácido 2-benzotiofen-borónico y bromuro de 4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenilo, dando 40 mg (34 %). EM(EN+) 391,2.

Ejemplo 30

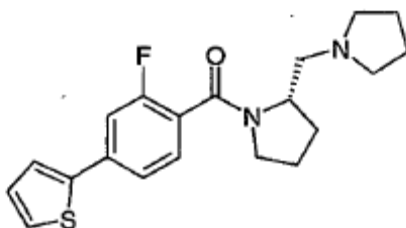
((*S*)-2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-tiofen-3-il-fenil)-metanona



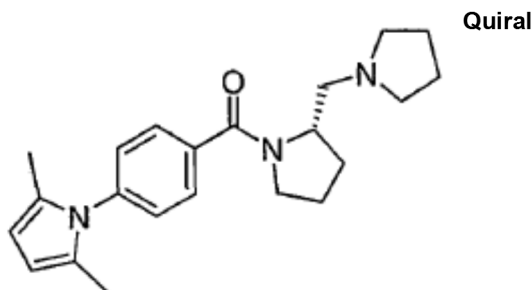
- 10 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento Q**, partiendo de ácido 3-tiofen-borónico y bromuro de 4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenilo, dando 56 mg (56 %). EM(EN+) 341,2.

Ejemplo 31

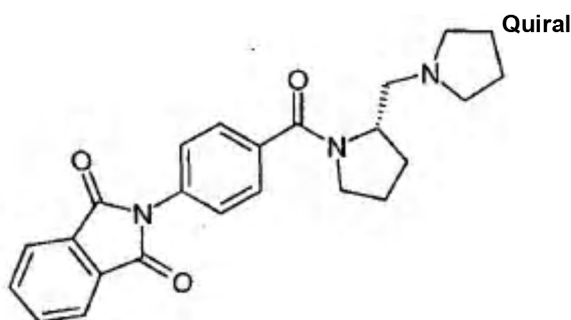
(2-Fluoro-4-tiofen-2-il-fenil)-((*S*)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



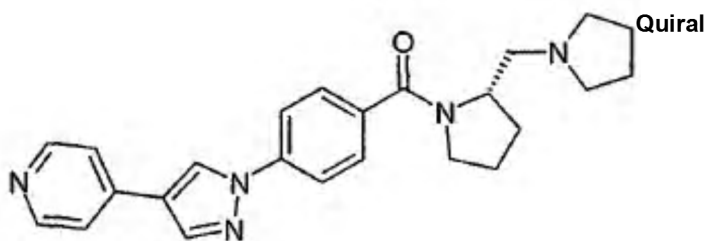
- 15 El compuesto del título se prepara de una manera sustancialmente análoga al **Procedimiento Q**, partiendo de ácido 2-tiofen-borónico y (4-bromo-2-fluoro-fenil)-((*S*)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona, dando 29 mg (58 %). EM(EN+) 359,1.

Ejemplo 32**[4-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-fenil]-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

Procedimiento R: se introducen 151 mg de ácido 4-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-benzoico (CAS 15898-26-7) (0,7 mmol), 154 mg de (S)(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (1,0 mmol) y 720 mg de PS-carbodiimida (1,0 mmol, mmol/g = 1,32) en un vial de 7 ml con 5,0 ml de DMF al 5 % en diclorometano. Se tapa el vial y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se filtra la mezcla de reacción y se lava con CH₂Cl₂. Se concentra el filtrado bajo gas de N₂. El producto en bruto se aplica a cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂: NH₃ 2 M en MeOH = 40:1), dando el producto. 68,2 mg. Rendimiento del 28 %. EM(EN⁺): 352(M+H)⁺.

Ejemplo 33**(S)-2-[4-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-isoindol-1,3-diona**

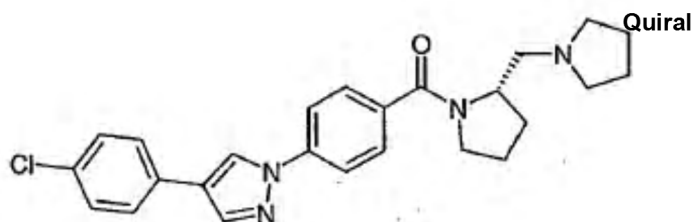
El compuesto del título se prepara a partir de ácido *N*-(4-carboxifenil)ftalimida (N° de registro CAS 5383-82-4) de una manera sustancialmente similar al **Procedimiento R**. EM(EN⁺) 404.

Ejemplo 34**(S)-[4-(4-Piridin-4-il-pirazol-1-il)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-(4-piridin-4-il-pirazol-1-il)benzoico de una manera sustancialmente similar al **Procedimiento R**. EM(EN⁺) 402.

Ejemplo 35

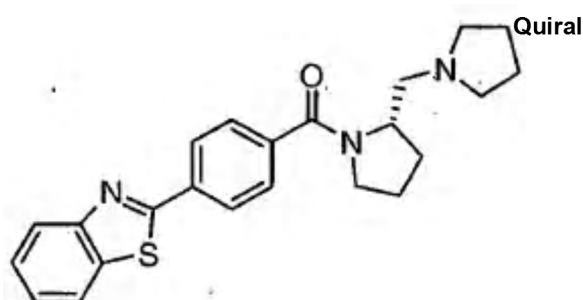
(S)-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-pirazol-1-il]-fenil}-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



5 El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-[4-(4-clorofenil)-pirazol-1-il]benzoico de una manera sustancialmente similar al **Procedimiento R**. EM(EN+) 435.

Ejemplo 36

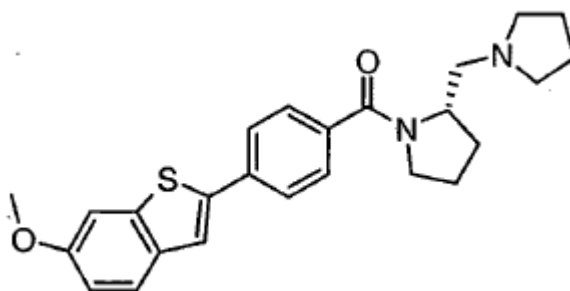
(S)-(4-Benzotiazol-2-il-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



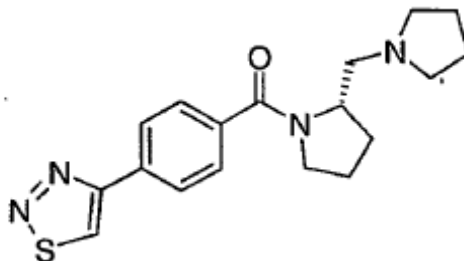
10 El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-benzotiazol-2-il-benzoico (CAS 2182-78-7) de una manera sustancialmente similar al **Procedimiento R**. EM(EN+) 392.

Ejemplo 37

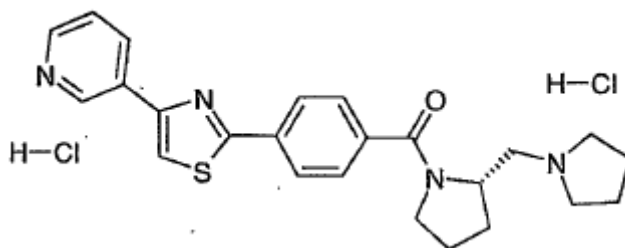
(S)-[4-(6-Metoxi-benzo[*b*]tiofen-2-il)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



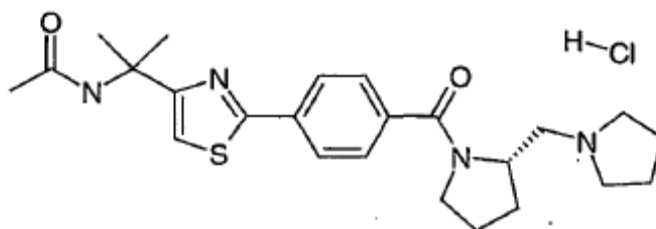
El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-(6-metoxi-benzo[*b*]tiofen-2-il)-benzoico (CAS 588730-73-8) de una manera sustancialmente similar al **Procedimiento R**. EM(EN+) 421.

Ejemplo 38**(S)-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenil)-metanona**

El compuesto del título se prepara a partir de ácido 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)benzoico (CAS 18799-31-1) de una manera sustancialmente similar al **Procedimiento R**. EM(EN+) 343.

Ejemplo 39**Diclorhidrato de [4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

Procedimiento S: se suspende ácido sodio-4-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-benzoico (0,201 g, 0,661 mmol) en 12 ml de tolueno con cloruro de oxalilo (1,322 mmol, 0,116 ml) y 10 microlitros de dimetilformamida. Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 minutos y luego se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra la reacción hasta un sólido oleoso, que se tritura con diclorometano. Se concentra el diclorometano hasta un cloruro de ácido intermedio oleoso, que se usa sin ninguna purificación. Se disuelve el cloruro de ácido en diclorometano y se añade a una mezcla de (S)-(+)-1-(2-pirrolidinil-metil)pirrolidina (Aldrich) (0,08 mmol, 0,0135 ml) y piridina (0,2 mmol, 0,017 ml), y se agita durante 20 minutos. Se diluye la reacción con acetato de etilo y se lava con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separan las capas orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran hasta un aceite. Se tritura el aceite con hexano/dietiléter (1:1), dando la base libre pura sólida. Se disuelve la base libre en 1 ml de metanol y se añaden 0,15 ml de HCl 1 M en dietiléter, proporcionando el compuesto del título tras su concentración. EM (m/e) 419,2 (M+1).

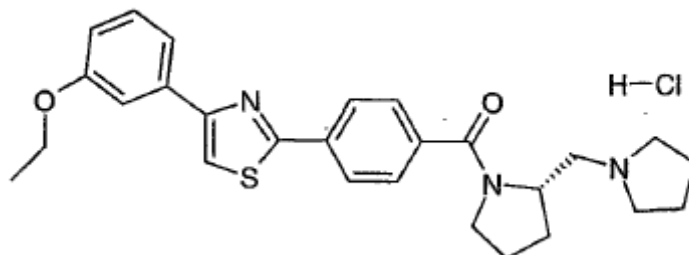
Ejemplo 40**Clorhidrato de N-(1-metil-1-{2-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiazol-4-il}-etil)-acetamida**

Procedimiento T: se introducen ácido 4-[4-(1-acetilamino-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-benzoico (0,099 g, 0,325 mmol), N-metil-morfolina (1,0 mmol, 0,110 ml) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazina (0,88 g, 0,5 mmol) en un matraz y se disuelven en 6 ml de diclorometano. Se agita la reacción durante 40 minutos, y se añade (S)-(+)-1-(2-pirrolidinil-metil)pirrolidina (0,069 g, 0,45 mmol) y se agita durante 1,5 horas. Se diluye la reacción con acetato de etilo y se lava con solución acuosa de bicarbonato de sodio. Se separan las capas orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio, se

filtran y se concentran hasta un residuo oleoso. Se tritura el residuo con dietiléter/hexano (3:1) y se seca, dando la base pura libre. Se disuelve la base libre en 1 ml de diclorometano, y se añade HCl 1 M en dietiléter para hacer precipitar el compuesto del título puro. EM (m/e) 441,3 (M+1).

Ejemplo 41

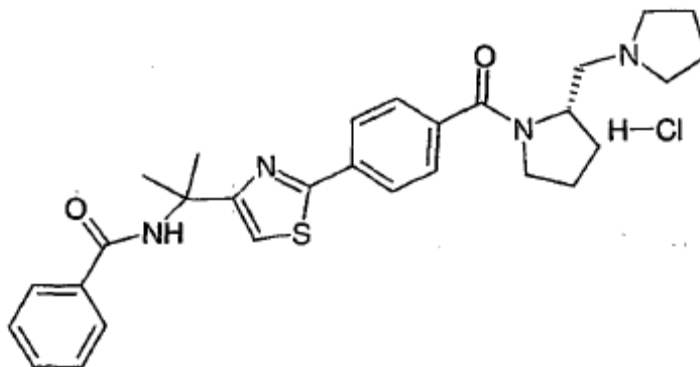
5 Clorhidrato de {4-[4-(3-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-fenil}-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona



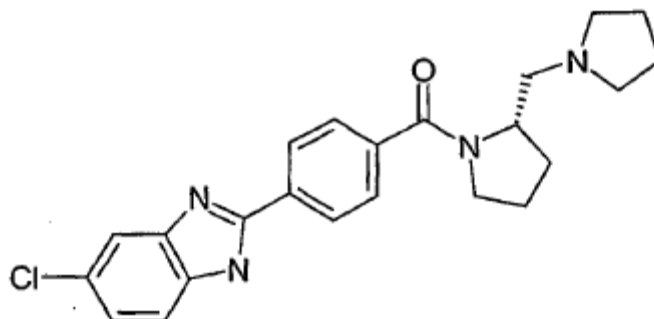
Procedimiento U: se disuelve ácido 4-[4-(3-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-benzoico (0,05 g, 0,154 mmol) [que se puede obtener de una manera similar a los procedimientos detallados en la preparación del producto intermedio 21 y la preparación del producto intermedio 22, usando 2-bromo-1-(3-etoxi-fenil)-etanona (CAS 103793-40-4) y etiléster de ácido 4-tiocarbamoil-benzoico] en 3 ml de dimetilformamida, y se añaden clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (0,03 g, 0,157 mmol) y (S)-(+)-1-(2-pirrolidinil-metil)pirrolidina (0,023 g, 0,150 mmol) y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Se diluye la reacción con acetato de etilo y se lava sucesivamente con solución de bicarbonato de sodio y salmuera. Se separan las capas orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran hasta un residuo en bruto. El residuo se purifica mediante cromatografía de fase inversa. Se disuelve el material purificado en 0,5 ml de metanol, y se añade HCl 1 M en dietiléter, proporcionando el compuesto del título. EM (m/e) 462,5 (M+1).

Ejemplo 42

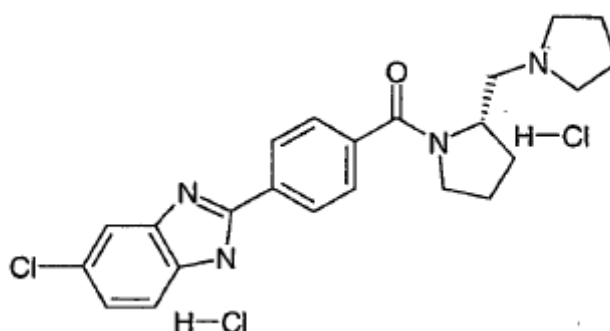
Clorhidrato de N-(1-metil-1-{2-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiazol-4-il}-etil)-benzamida



20 El compuesto del título se prepara sustancialmente de acuerdo con el procedimiento encontrado en el **Procedimiento T**, usando ácido sodio-4-[4-(1-benzoilamin-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-benzoico EM (m/e): 503,3 (M+1).

Ejemplo 43**[4-(5-Cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

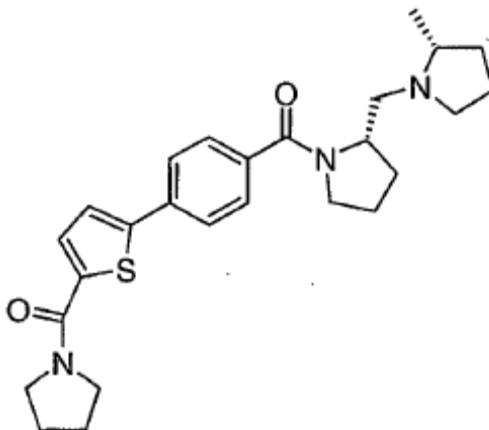
5 A una solución en agitación de (S)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina (1,0 mmol) y *N*-metilmorfolina (1,0 mmol) en diclorometano (0,10 M), se añade lentamente el producto de cloruro de 4-(5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-benzoílo (1,0 mmol) diluido en diclorometano. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante dos horas. Transcurrido este tiempo, se lava la reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, mientras se extrae con isopropanol/diclorometano al 10 %. Se concentran las capas orgánicas al vacío. Se purifica mediante cromatografía radial, eluyendo con amoníaco 2 M en metanol y diclorometano. EM (m/e): 409,3 (M+1).

10 Ejemplo 44**Sal diclorhidrato de [4-(5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona**

15 Se disuelve sal diclorhidrato de [4-(5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-fenil]-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona en diclorometano mínimo y se añade ácido clorhídrico 1 M en éter hasta que la solución se vuelve turbia. Se añade éter/hexanos (1:1) y se concentra al vacío, produciendo la sal. EM (m/e): 409,3 (M+1).

Ejemplo 45

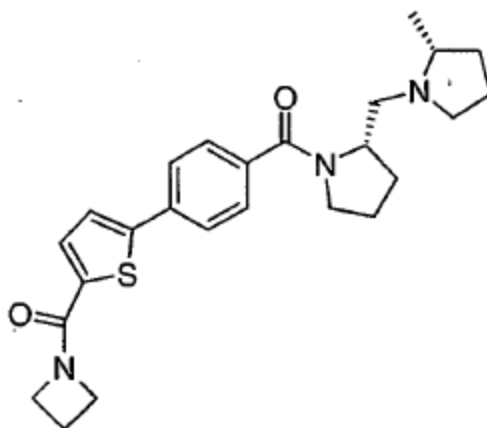
[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-[5-(pirrolidina-1-carbonil)-tiofen-2-il]-fenil]-metanona



5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general A**, usando [2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona (398 mg, 1,0 mmol) y (5-bromo-tiofen-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona (CAS 326875-64-3) (261 mg, 1,0 mmol), dando 150 mg (rendimiento del 34 %). EM(EN⁺) 452,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

[4-[5-(Azetidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona

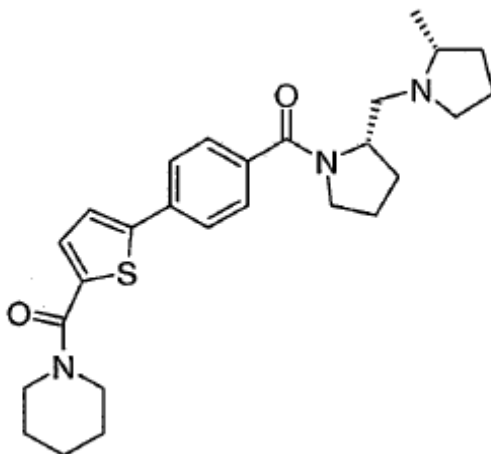


10 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general A**, usando [2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona (367 mg, 0,92 mmol) y azetidin-1-il-(5-bromo-tiofen-2-il)-metanona (226 mg, 0,92 mmol), dando 80 mg (rendimiento del 21 %). EM(EN⁺) 438,3 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 47

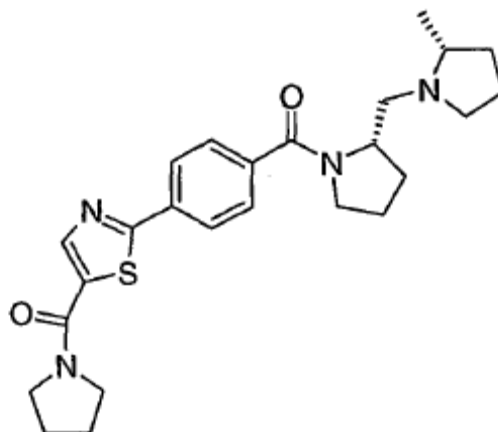
[2-(S)-(2-(R)-Metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-[5-(piperidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-fenil]-metanona



5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general A**, usando [2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona (550 mg, 1,4 mmol) y (5-bromo-tiofen-2-il)-piperidin-1-il-metanona (CAS 626242-11-3) (315 mg, 1,2 mmol), dando 260 mg (rendimiento del 48 %). EM(EN⁺) 466,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 48

[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-fenil]-metanona

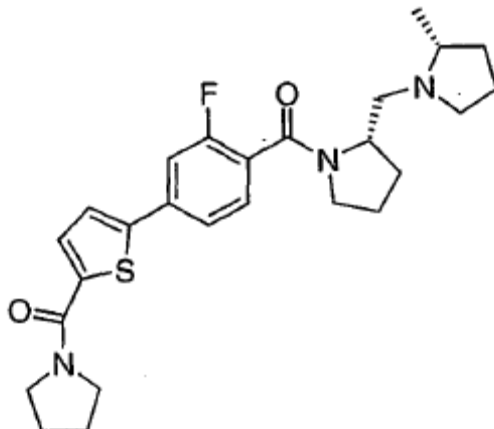


10 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general A**, usando [2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona (199 mg, 0,5 mmol) y (2-bromo-tiazol-5-il)-pirrolidin-1-il-metanona (120 mg, 0,46 mmol), dando 30 mg (rendimiento del 14 %). EM(EN⁺) 453,3 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 49

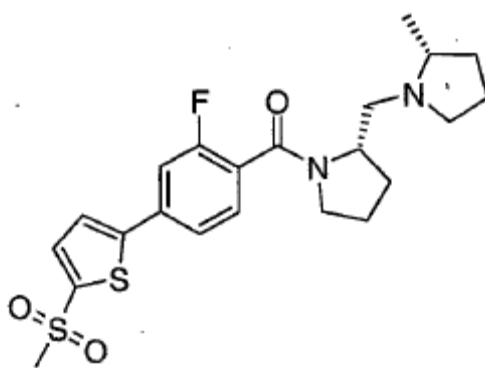
{2-Fluoro-4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-fenil}-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrrolidin-1-il]-metanona



- 5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general A**, usando [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona (408 mg, 0,98 mmol) y (5-bromo-tiofen-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona (CAS 326875)(256 mg) EM 470,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

[2-Fluoro-4-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona

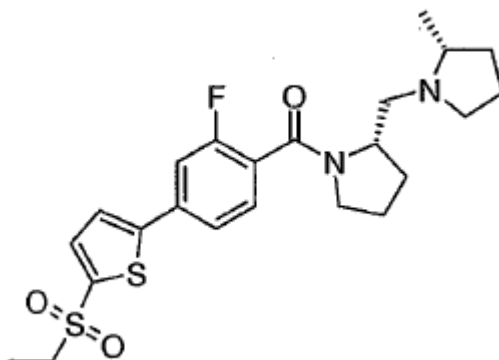


- 10 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general A**, usando [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona (458 mg, 1,1 mmol) y 2-bromo-5-metanosulfonil-tiofeno (CAS 2160-61-4) (255 mg, 1,0 mmol), dando 350 mg (rendimiento del 78 %). EM(EN+) 451,2 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 51

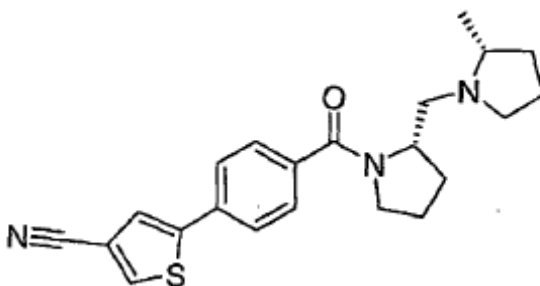
[4-(5-Etanosulfonil-tiofen-2-il)-2-fluoro-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



- 5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general A**, usando [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona (458 mg, 1,1 mmol) y 2-bromo-5-etanosulfonil-tiofeno (255 mg, 1,0 mmol), dando 165 mg (rendimiento del 35 %). EM(EN⁺) 465,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

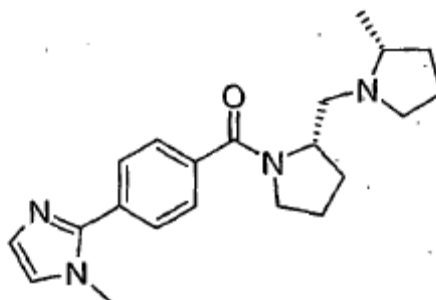
5-{4-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-carbonil]-fenil}tiofen-3-carbonitrilo



- 10 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general A**, usando [2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona (351 mg, 0,88 mmol) y 5-yodo-tiofen-3-carbonitrilo (CAS 18800-02-7) (165mg, 0,88 mmol), dando 100 mg (rendimiento del 30 %). EM(EN⁺) 380,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

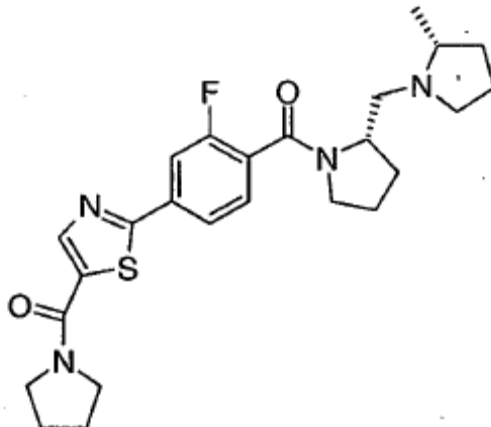
[4-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



- 20 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general A**, usando [2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona (439 mg, 1,1 mmol) y 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (CAS 16681-59-7) (161mg, 1,0 mmol), dando 39 mg (rendimiento del 11 %). EM(EN⁺) 353,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

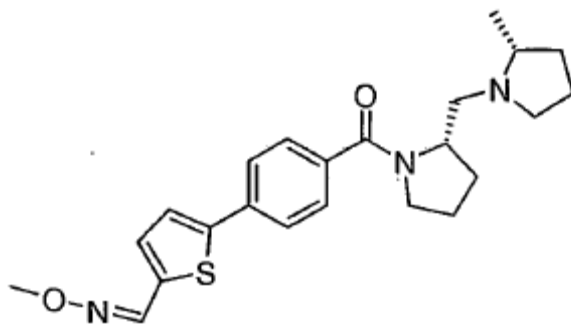
{2-Fluoro-4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-fenil}-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona



- 5 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general A**, usando [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona (354 mg, 0,85 mmol) y (2-bromo-tiazol-5-il)-pirrolidin-1-il-metanona (222 mg, 0,85 mmol), dando 130 mg (rendimiento del 32 %). EM(EN⁺) 471,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

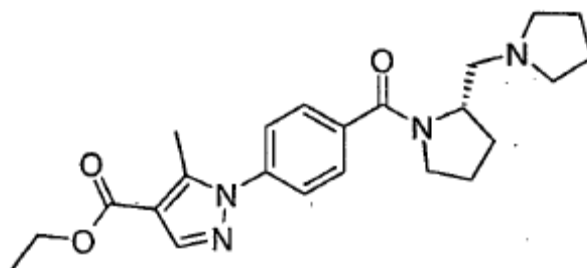
- 10 **O-Metil-oxima de 5-[4-[2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-carbonil]-fenil]-tiofen-2-carbaldehído**



- 15 El compuesto del título se prepara de una manera análoga al **Procedimiento general A**, usando [2-(S)-(2-(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-metanona (351 mg, 0,88 mmol) y O-metil-oxima de 2-bromo-tiazol-5-carbaldehído (176 mg, 0,80 mmol), dando 166 mg (rendimiento del 59 %). EM(EN⁺) 412,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

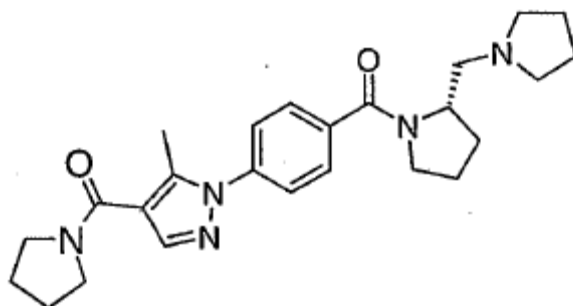
L-Tartrato de etiléster de ácido 5-metil-1-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico



Se agita una mezcla de 1-(4-carboxifenil)-5-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (548 mg, 2 mmol), (S)-(+)-1-(2-pirrolidinil-metil)pirrolidina (308 mg, 2 mmol), TBTU (700 mg, 2,2 mmol) y trietilamina (300 mg, 3 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añade agua y se extrae el producto con acetato de etilo. Se lava el disolvente con agua, se seca y se evapora al vacío. El producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice por elución con metanol al 10 % en diclorometano. El producto se convierte en el compuesto del título, usando ácido L-tartárico en metanol. EM (m/e): 411,2 (M+1).

Ejemplo 57

{5-Metil-1-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-pirrolidin-1-il-metanona



Se hidroliza etiléster de ácido 5-metil-1-[4-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico del **Ejemplo 56** (270 mg, 0,66 mmol), usando hidróxido de litio en metanol acuoso y se recupera la sal de litio resultante por liofilización. Se disuelven la sal de litio, pirrolidina (140 mg, 2 mmol), TBTU (325 mg, 1 mmol) y trietilamina (212 mg, 2 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y se agita la mezcla durante 18 horas. Se diluye la reacción con agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad. El producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando metanol al 10 % en diclorometano y el compuesto del título se recupera por cristalización en acetato de etilo. EM (m/e): 436,3 (M+1).

Las sales farmacéuticas de la invención normalmente se forman haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con una cantidad equimolar o en exceso de ácido o base. En general, los reactivos se combinan en un disolvente común tal como dietiléter, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benceno, y similares, para las sales de adición de ácido, o agua, un alcohol o un disolvente clorado tal como diclorometano para las sales de adición de base. Las sales se separan normalmente de la solución por precipitación en de aproximadamente una hora a aproximadamente diez días, y se pueden aislar mediante filtración u otros procedimientos convencionales.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticas de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido *p*-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido acético, y similares. Las sales farmacéuticas de adición de ácido preferidas son aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico.

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

Se puede determinar el tiempo óptimo para realizar las reacciones de los esquemas, preparaciones y procedimientos mediante el control del progreso de la reacción a través de técnicas cromatográficas convencionales. Además, se prefiere realizar las reacciones de la invención bajo atmósfera inerte tal como, por ejemplo, argón o nitrógeno. En general, la elección del disolvente es irrelevante a condición de que el disolvente empleado sea inerte para la reacción en curso y disuelva suficientemente los reactivos para efectuar la reacción deseada. Preferentemente, los compuestos se aíslan y se purifican antes de su uso en las reacciones posteriores. Algunos compuestos se pueden separar por cristalización de la solución de la reacción durante su formación y, a continuación, recogerse mediante filtración, o se puede eliminar el disolvente de la reacción mediante extracción, evaporación o decantación. Se pueden purificar adicionalmente los productos intermedios y productos finales de Fórmula I, si se desea, mediante técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

El experto en la materia apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Se pueden proteger o modificar estos compuestos en un momento conveniente de la síntesis mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

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

10 Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y que se pueden obtener fácilmente. Preferentemente, el compuesto se administra por vía oral. Preferentemente, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el objetivo deseado.

15 En general, es posible variar o ajustar la cantidad de la composición activa de la invención en una dosis unitaria de preparación de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 950 miligramos, más preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 miligramos, y normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación concreta. La dosis real empleada se puede variar dependiendo de la edad, sexo, peso y gravedad de la afección que se esté tratando. Dichas técnicas son bien conocidas por los expertos en la materia. Por lo general, la forma de dosificación oral para seres humanos que contiene los principios activos se puede 20 administrar 1 o 2 veces al día.

Utilidad

25 Los compuestos de Fórmula I son eficaces como antagonistas o agonistas inversos del receptor de la histamina H3 y, por tanto, inhiben la actividad del receptor H3. Más concretamente, estos compuestos son antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de la histamina H3. Como antagonistas selectivos o agonistas inversos, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones responsables de la inactivación del receptor de la histamina H3, que incluyen, pero sin limitación, obesidad y otros trastornos relacionados con la alimentación, y trastornos cognitivos. Se postula que los antagonistas selectivos o agonistas inversos de H3R aumentarán los niveles de histamina en el cerebro y, posiblemente, el de otras monoaminas, generando la inhibición del consumo de alimentos, a la vez que se reducen al mínimo las consecuencias periféricas. Aunque en la técnica se conoce una serie de antagonistas de H3R, ninguno ha demostrado ser un fármaco 30 satisfactorio contra la obesidad o los trastornos cognitivos. Hay cada vez más pruebas de que la histamina desempeña un papel importante en la homeostasis de la energía. La histamina actúa como un neurotransmisor en el hipotálamo, suprimiendo el apetito. La histamina es una amina casi ubicua que se encuentra en muchos tipos de células, y se une con una familia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Esta familia proporciona un mecanismo mediante el cual la histamina puede provocar respuestas celulares distintas basadas en la distribución del receptor. Tanto H1R como H2R están ampliamente distribuidos. H3R se expresa principalmente en el cerebro, en concreto, en el tálamo y el núcleo caudado. Se encontró una alta densidad de H3R en el centro de alimentación del cerebro. Recientemente, se ha identificado un nuevo receptor GPRv53 de la histamina. GPRv53 se encuentra a niveles altos en los glóbulos blancos periféricos; solo han sido identificados niveles bajos en el cerebro por algunos 35 investigadores, mientras que otros no lo detectan en el cerebro. Sin embargo, cualquier esfuerzo de investigación farmacológica iniciada en torno al H3R, debe tener en cuenta a GPRv53, así como al resto de subtipos.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar fácilmente, usando un ensayo de proximidad por centelleo (SPA) de inhibición competitiva basado en el ensayo de unión de H3R, usando [3H]- α -metilhistamina como ligando. Se pueden transfectar líneas de células estables que incluyen, pero sin limitación, HEK, con ADNc que codifica H3R para preparar membranas usadas para el ensayo de unión. La técnica se ilustra a continuación (Preparación de membranas del subtipo del receptor de la histamina) para los subtipos del receptor de la histamina.

45 Las membranas aisladas como se ha descrito en (Preparación de membranas del subtipo del receptor de la histamina) se usaron en un ensayo funcional de [35S]GTP γ S. La unión de [35S]GTP γ S a las membranas indica la actividad del agonista. Se ensayaron los compuestos de la invención de Fórmula I en cuanto a su capacidad para inhibir la unión en presencia de agonistas. Como alternativa, se usaron las mismas líneas de células transfectadas en un ensayo de AMPc, en el que los agonistas de H3R inhibieron la síntesis activada por forskolina de AMPc. Se ensayaron los compuestos de Fórmula I respecto de su capacidad de permitir la síntesis de AMPc estimulada por forskolina en presencia del agonista.

Preparación de membranas del subtipo del receptor de la histamina

55 A. Preparación de membranas de H1R

Se clonó ADNc del receptor de la histamina 1 humana (H1R) en un vector de expresión en mamíferos que contenía el promotor CMV (pcADN3.1(+), Invitrogen) y se transfectó en células HEK293, usando el reactivo de transfección

FuGENE (Roche Diagnostics Corporation). Se seleccionaron las células transfectadas, usando G418 (500 µg/ml). Se cultivaron las colonias que sobrevivieron a la selección y se ensayaron para la unión de la histamina con las células cultivadas en placas de 96 pocillos, usando un ensayo de proximidad por centelleo (SPA) basado en el ensayo de unión del radioligando. En síntesis, se cultivaron las células que representaban los clones individuales seleccionados en forma de monocapas confluentes en placas de 96 pocillos (Costar Clear Bottom Plates, N° 3632) sembrando los pocillos con 25.000 células y cultivándolas durante 48 horas (37 °C, CO₂ al 5 %). Se retiró el medio de crecimiento y se enjuagaron los pocillos dos veces con PBS (menos Ca²⁺ o Mg²⁺). Para la unión total, se ensayaron los pocillos en una reacción SPA que contenía Tris-HCl 50 mM (tampón de ensayo), pH 7,6, perlas SPA de 1 mg con aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, N° RPNQ0001) y ³H-pirilamina 0,8 nM (Net-594, NEN) (volumen total por pocillo = 200 µl). Se añadió astemizol (10 µM, Sigma N° A6424) a los pocillos apropiados para determinar la unión inespecífica. Se cubrieron las placas con FasCal y se incubaron a temperatura ambiente durante 120 minutos. Tras la incubación, se centrifugaron las placas a 1.000 rpm (~800 g) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se recomptaron las placas en un contador por centelleo Trilux 1450 Microbeta de Wallac. Se seleccionaron varios clones como positivos para la unión, y se usó un solo clon (H1R40) para preparar las membranas para los estudios de unión. Se volvieron a suspender los microgránulos celulares, que representaban ~10 gramos, en 30 ml de tampón de ensayo, se mezclaron mediante movimientos vorticiales y se centrifugaron (40.000 g a 4 °C) durante 10 minutos. Se repitieron 2 veces más la resuspensión, vortización y centrifugación de los microgránulos. Se volvieron a suspender los microgránulos celulares finales en 30 ml y se homogenizaron con un homogenizador de tejidos Polytron. Las determinaciones de la proteína se realizaron usando el reactivo de ensayo de proteínas Coomassie Plus (Pierce). Se usaron cinco microgramos de proteínas por pocillo en el ensayo SPA de unión al receptor.

B. Preparación de membranas de H2R

Se clonó ADNc del receptor de la histamina 2 humana, se expresó y se transfectó en células HEK 293 como se ha descrito anteriormente. Se ensayó la unión de la histamina con las células mediante el SPA descrito anteriormente. Para la unión total, se ensayaron las células en una reacción de SPA que contenía Tris-HCl 50 mM (tampón de ensayo), pH 7,6, perlas de SPA de 1 mg de aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, N° RPNQ0001) y ³H-tiotidina 6,2 nM (Net-688, NEN) (volumen total por pocillo = 200 µl). Se añadió cimetidina (10 µM, Sigma N° C4522) a los pocillos apropiados para determinar la unión inespecífica.

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

C. Preparación de membranas de H3R

Se clonó ADNc del receptor de la histamina 3 humana, se expresó como se ha descrito en el apartado de A. Preparación de membranas de H1R anterior. Se seleccionaron las células transfectadas usando G418 (500 µg/ml), se cultivaron y se ensayaron en cuanto a la unión de la histamina mediante el SPA descrito anteriormente. Para la unión total, se ensayaron las células en una reacción de SPA descrita anteriormente, que contenía Tris-HCl 50 mM (tampón de ensayo), pH 7,6, perlas de SPA de 1 mg de aglutinina de germen de trigo (Amersham Pharmacia Biotech, N° RPNQ0001) y (³H)-n-α-metilhistamina 1 nM (NEN, NET1027) (volumen total por pocillo = 200 µl). Se añadió tioperimida para determinar la unión inespecífica. Se seleccionaron varios clones como positivos para la unión, y se usó un solo clon (H3R8) para preparar las membranas para los estudios de unión descritos anteriormente. Se usaron cinco microgramos de proteínas por pocillo en el ensayo SPA de unión al receptor.

D. Preparación de membranas de GPRv53

Se clonó ADNc del receptor GPRv53 humano y se expresó como se describe en el apartado de A. Preparación de membranas de H1R anterior. Se seleccionaron las células transfectadas, se ensayaron para la unión de la histamina y se seleccionaron. Se cultivaron células HEK293 GPRv53 50 hasta la confluencia en DMEM/F12 (Gibco) suplementado con FBS al 5 % y 500 µg/ml de G418, y se lavaron con PBS de Dulbecco (Gibco) y se cosecharon mediante raspado. Se homogenizaron las células enteras con un mezclador de tejido Polytron en tampón de unión, Tris 50 mM pH 7,5. Se incubaron 50 µg de lisados celulares en placas de 96 pocillos con histamina 3 nM (3H) y compuestos del tampón de unión durante 2 horas a temperatura ambiente. Se filtraron los lisados a través de filtros de fibra de vidrio (Perkin Elmer) con un cosechador de células Tomtec. Se contaron los filtros con láminas de material de centelleo en fundido (Perkin Elmer) en un contador por centelleo Trilux 1450 Microbeta de Wallac durante 5 minutos.

Resultados farmacológicos

ELISA de AMPc

Se sembraron células HEK293 H3R8 preparadas como se ha descrito anteriormente a una densidad de 50.000 células/pocillo y se cultivaron durante la noche en DMEM/F12 (Gibco) suplementado con FBS al 12 % y 500 µg/ml de G418. Al día siguiente, se retiró el medio de cultivo del tejido y se sustituyó con 50 µl de medio de cultivo celular que contenía 3-isobutil-1-metilxantina 4 mM (Sigma) y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se

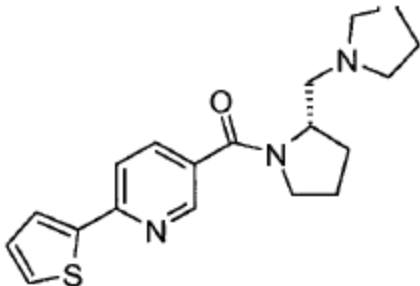
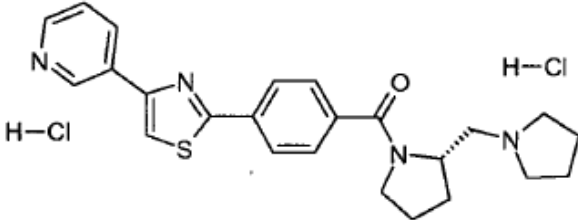
añadieron los antagonistas en 50 μ l de medio de cultivo celular y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió el agonista R-(-)- α -metilhistamina (RBI) a una dosis de respuesta de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M a los pocillos en 50 μ l de medio de cultivo celular y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 50 μ l de medio de cultivo celular que contenía Forskolina 20 μ M (Sigma) a cada pocillo y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se retiró el medio de cultivo y se lisaron las células en HCl 0,1 M y se midió el AMPc mediante ELISA (Assay Designs, Inc).

Ensayo de unión de [35 S] GTP γ [S]

Se ensayó la actividad antagonista de los compuestos seleccionados para la inhibición de la unión de [35 S] GTP γ [S] con las membranas de H3R en presencia de agonistas. Los ensayos se realizaron a temperatura ambiente en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM y GDP 10 μ M a pH 7,4 en un volumen final de 200 μ l en placas Costar de 96 pocillos. Se añadieron a cada pocillo membranas aisladas de la línea de células HEK293 que expresan H3R8 (20 μ g/pocillo) y GDP en un volumen de 50 μ l de tampón de ensayo. A continuación, se añadió el antagonista a los pocillos en un volumen de 50 μ l de tampón de ensayo y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron el agonista R-(-)- α -metilhistamina (RBI) a cualquier dosis de respuesta de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M o concentración fija de 100 nM a los pocillos en un volumen de 50 μ l de tampón de ensayo y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió GTP γ [35 S] a cada pocillo en un volumen de 50 μ l de tampón de ensayo a una concentración final de 200 pM, seguido de la adición de 50 μ l de perlas de SPA recubiertas con 20 mg/ml de WGA (Amersham). Se contaron las placas en un contador por centelleo Trilux 1450 Microbeta de Wallac durante 1 minuto. Los compuestos que inhibieron más del 50 % de la unión específica del ligando radioactivo con el receptor se diluyeron en serie para determinar una K_i (nM).

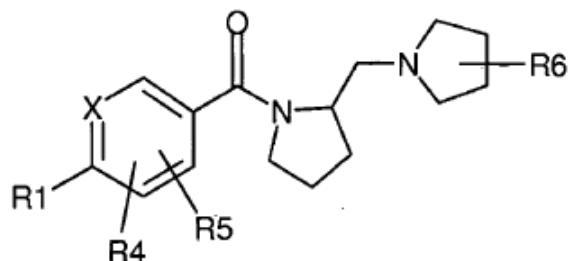
Todos los compuestos que se exponen en los ejemplos presentan afinidad por el receptor H3 superior a 1 μ M en el ensayo de unión de H3R. Los compuestos preferidos de la invención presentan afinidad por el receptor H3 superior a 200 nM. Los compuestos más preferidos de la invención presentan afinidad por el receptor H3 superior a 20 nM. A continuación, se proporcionan los resultados para el compuesto indicado.

Tabla 2

Ejemplo	K _i (nM)
	13,8
	3,1

REIVINDICACIONES

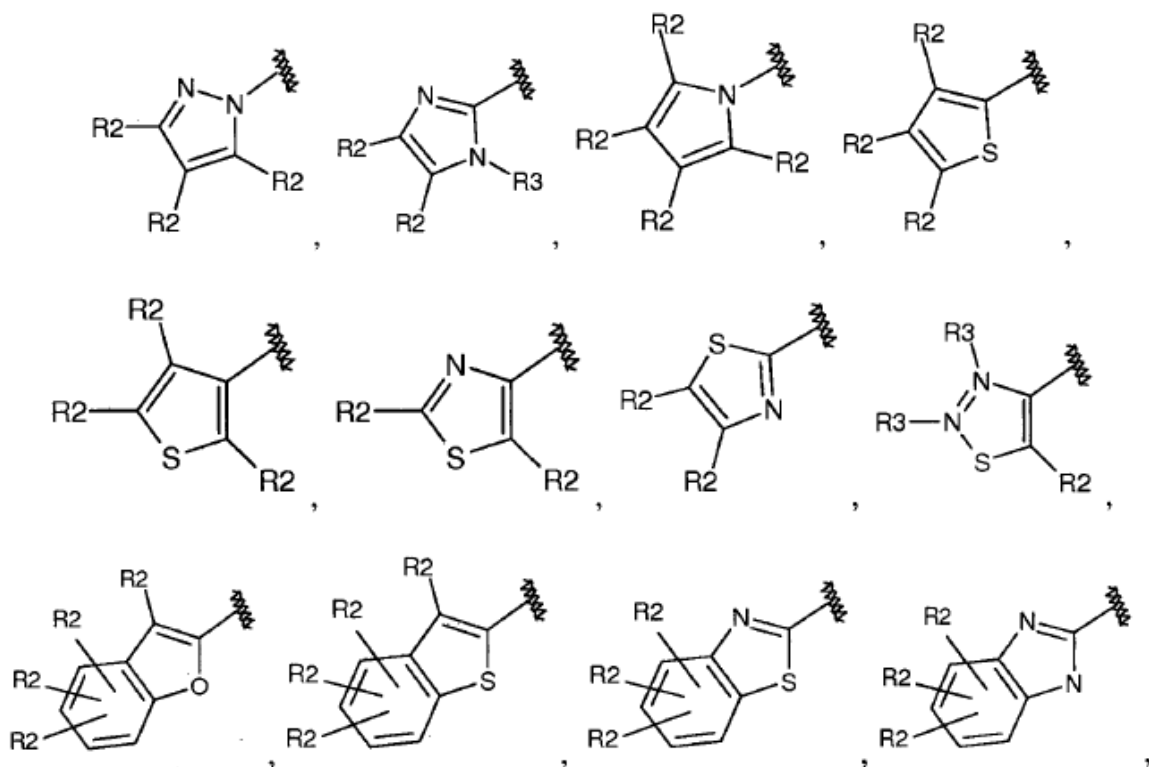
1. Un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I:



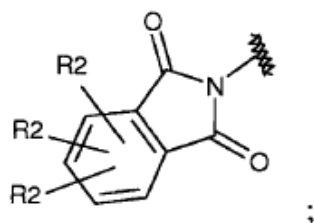
(I)

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

- 5 X es carbono (sustituido con hidrógeno o sustituido con R⁴ o R⁵) o nitrógeno;
R¹ se selecciona entre:



y



- 10 R² es seleccionado entre -H, -Br, -Cl, -CH₃, -CN, -C(O)CH₃, -C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)-pirrolidinilo, -C(O)N-azetidino, -C(O)N-piperidino, -OCH₃, -SCH₃, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -

SO₂NH₂, -oxazolilo, -fenilo, -3-etoxifenilo, -4-clorofenilo, -4-piridinilo, -3-piridinilo, -N-isopropilacetamida, -N-isopropilbenzamida y -2-carbaldehído-O-metil-oxima;

R³ es, independientemente, en cada aparición -H, -alquilo (C₁-C₇), -SO₂R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NR⁷R⁸ o -C(O)OR⁷;

R⁴ y R⁵ son, independientemente, -H, -OH, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃) o -OR⁹, a condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R⁴ y R⁵ no estén unidos a X;

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

R⁷ y R⁸ son, independientemente, -H, -fenilo, -alquilo (C₁-C₇); o

R⁷ y R⁸ se combinan con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 4 a 7 miembros;

R⁹ es -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₃) o -OR⁷,

en el que, en cada aparición, -alquilo (C₁-C₃) y -alquilo (C₁-C₇) están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 halógenos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es carbono (sustituido con hidrógeno o sustituido con R⁴ o R⁵).

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es nitrógeno.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R⁶ es -alquilo (C₁-C₃).

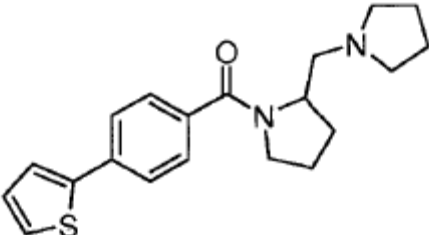
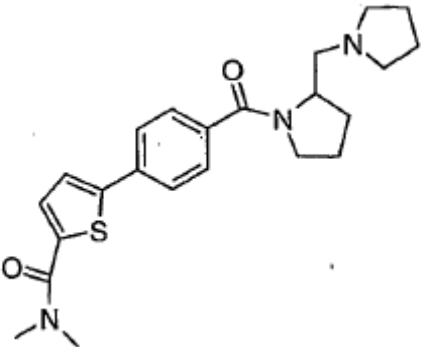
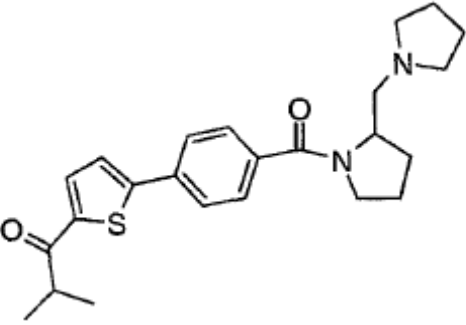
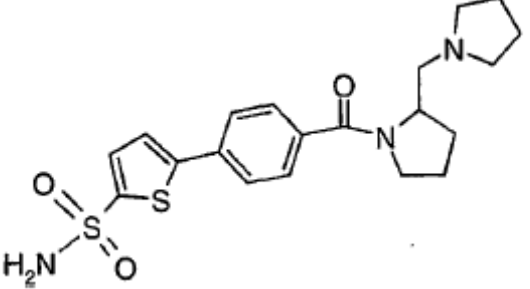
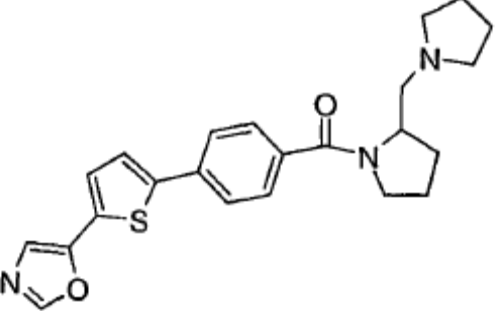
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R⁶ es -CH₃.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que: R³ es -hidrógeno o -CH₃; R⁴ es -hidrógeno; y R⁵ es -hidrógeno o -F; y R⁶ es hidrógeno o -CH₃.

7. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre las fórmulas X1 a X43 y X45 a X56:

Número de fórmula	Estructura
X1	
X2	
X3	

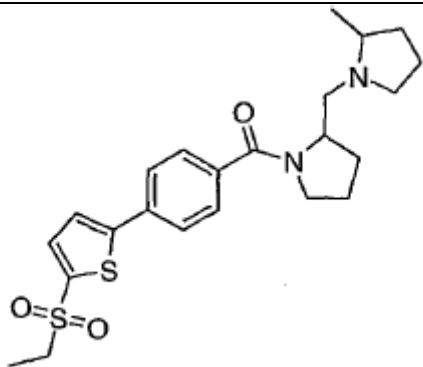
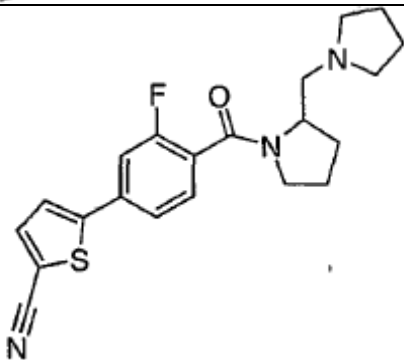
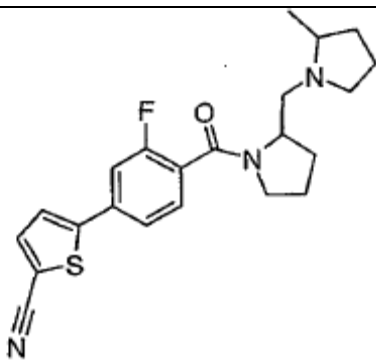
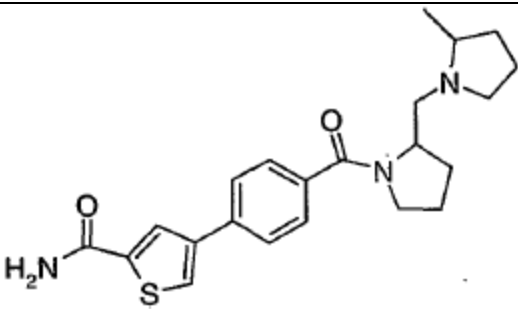
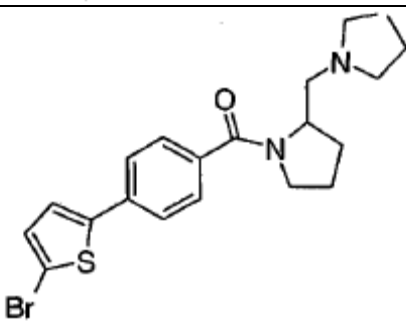
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X4	
X5	
X6	
X7	
X8	

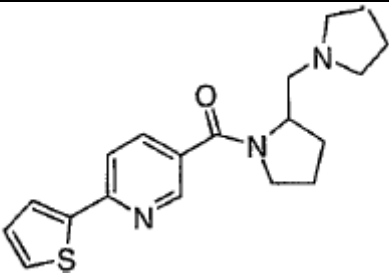
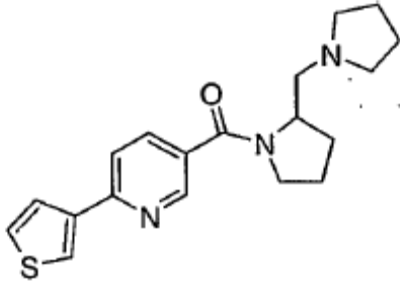
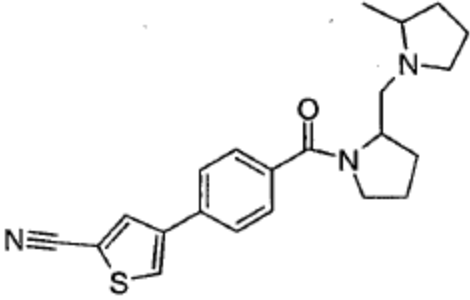
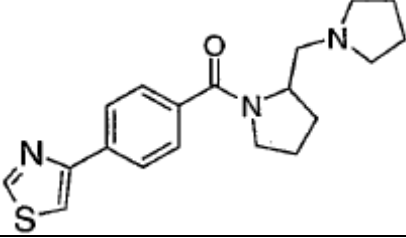
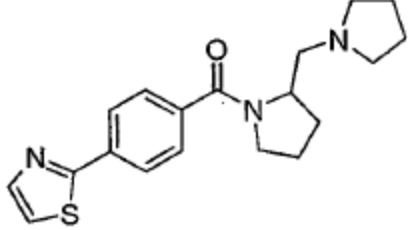
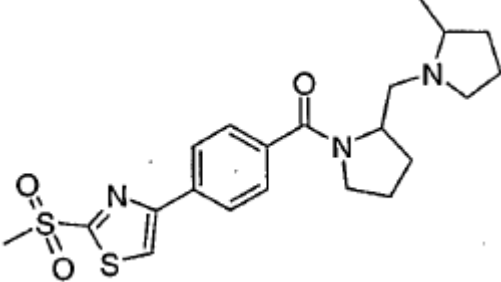
(Continuación)

[illegible]

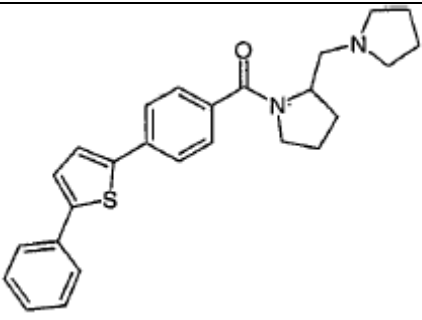
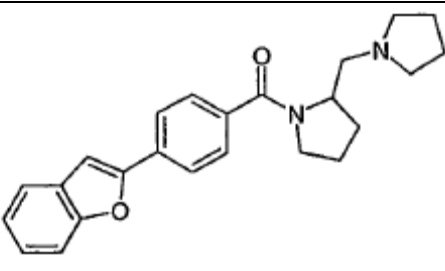
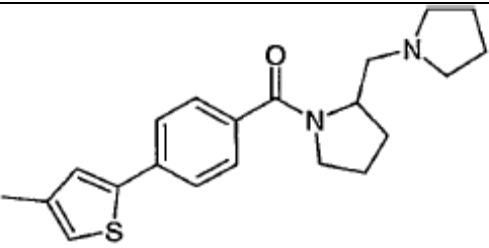
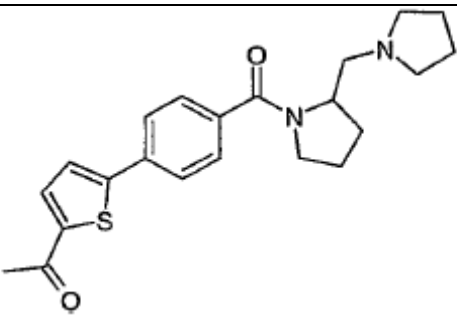
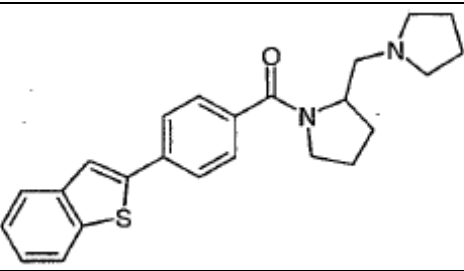
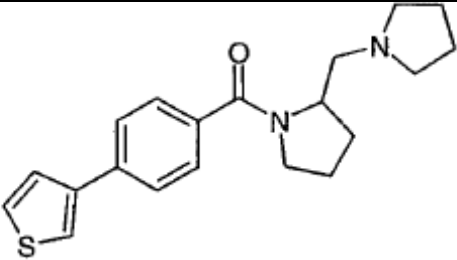
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X14	
X15	
X16	
X17	
X18	

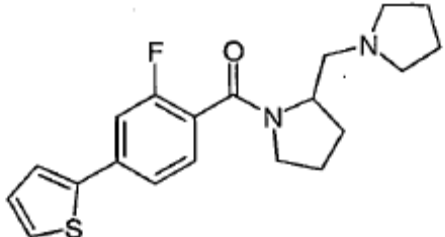
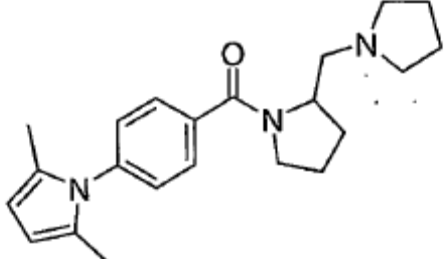
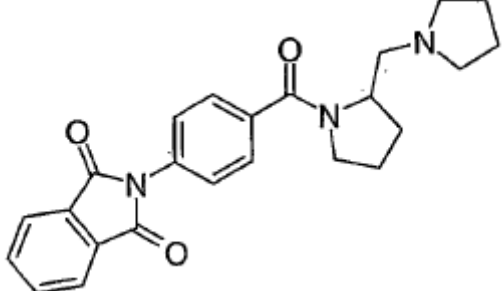
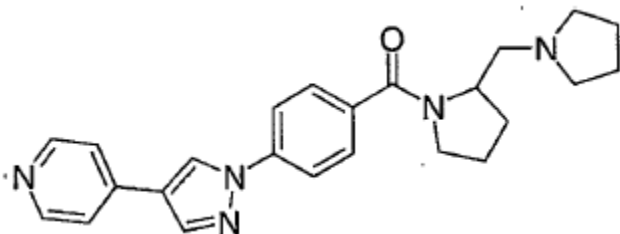
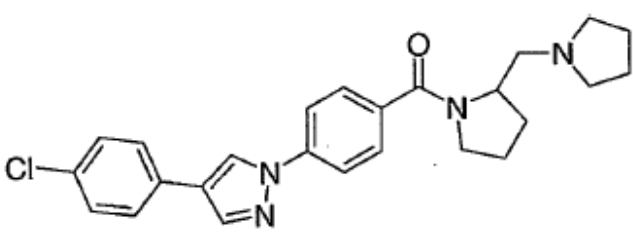
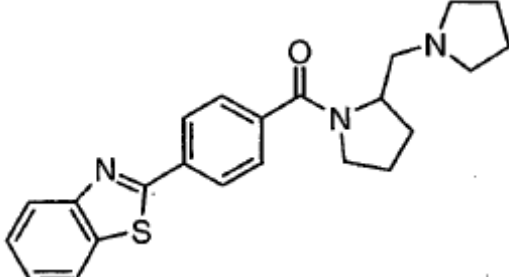
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X19	
X20	
X21	
X22	
X23	
X24	

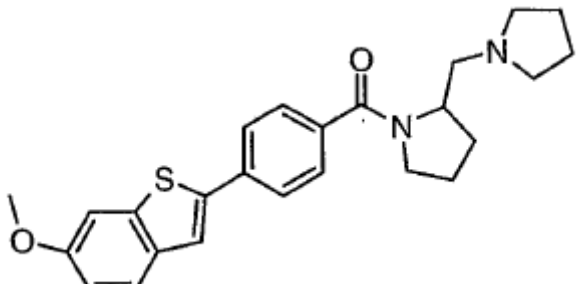
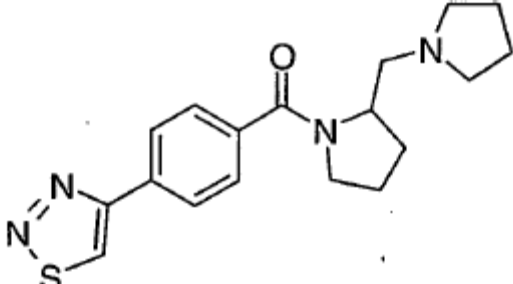
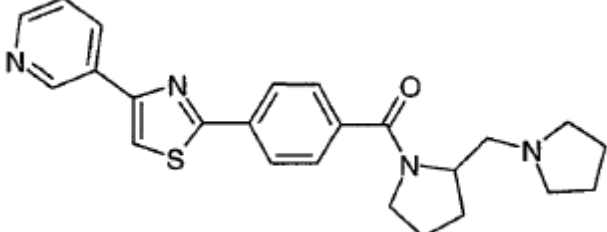
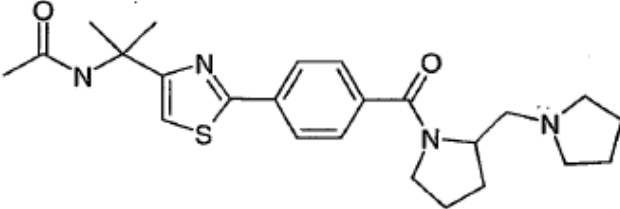
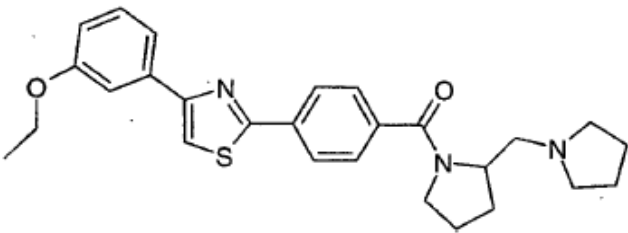
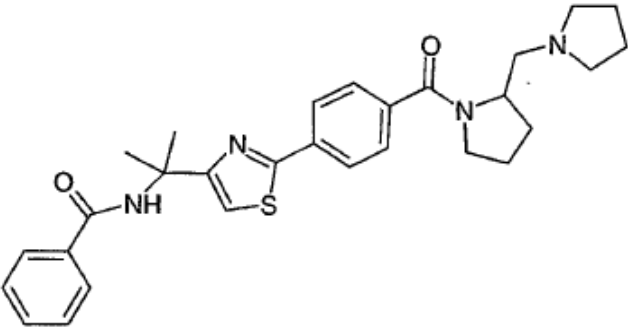
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X25	
X26	
X27	
X28	
X29	
X30	

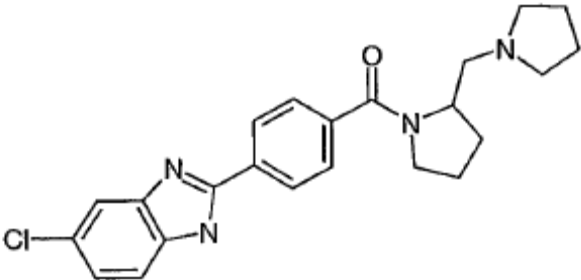
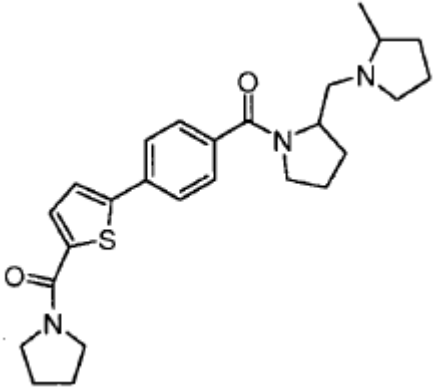
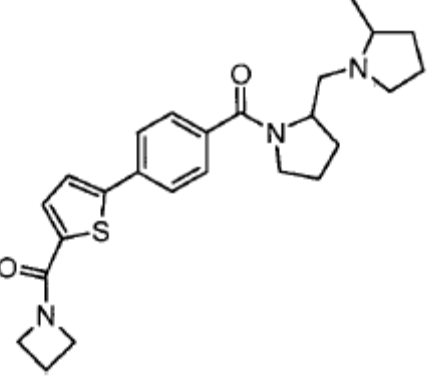
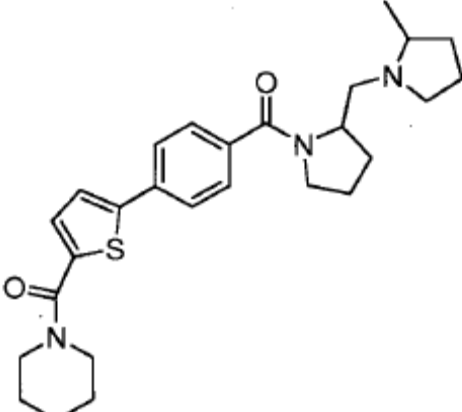
Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X31	
X32	
X33	
X34	
X35	
X36	

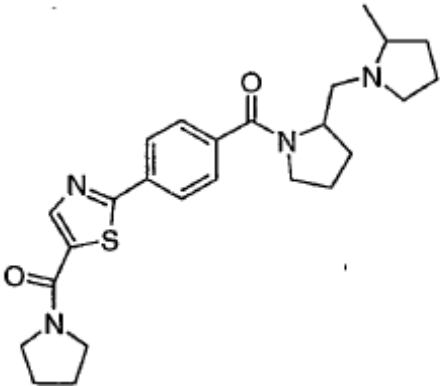
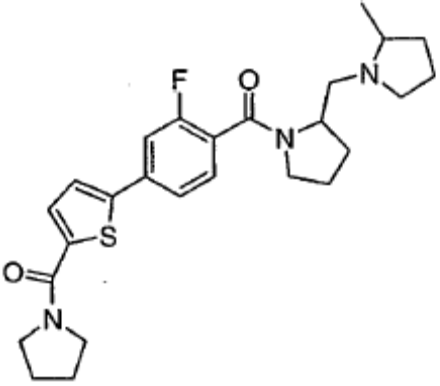
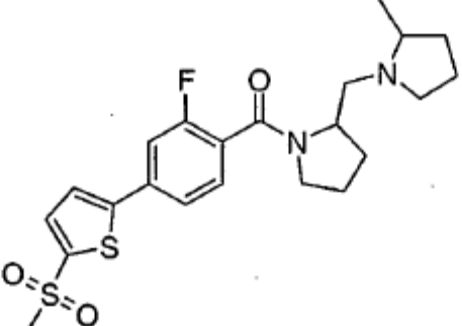
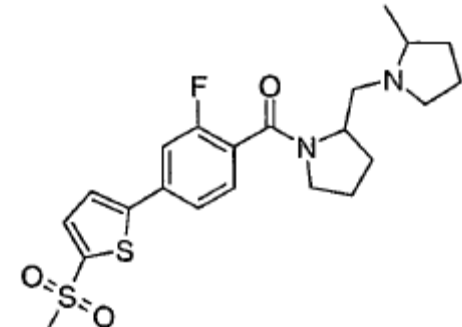
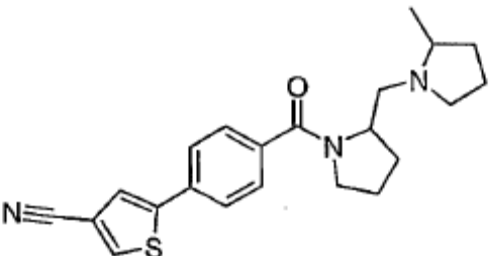
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X37	
X38	
X39	
X40	
X41	
X42	

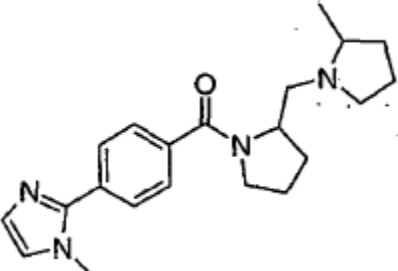
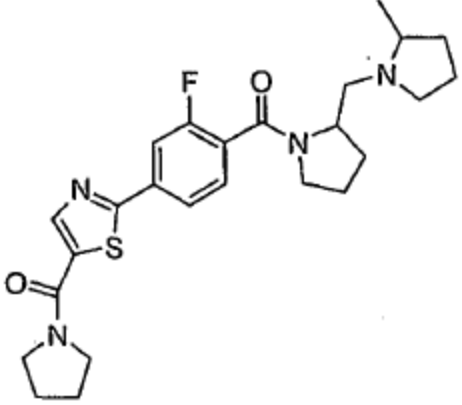
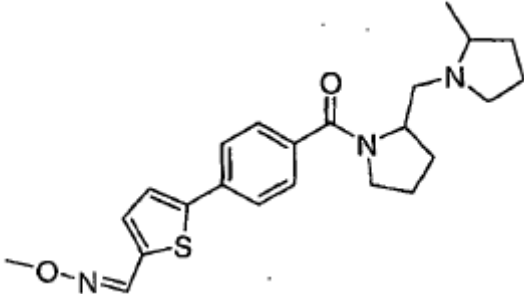
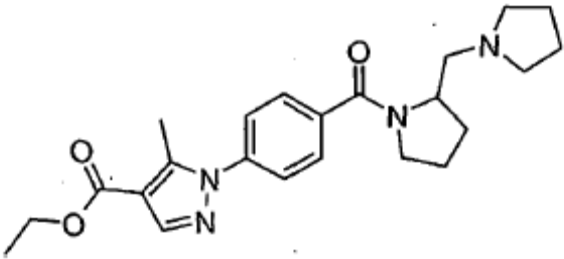
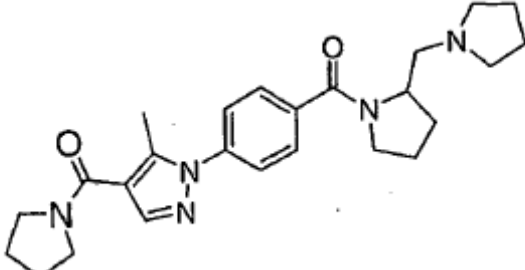
(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X43	 <chem>Clc1ccc2nc(c1)n(c2)c3ccc(cc3)C(=O)N(CC4CCCC4)N5CCCC5</chem>
X45	 <chem>CN1CCCC1CC(=O)c2ccc(cc2)C(=O)c3cc4sc(cc34)C(=O)N1CCCC1</chem>
X46	 <chem>CN1CCCC1CC(=O)c2ccc(cc2)C(=O)c3cc4sc(cc34)C(=O)N1CCCC1</chem>
X47	 <chem>CN1CCCC1CC(=O)c2ccc(cc2)C(=O)c3cc4sc(cc34)C(=O)N1CCCC1</chem>

(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X48	
X49	
X50	
X51	
X52	

(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X53	
X54	
X55	
X56	
X57	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 5- [4-(2(*S*)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carbonitrilo;
 5-{4-[2-(2(*S*)-(2-(*R*)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carbonitrilo;

- amida de ácido 5-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carboxílico;
 (2((S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-tiofen-2-il-fenil)-metanona;
 dimetilamida de ácido 5-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carboxílico;
 2-metil-1-[5-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-il]-propan-1-ona;
 5 amida de ácido 5-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-sulfónico;
 [4-((5-oxazol-5-il-tiofen-2-il)-fenil)-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 [4-((5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-fenil)-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 [4-((5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-fenil)-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 {4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-fenil)-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 10 3-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carbonitrilo;
 [4-((5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-fenil)-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;
 [4-((5-etanosulfonil-tiofen-2-il)-fenil)-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;
 5-[3-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-carbonitrilo;
 5-[3-fluoro-4-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-carbonil]-fenil]-tiofen-2-carbonitrilo;
 15 amida de ácido 4-{4-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-carbonil]-fenil}-tiofen-2-carboxílico;
 [4-((5-bromo-tiofen-2-il)-fenil)-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 (2((S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(6-tiofen-2-il-piridin-3-il)-metanona;
 (2((S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(6-tiofen-3-il-piridin-3-il)-metanona;
 4-{4-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-carbonil]-fenil}-tiofen-2-carbonitrilo;
 20 (2-((S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-tiazol-4-il-fenil)-metanona;
 (2-((S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-tiazol-2-il-fenil)-metanona;
 [4-((2-metanosulfonil-tiazol-4-il)-fenil)-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;
 [4-(5-fenil-tiofen-2-il)-fenil]-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 (4-benzofuran-2-il-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 25 [4-((4-metil-tiofen-2-il)-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 1-{5-[4-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiofen-2-il}-etanona;
 4-benzo[b]tiofen-2-il-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 ((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-tiofen-3-il-fenil)-metanona;
 (2-fluoro-4-tiofen-2-il-fenil)-((S)-2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 30 [4-((2,5-dimetil-pirrol-1-il)-fenil)-(2-(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 (S)-2-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-isoindol-1,3-diona;
 (S)-[4-(4-piridin-4-il-pirazol-1-il)-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 (S)-[4-[4-(4-cloro-fenil)-pirazol-1-il]-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 (S)-(4-benzotiazol-2-il-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 35 (S)-[4-(6-metoxi-benzo[b]tiofen-2-il)-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 (S)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenil)-metanona;
 [4-((4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 N-(1-metil-1-[2-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiazol-4-il]-etil)-acetamida;
 {4-[4-(3-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-fenil)-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;
 40 N-(1-metil-1-[2-[4-(2-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-tiazol-4-il]-etil)-benzamida;
 [2-((S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-[4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-fenil]-metanona;
 {4-[5-(azetidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-fenil)-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;
 [2-((S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-[4-[5-(piperidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-fenil]-metanona;
 45 [2-((S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il)-[4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-fenil]-metanona;
 {2-fluoro-4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-fenil)-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;
 [2-fluoro-4-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-fenil)-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;
 [4-((5-etanosulfonil-tiofen-2-il)-2-fluoro-fenil)-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;
 5-{4-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-carbonil]-fenil}-tiofen-3-carbonitrilo;
 [4-((1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenil)-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;
 50 {2-fluoro-4-[5-(pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-fenil)-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;
 O-metil-oxima de 5-[4-[2-(S)-(2(R)-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-1-carbonil]-fenil]-tiofen-2-carbaldehído;
 L-tartrato de etiléster de ácido 5-metil-1-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico; y
 {5-metil-1-[4-(2(S)-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-1H-pirazol-4-il}-pirrolidin-1-il-metanona;
- 55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
- 60 11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso.