

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 965**

51 Int. Cl.:

C07D 257/04	(2006.01) A61P 3/04	(2006.01)
C07D 295/14	(2006.01) A61P 37/08	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)	
A61K 31/4025	(2006.01)	
A61K 31/41	(2006.01)	
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 25/08	(2006.01)	
A61P 25/24	(2006.01)	
A61P 25/18	(2006.01)	
A61P 25/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2014 PCT/US2014/010632**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14110103**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2014 E 14701137 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2943473**

54 Título: **Derivados de bifenil-etil-pirrolidina como moduladores del receptor de histamina H3 para el tratamiento de trastornos cognitivos**

30 Prioridad:

09.01.2013 US 201361750475 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2017

73 Titular/es:

**ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
6154 Nancy Ridge Drive
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**COVEL, JONATHAN A.;
REN, ALBERT S.;
SEMPLE, GRAEME;
TRAN, THUY-ANH;
WEI, ZHENG y
XIONG, YIFENG**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 647 965 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de bifenil-etil-pirrolidina como moduladores del receptor de histamina H3 para el tratamiento de trastornos cognitivos

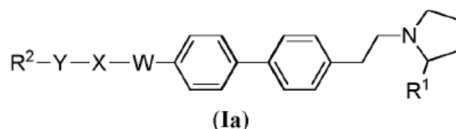
Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia) y composiciones farmacéuticas de los mismos que modulan la actividad del receptor de histamina H3 (H3R) y son útiles en métodos para el tratamiento de trastornos asociados al receptor H3, tal como, trastornos cognitivos, epilepsia, traumatismo cerebral, depresión, obesidad, trastornos del sueño y el insomnio tal como somnolencia excesiva durante el día, narcolepsia, trastorno del sueño por trabajo por turnos, somnolencia como efecto secundario de una medicación, mantenimiento de vigilancia para ayudar a terminar tareas y similares, cataplexia, hipersomnia, síndrome de somnolencia, cambio de zona horaria, apnea del sueño y similares, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), esquizofrenia, alergias, respuestas alérgicas en las vías respiratorias superiores, rinitis alérgica, congestión nasal, demencia, enfermedad de Alzheimer, dolor, prurito, y similares.

Compendio de la invención

El documento WO2009/058300A1 (publicado el 7 de mayo, 2009) divulga derivados bifenílicos como moduladores del receptor de histamina H3 útiles para el tratamiento de trastornos relacionados, por ejemplo, trastornos cognitivos. A diferencia de ello, la presente solicitud proporciona un nuevo receptor de histamina H3 (H3R) y moduladores y uso para el tratamiento de trastornos cognitivos.

Un aspecto de la presente invención abarca, entre otros, ciertos derivados bifenílicos seleccionados de compuestos de fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde:

R¹ es alquilo de C₁-C₄

R² se selecciona de: alcóxicarbonilo de C₁-C₄, carboxilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 1H-tetrazol-5-ilo;

W se selecciona de: alquileo de C₁-C₄, cicloalquileo de C₃-C₇, y carbonilo; o

W está ausente;

X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

X está ausente; e

Y se selecciona de alquileo de C₁-C₄, cicloalquileo de C₃-C₇, y heterociclileno; o

Y está ausente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente y un soporte farmacéuticamente aceptable. Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar un trastorno asociado con el receptor H3 en un individuo que comprende administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos de tratar rinitis alérgica en un individuo que comprende administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado a un receptor H3.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de rinitis alérgica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de la presente invención para uso en un método de inducir vigilia. Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor H3, preferiblemente un trastorno asociado al receptor H3 en donde el trastorno asociado al receptor H3 se selecciona de: un trastorno cognitivo, epilepsia, traumatismo cerebral, depresión, obesidad, trastornos del sueño y la vigilia, narcolepsia, trastorno del sueño por trabajo por turnos, cataplexia, hipersomnia, síndrome de somnolencia, cambio de zona horaria, apnea del sueño, somnolencia excesiva durante el día, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), esquizofrenia, alergias, respuestas alérgicas de las vías respiratorias superiores, rinitis alérgica, congestión nasal, demencia, enfermedad de Alzheimer, dolor y prurito.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método para el tratamiento de rinitis alérgica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica de la presente invención para uso en un método para el tratamiento de prurito, preferiblemente prurito en donde dicho prurito se asocia con un trastorno seleccionado de eccema, dermatitis eccematosa atópica, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis irritante, xerosis (piel seca), psoriasis, una infección fúngica, pie de atleta, una infección de levadura, sarpullido del pañal, picor vaginal, infecciones parasitarias, infestaciones parasitarias incluyendo sarna y piojos, líquen plano, líquen simple, líquen simple crónico, líquen esclerótico, picor secundario a medicaciones, picor senil, uremia, picor idiopático, picor asociado con cirrosis hepática, picor asociado con inflamación, picor asociado con alergias, picor asociado con cáncer, picor asociado con quimioterapia, picor asociado con enfermedad renal, picor asociado con hemodiálisis, quemaduras, ampollas, quemaduras solares, cicatrización, picor asociado con una mordedura de insecto, picor asociado con mordedura de pulga, picor asociado con una picadura de insecto, picor asociado con una picadura de un mosquito, picor asociado con la picadura de un ácaro, urticaria, urticaria causada por una planta, urticaria causada por hiedra venenosa, urticaria causada por ortiga, anomalías de la glándulas sudoríparas, penfigoide bulloso, fotodermatosis, ampollas cutáneas, acné adulto, varicela y dermatitis herpetiforme.

Un aspecto de la presente invención se refiere a procesos para preparar una composición que comprende mezclar un compuesto de la presente invención y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a procesos para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la presente invención y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Estos y otros aspectos de la invención divulgada en el presente documento se explicarán en mayor detalle según procede la divulgación de la patente.

Breve descripción de las figuras

La **figura 1** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de compuestos de la presente invención. Primero, un derivado mesilato se acopla con una pirrolidina sustituida con R^1 y posteriormente se convierte a un ácido arilborónico por tratamiento de un intermediario aril lito con borato de triisopropilo seguido por hidrólisis. A continuación, el ácido arilborónico se acopla con un haloarilo sustituido en presencia de un catalizador de paladio para preparar compuestos de fórmula (Ia).

La **figura 2** muestra un esquema de síntesis general para la preparación de compuestos de la presente invención. Primero, un derivado mesilato se acopla con una pirrolidina sustituida con R^1 para dar un haloarilo que posteriormente se acopla con un ácido fenilborónico sustituido con R^2 -Y-X-W en presencia de un catalizador de paladio para preparar compuestos de fórmula (Ia).

La **figura 3** muestra un método general para preparar ciertos compuestos de la presente invención donde X es O. Se pueden usar una variedad de métodos para preparar compuestos donde X es O tal como desplazamiento de un grupo saliente (por ejemplo, halo) o reacción con un agente diazo en presencia de un catalizador de rodio (II) como se muestra en la figura 3.

La **figura 4** muestra métodos generales para preparar ciertos compuestos de la presente invención donde: X es -NHC(=O)-; y X es carbonilo (es decir, -C(=O)-) en donde Y es heterociclileno. Se puede usar una variedad de métodos para preparar estos compuestos, tal como los mostrados en la figura 4.

La **figura 5** muestra los datos de la administración oral del **compuesto 3** en el modelo de ratón de prurito inducido por histamina. Los datos muestran que el **compuesto 3** inhibe eficazmente el prurito inducido por histamina en ratones.

La **figura 6** muestra los datos de la administración oral del **compuesto 3** y el **compuesto 11** en el modelo de ratón de prurito inducido por histamina. Los datos muestran que el **compuesto 3** y el **compuesto 11** inhiben eficazmente el prurito inducido por histamina en ratones.

5 Descripción detallada de la invención

Definiciones

Por claridad y consistencia, se usarán las siguientes definiciones a lo largo de este documento de patente.

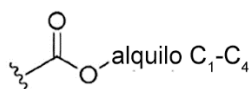
- 10 El término “**agonistas**” se refiere a fracciones que interaccionan y activan el receptor, tal como el receptor H3 e inician una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando fracciones activan la respuesta intracelular tras la unión al receptor, o aumentan la unión de GTP a membranas.
- 15 El término “**antagonistas**” se refiere a fracciones que se unen competitivamente al receptor y al mismo sitio que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor y pueden de esta manera inhibir las respuestas intracelulares por agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no disminuyen la respuesta intracelular basal en ausencia de un agonista o agonista parcial.
- 20 El término “**composición**” se refiere a un compuesto de la presente invención, incluyendo, pero no limitado a, sales, solvatos e hidratos de un compuesto de la presente invención, en combinación con al menos un componente adicional.
- 25 El término “**contacto o poner en contacto**” se refiere a juntar las fracciones indicadas, sea en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por tanto, “poner en contacto” un receptor H3 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, preferiblemente un ser humano, que tiene un receptor H3, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o más purificada que contiene un receptor H3.
- 30 El término “**en necesidad de tratamiento**” y el término “**en necesidad de ello**” cuando se refiere a tratamiento se usan de forma intercambiable para significar un juicio hecho por un profesional sanitario (por ejemplo, médico, enfermera, practicante de enfermería, etc., en el caso de seres humanos; veterinario en el caso de animales, incluyendo mamíferos no humanos) que un individuo o animal requiere o se beneficiará del tratamiento. Este juicio se hace basado en una variedad de factores que están en el campo de la experiencia del profesional sanitario, pero
- 35 que incluye el conocimiento de que el individuo o animal está enfermo, o se pondrá enfermo, como resultado de una enfermedad, afección o trastorno que es tratable por los compuestos de la invención. Según esto, los compuestos de la invención se pueden usar de una manera protectora o preventiva; o los compuestos de la invención se pueden usar para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, afección o trastorno.
- 40 El término “**individuo**” se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y lo más preferiblemente seres humanos.
- 45 El término “**agonistas inversos**” se refiere a fracciones que se unen a la forma endógena del receptor o la forma constitutivamente activada del receptor y que inhiben la respuesta intracelular basal iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel basal normal de actividad que se observa en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o disminuye la unión de GTP a membranas. Preferiblemente, la respuesta intracelular basal se inhibe en presencia del agonista inverso en al menos el 30%, más preferiblemente en al menos el 50% y lo más preferiblemente en al menos el 75% comparado con la respuesta basal en ausencia del agonista inverso.
- 50 El término “**modular o que modula**” se refiere a un aumento o disminución en la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula particular.
- 55 El término “**composición farmacéutica**” se refiere a una composición que comprende al menos un principio activo, incluyendo, pero no limitado a, sales, solvatos e hidratos de compuestos de la presente invención; por lo cual la composición se puede usar para investigación o tratamiento para un desenlace eficaz, especificado en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Los expertos en la materia entenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un principio activo tiene un desenlace eficaz deseado basado en las necesidades del experto.
- 60 El término “**cantidad terapéuticamente eficaz**” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario; o por un individuo que incluye uno o más de los siguientes:

65

- (1) Prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno, pero que no experimenta o muestra aún la patología o sintomatología de la enfermedad,
- (2) Inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, parar el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) y
- (3) Mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar la enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

Grupo, fracción o radical químico

El término “**alcoxicarbonilo de C₁-C₄**” se refiere a un radical que comprende un único grupo alcoxi de C₁-C₄ unido al carbono de un grupo carbonilo, en donde alcoxi de C₁-C₄ tiene la misma definición que se encuentra en el presente documento. El grupo alcoxicarbonilo puede estar representado por lo siguiente:



El término “**alquileo de C₁-C₄**” se refiere a un radical divalente, alifático saturado, lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Algunas formas de realización contienen de 1 a 3 carbonos. Algunas formas de realización contienen 1 o 2 carbonos. En algunas formas de realización, el alquileo de C₁-C₄ se selecciona de: metileno (es decir, -CH₂-), etano-1,2-diilo (es decir, -CH₂CH₂-), etano-1,1-diilo (es decir, -CH(CH₃)-), propano-2,2-diilo (es decir, -C(CH₃)₂-), propano-1,3-diilo (es decir, -CH₂CH₂CH₂-), butano-1,4-diilo (es decir, -CH₂CH₂CH₂-), 2-metilpropano-1,2-diilo (es decir, -C(CH₃)₂CH₂-), y similares.

El término “**alquilo de C₁-C₄**” se refiere a un radical de carbono lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 carbonos. Algunas formas de realización son de 1 a 3 carbonos. Algunas formas de realización son de 1 a 2 carbonos. Algunas formas de realización son 1 carbono. Los ejemplos de un alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, y similares.

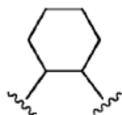
El término “**carbonilo**” se refiere al grupo -C(=O)-.

El término “**carboxi**” se refiere al grupo -CO₂H.

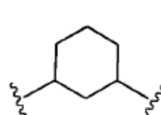
El término “**cicloalquileo de C₃-C₇**” se refiere a dirradicales en anillo saturados que contienen de 3 a 7 carbonos. Algunas formas de realización contienen de 3 a 6 carbonos. Algunas formas de realización contienen de 5 a 6 carbonos. Algunas formas de realización contienen de 3 a 4 carbonos. En algunas formas de realización, el cicloalquileo de C₃-C₇ se selecciona de: ciclopropano-1,1-diilo, ciclobutano-1,1-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, ciclohexano-1,1-diilo, ciclopropano-1,2-diilo, ciclobutano-1,2-diilo, ciclopentano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,3-diilo, ciclohexano-1,4-diilo, cicloheptano-1,1-diilo, cicloheptano-1,2-diilo, y similares. Para más claridad, varias estructuras químicas representativas para el término “cicloalquileo de C₃-C₇” se muestran a continuación:



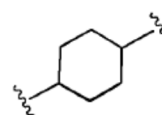
ciclopentano-1,1-diilo



ciclohexano-1,2-diilo



ciclohexano-1,3-diilo



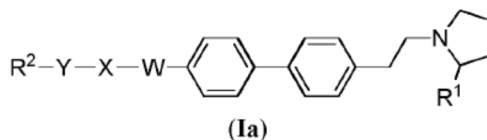
ciclohexano-1,4-diilo.

El término “**heterociclo**” se refiere a heterociclos en anillo no aromáticos que contienen de 3 a 8 átomos de anillo, en donde uno, dos o tres átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de, por ejemplo: O, S y N, en donde N está opcionalmente sustituido con H, acilo de C₁-C₄, o alquilo de C₁-C₄, y S está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno. Los ejemplos de un heterociclo incluyen aciridina, acetidina, piperidina, morfolina, piperacina, pirrolidina, [1,3]-dioxolano, tiomorfolina, [1,4]oxacepano, 1,1-dioxotiomorfolina, acepano, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-oxidotetrahydro-2H-tiopirano, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopirano, y similares.

El término “**heterocicileno**” se refiere a dirradicales heterociclos de anillo no aromático que contienen de 3 a 8 átomos de anillo, en donde el heterociclo es como se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos de un grupo heterocicileno incluyen, pero no están limitados a, aciridina-2,2-diilo, acetidina-2,2-diilo, acetidina-3,3-diilo, pirrolidina-1,2-diilo, pirrolidina-1,3-diilo, pirrolidina-2,3-diilo, piperidina-1,2-diilo, piperidina-1,3-diilo, piperidina-1,4-diilo, oxetano-2,3-diilo, oxetano-2,4-diilo, tetrahydro-2H-piran-2,3-diilo, 1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-3,5-diilo, y similares.

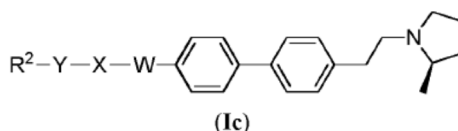
Compuestos de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a ciertos derivados bifenílicos seleccionados de los compuestos de fórmula (Ia):



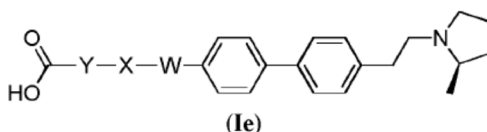
y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde: R¹, R², W, X e Y tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anterior y posteriormente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a ciertos derivados bifenílicos seleccionados de los compuestos de fórmula (Ic):



y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde: R², W, X e Y tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anterior y posteriormente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a ciertos derivados bifenílicos seleccionados de los compuestos de fórmula (Ie):



y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde: W, X e Y tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anterior y posteriormente.

Se aprecia que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de formas de realización separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una única forma de realización. Al contrario, varias características de la invención, que, por brevedad, se describen en el contexto de una única forma de realización, también se pueden proporcionar por separado o en una subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las formas de realización que se refieren a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, R¹, R², W, X e Y) contenidos en las fórmulas químicas genéricas descritas en el presente documento (por ejemplo, (Ia), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii), (Ik) y (Im)) están específicamente abarcadas por la presente invención solo si cada combinación se enumerara explícitamente, al nivel de que tales combinaciones abarcan compuestos que producen compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y ensayar para actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las formas de realización que describen tales variables, así como las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas descritas en el presente documento, también están específicamente abarcadas por la presente invención solo si cada subcombinación de grupos químicos y subcombinación de usos e indicaciones médicas estaba individual y explícitamente enumerada en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico se sustituye por un sustituyente o grupo no hidrógeno, el sustituyente o grupo no hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, entonces se entiende que este grupo se sustituye adicionalmente con otro sustituyente o grupo. Cuando un grupo químico en el presente documento está "sustituido" puede tener hasta la valencia completa de sustituciones; por ejemplo, un grupo metilo puede estar sustituido por 1, 2 o 3 sustituyente, un grupo metileno puede estar sustituido por 1 o 2 sustituyentes, y similar. Asimismo, "sustituido con uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución de un grupo con un sustituyente hasta el número total de sustituyentes físicamente permitidos por el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido con más de un grupo pueden ser idénticos o pueden ser diferentes.

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, tal como tautómeros ceto-enol y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma por

sustitución apropiada. Se entiende que las varias formas tautoméricas están dentro del ámbito de los compuestos de la presente invención.

Se entiende y aprecia que los compuestos de fórmula (Ia) y fórmulas relacionadas a la misma pueden tener uno o más centros quirales y, por tanto, pueden existir como enantiómeros y/o diastereoisómeros. Se entiende que la invención se extiende a y abarca todos de tales enantiómeros, diastereoisómeros y mezcla de los mismos, incluyendo, pero no limitado a racematos. Se entiende que los compuestos de fórmula (Ia) y fórmulas usadas a lo largo de esta divulgación se pretende que representen todos los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, a menos que se indique o se muestre de otra manera.

El grupo R¹

En algunas formas de realización, R¹ es alquilo de C₁-C₄.

En algunas formas de realización, R¹ es metilo.

El grupo R²

En algunas formas de realización, R² se selecciona de: alcóxicarbonilo de C₁-C₄, carboxilo, y tetrazolilo.

En algunas formas de realización, R² se selecciona de: metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo, carboxilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 1H-tetrazol-5-ilo.

En algunas formas de realización, R² es alcóxicarbonilo de C₁-C₄.

En algunas formas de realización, R² se selecciona de: metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo.

En algunas formas de realización, R² es carboxilo.

En algunas formas de realización, R² se selecciona de: 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 1H-tetrazol-5-ilo.

En algunas formas de realización, R² es metóxicarbonilo.

En algunas formas de realización, R² es etóxicarbonilo.

En algunas formas de realización, R² es tert-butoxicarbonilo.

En algunas formas de realización, R² es 1H-tetrazol-1-ilo.

En algunas formas de realización, R² es 2H-tetrazol-2-ilo.

En algunas formas de realización, R² es 1H-tetrazol-5-ilo.

El grupo W

En algunas formas de realización, W se selecciona de: alquileo de C₁-C₄, cicloalquileo de C₃-C₇, y carbonilo; o W está ausente.

En algunas formas de realización, W se selecciona de: metileno, etano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, y carbonilo.

En algunas formas de realización, W es alquileo de C₁-C₄.

En algunas formas de realización, W se selecciona de: metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, y propano-2,2-diilo.

En algunas formas de realización, W es cicloalquileo de C₃-C₇.

En algunas formas de realización, W es ciclopentano-1,1-diilo.

En algunas formas de realización, W es carbonilo.

En algunas formas de realización, W es metileno.

En algunas formas de realización, W es etano-1,2-diilo.

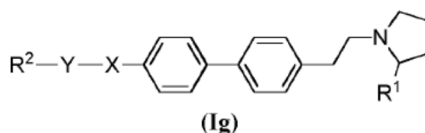
En algunas formas de realización, W es propano-2,2-diilo.

En algunas formas de realización, W es propano-1,3-diilo.

5 En algunas formas de realización, W es carbonilo.

En algunas formas de realización, W está ausente.

10 Un aspecto de la presente invención se refiere a ciertos derivados bifenílicos seleccionados de compuestos de fórmula (I_g):



15 y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde: R¹, R², X e Y tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anterior y posteriormente.

El grupo X

20 En algunas formas de realización, X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o X está ausente.

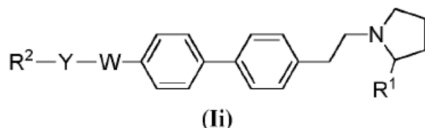
En algunas formas de realización, X es -O-.

En algunas formas de realización, X es -NHC=O-.

25 En algunas formas de realización, X es carbonilo.

En algunas formas de realización, X está ausente.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a ciertos derivados bifenílicos seleccionados de compuestos de fórmula (I_i):



35 y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde: R¹, R², W e Y tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anterior y posteriormente.

El grupo Y

40 En algunas formas de realización, Y se selecciona de: alquileo de C₁-C₄, cicloalquileo de C₃-C₇, y heterociclileno; o Y está ausente.

En algunas formas de realización, Y se selecciona de: metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, pirrolidina-1,2-diilo y piperidina-1,4-diilo.

45 En algunas formas de realización, Y es alquileo de C₁-C₄.

En algunas formas de realización, Y se selecciona de: metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, y etano-1,2-diilo.

50 En algunas formas de realización, Y es cicloalquileo de C₃-C₇.

En algunas formas de realización, Y es ciclohexano-1,2-diilo.

En algunas formas de realización, Y es heterociclileno.

55 En algunas formas de realización, Y se selecciona de: pirrolidina-1,2-diilo y piperidina-1,4-diilo.

En algunas formas de realización, Y es metileno.

En algunas formas de realización, Y es propano-2,2-diilo.

En algunas formas de realización, Y es propano-1,3-diilo.

En algunas formas de realización, Y es etano-1,1-diilo.

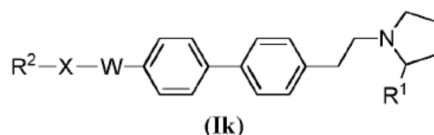
En algunas formas de realización, Y es etano-1,2-diilo.

En algunas formas de realización, Y es pirrolidina-1,2-diilo.

En algunas formas de realización, Y es piperidina-1,4-diilo.

En algunas formas de realización, Y está ausente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a ciertos derivados bifenílicos seleccionados de compuestos de fórmula (Ik):



y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde: R¹, R², W y X tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anterior y posteriormente.

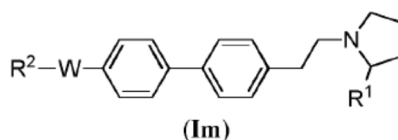
Combinaciones de grupos W, X e Y.

En algunas formas de realización, W y X están ambos ausentes.

En algunas formas de realización, W e Y están ambos ausentes.

En algunas formas de realización, X e Y están ambos ausentes.

Un aspecto de la presente invención se refiere a ciertos derivados bifenílicos seleccionados de compuestos de fórmula (Im):



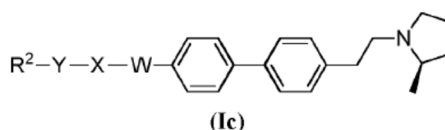
y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde: R¹, R², y W tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, anterior y posteriormente.

Compuestos periféricamente restringidos

Un aspecto de la presente invención se refiere a ciertos derivados bifenílicos seleccionados de los compuestos de fórmula (Ia) o fórmulas relacionadas a la misma (por ejemplo, (Ic), (Ie), (Ig), (Ii), (Ik), e (Im)) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde los compuestos están periféricamente restringidos (es decir, la concentración del compuesto es mayor en el plasma que en el cerebro). En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención tienen una proporción en cerebro respecto a plasma en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 0,0001. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención tienen una proporción en cerebro respecto a plasma en el intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 0,0001. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención tienen una proporción en cerebro respecto a plasma menor de aproximadamente 1,0. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención tienen una proporción en cerebro respecto a plasma menor que o igual a 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, o 0,01. La proporción de cerebro respecto a plasma se puede determinar por cualquiera de los métodos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, véase el ejemplo 7.

Ciertas combinaciones de la presente invención

Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ic) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ic) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

R² se selecciona de: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tert-butoxicarbonilo, carboxilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 1H-tetrazol-5-ilo;

W se selecciona de: metileno, etano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, y carbonilo; o

W está ausente;

X se selecciona de -O-, -NHC=O, y carbonilo; o

X está ausente; e

Y se selecciona de metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, pirrolidina-1,2-diilo y piperidina-1,4-diilo; o

Y está ausente.

Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ic) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

R² se selecciona de: alcoxicarbonilo de C₁-C₄, carboxilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 1H-tetrazol-5-ilo;

W se selecciona de: alquileo de C₁-C₄, y cicloalquileo de C₃-C₇;

X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

X está ausente; e

Y se selecciona de alquileo de C₁-C₄, cicloalquileo de C₃-C₇, y heterociclieno; o

Y está ausente.

Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ic) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

R² se selecciona de: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tert-butoxicarbonilo, carboxilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 1H-tetrazol-5-ilo;

W se selecciona de: de metileno, etano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, y ciclopentano-1,1-diilo;

X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

X está ausente; e

Y se selecciona de metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, pirrolidina-1,2-diilo y piperidina-1,4-diilo; o

Y está ausente.

Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ic) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

R² se selecciona de: alcoxicarbonilo de C₁-C₄, y carboxilo;

W se selecciona de: alquileo de C₁-C₄, y cicloalquileo de C₃-C₇; o

W está ausente;

X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; e

Y se selecciona de alquileo de C₁-C₄, cicloalquileo de C₃-C₇, y heterociclieno.

Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ic) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

R² se selecciona de: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo, y carboxilo;

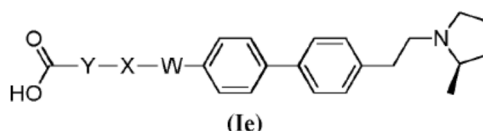
W se selecciona de: de metileno, etano-1,2-diilo, y ciclopentano-1,1-diilo; o

W está ausente;

5 X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; e

Y se selecciona de metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, pirrolidina-1,2-diilo y piperidina-1,4-diilo.

10 Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ie) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



15 Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ie) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

W se selecciona de: metileno, etano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, y ciclopentano-1,1-diilo; o

20 W está ausente;

X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

X está ausente; e

Y se selecciona de metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, y pirrolidina-1,2-diilo; o

25 Y está ausente.

Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ie) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

30 en donde:

W se selecciona de: alquileo de C₁-C₄, y cicloalquileo de C₃-C₇;

X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

X está ausente; e

35 Y se selecciona de alquileo de C₁-C₄, cicloalquileo de C₃-C₇, y heterociclileno; o

Y está ausente.

Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ie) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

40 en donde:

W se selecciona de: metileno, etano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, y ciclopentano-1,1-diilo;

X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

45 X está ausente; e

Y se selecciona de metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, y pirrolidina-1,2-diilo.

Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ie) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

50 en donde:

W se selecciona de: alquileo de C₁-C₄, y cicloalquileo de C₃-C₇; o

55 W está ausente;

X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; e

Y se selecciona de alquileo de C₁-C₄, cicloalquileo de C₃-C₇, y heterociclileno.

Algunas formas de realización de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula (Ie) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

60 en donde:

W se selecciona de: metileno, etano-1,2-diilo, y ciclopentano-1,1-diilo; o

W está ausente;

X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; e

5 Y se selecciona de metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, y pirrolidina-1,2-diilo.

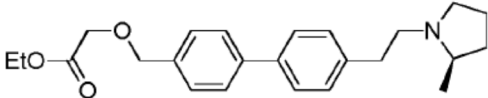
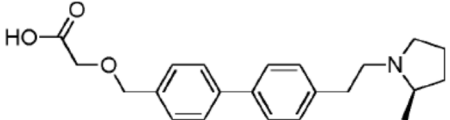
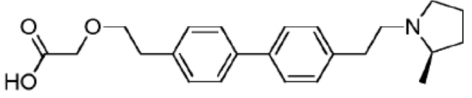
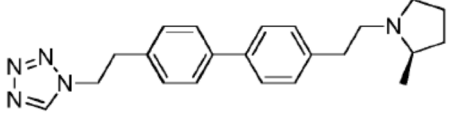
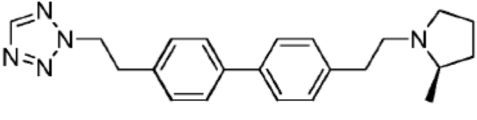
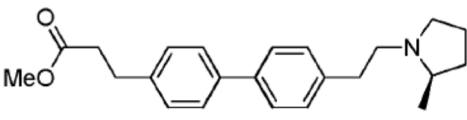
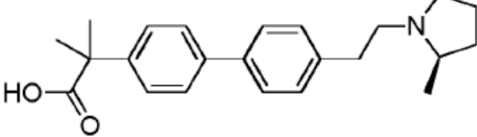
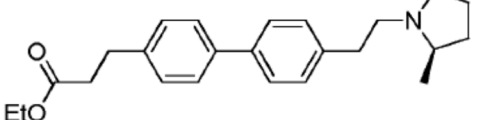
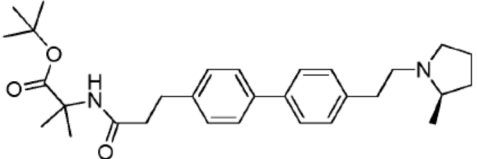
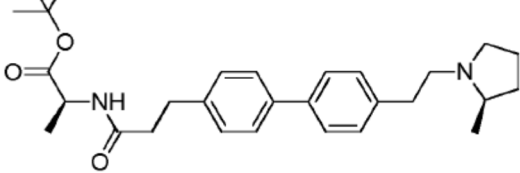
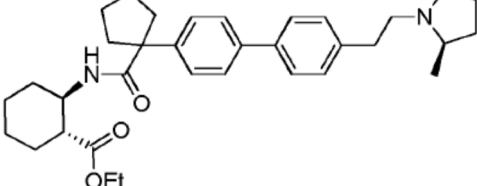
Un aspecto de la presente invención abarca cada combinación de uno o más compuestos seleccionados de los siguientes compuestos y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

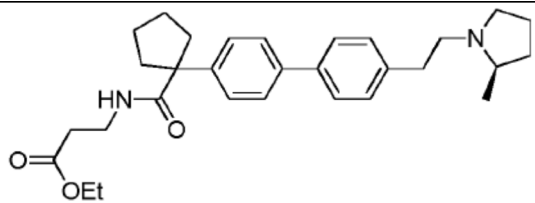
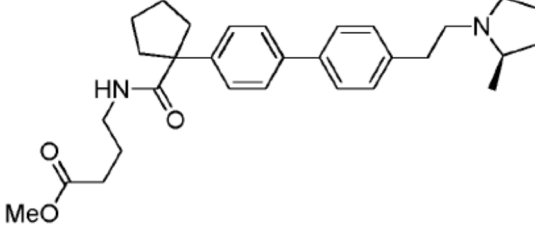
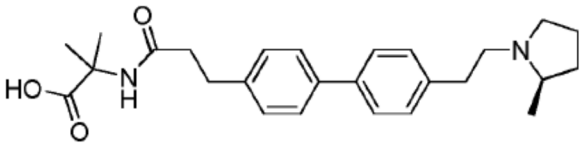
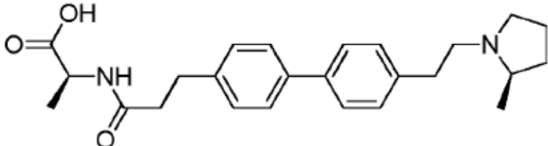
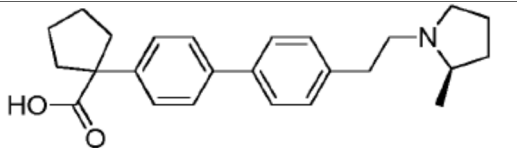
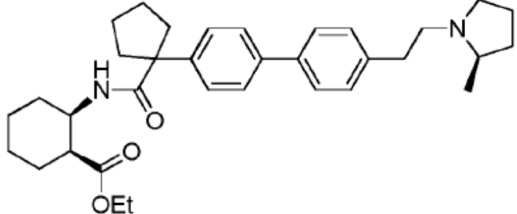
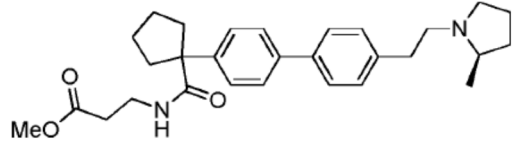
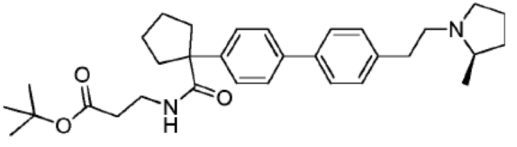
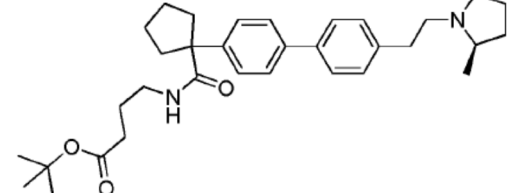
10 ácido 4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-carboxílico; ácido 2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)acético; ácido 3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico; 2-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metoxi)acetato de etilo; ácido 2-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metoxi)acético; ácido 2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etilo)-1H-tetrazol; 2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-2H-tetrazol; 3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoato de metilo; ácido 2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico; 3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoato de etilo; 2-metil-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo; 2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo; 2-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxilato de etilo; 3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de etilo; 4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)butanoato de metilo; ácido 2-metil-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoico; ácido 1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico; 2-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxilato de etilo; 3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de metilo; 3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de tert-butilo; 4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)butanoato de tert-butilo; 2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acetato de metilo; 1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxilato de metilo; 2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acetato de tert-butilo; 2-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)acetato de metilo; 2-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de metilo; ácido 2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acético; ácido 2-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxílico; 3-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo; ácido 1-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico)pirrolidina-2-carboxílico; ácido 4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)butanoico; 4-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)butanoato de tert-butilo; 1-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico)piperidina-4-carboxilato de etilo; ácido 4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)-4-oxobutanoico; 5-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-1H-tetrazol; 2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)carboxamido)propanoato de metilo; 3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)carboxamido)propanoato de metilo; 2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)carboxamido)acetato de metilo; ácido 2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)carboxamido)acético; ácido 2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)carboxamido)propanoico; ácido 3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)carboxamido)propanoico; 5-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-1H-tetrazol; ácido 4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)butanoico; y 4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)butanoato de etilo.

Un aspecto de la presente invención abarca cada combinación de uno o más compuestos seleccionados de los compuestos en la tabla A y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Tabla A

Cmpt. No.	Estructura química	Nombre químico
1		ácido (R)-4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-carboxílico
2		ácido (R)-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)acético
3		ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico

4		(R)-2-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metoxi)acetato de etilo
5		ácido (R)-2-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metoxi)acético
6		ácido (R)-2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etoxi)acético
7		(R)-1-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-1H-tetrazol
8		(R)-2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-2H-tetrazol
9		(R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoato de metilo
10		ácido (R)-2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico
11		(R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoato de etilo
12		(R)-2-metil-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo
13		(S)-2-(3-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo
14		(1R,2R)-2-(1-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxilato de etilo

15		(R)-3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de etilo
16		(R)-4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)butanoato de metilo
17		ácido (R)-2-metil-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoico
18		ácido (S)-2-(3-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoico
19		ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico
20		(1R,2S)-2-(1-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxilato de etilo
21		(R)-3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de metilo
22		(R)-3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de tert-butilo
23		(R)-4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)butanoato de tert-butilo

24		(R)-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acetato de metilo
25		(R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxilato de metilo
26		(R)-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acetato de tert-butilo
27		(R)-2-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)acetato de metilo
28		(S)-2-(1-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de metilo
29		ácido (R)-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acético
30		ácido (1R,2R)-2-(1-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxílico
31		(R)-3-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo

32		ácido (S)-1-(3-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoil)pirrolidina-2-carboxílico
33		ácido (R)-4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)butanoico
34		(R)-4-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)butanoato de tert-butilo
35		(R)-1-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoil)piperidina-4-carboxilato de etilo
36		ácido (R)-4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)-4-oxobutanoico
37		(R)-5-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metil)-1H-tetrazol
38		(R)-2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)carboxamido)propanoato de metilo
39		(R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)carboxamido)propanoato de metilo
40		(R)-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)carboxamido)acetato de metilo

41		ácido (R)-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)acético
42		ácido (R)-2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoico
43		ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoico
44		(R)-5-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-1H-tetrazol
45		ácido (R)-4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)butanoico
46		(R)-4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)butanoato de etilo

Además, los compuestos individuales y géneros químicos de la presente invención, por ejemplo, esos compuestos encontrados en la tabla A incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros de los mismos, abarcan todas las sales, solvatos y particularmente hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden preparar según procedimientos relevantes publicados en la bibliografía que usa un experto en la materia. Los reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen posteriormente en los ejemplos de trabajo. La protección y desprotección se puede llevar a cabo por procedimientos en general conocidos en el estado de la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, 1999 [Wiley]).

Se entiende que la presente invención abarca cada diastereoisómero, cada enantiómero y cada mezcla de los mismos de cada compuesto y fórmulas genéricas divulgados en el presente documento justo como si cada uno se divulgara individualmente con la designación estereoquímica específica de cada carbono quiral. La separación de los isómeros individuales (tal como, por HPLC quiral, recristalización de mezclas diastereoisoméricas y similares) o síntesis selectiva (tal como, por síntesis selectiva enantiomérica y similares) de los isómeros individuales se alcanza por aplicación de varios métodos que conocen bien los expertos en la materia.

La histamina [2-(imidazol-4-il)etilamina] ejerce sus efectos fisiológicos a través de cuatro receptores acoplados a proteínas G (GPCR) distintos denominados H1, H2, H3 y H4. El receptor de histamina H3 se identificó por primera vez en 1983, cuando se determinó que el receptor H3 actuaba como un autorreceptor que controlaba tanto la síntesis como la liberación de histamina (véase: Arrang *et al.* *Nature* 1983, 302, 832-7). Al menos cuatro variantes de ajuste humanas y tres de rata han demostrado actividad funcional en ensayos farmacológicos (Passani *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.* 2004, **25**, 618-625). Los receptores H3 de rata y humanos también muestran actividad

constitutiva lo que significa que pueden transducir una señal incluso en ausencia de ligando. Los receptores de histamina H3 también funcionan como heterorreceptores, modulando la liberación de un número de otras sustancias transmisoras, incluyendo serotonina, acetilcolina, dopamina y noradrenalina (véase: Brown *et al. Prog. Neurobiol.* 2001, **63**, 637-672). Por tanto, hay un número de aplicaciones terapéuticas para ligandos que se dirigen al receptor H3, donde el ligando funciona bien como un antagonista o un agonista inverso (para revisiones véase: Leurs *et al. Nat. Rev. Drug. Discov.* 2005, **4**, 107-120; Passani *et al. Trends Pharmacol. Sci.* 2004, **25**, 618-625).

Según esto, estudios preclínicos han identificado un número de indicaciones que son sensibles a tratamiento con antagonistas y agonistas inversos del receptor H3, tal como los compuestos de la presente invención. Los compuestos divulgados en el presente documento se cree que son útiles en el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades y trastornos, y en el alivio de síntomas de los mismos. Estos compuestos se pueden usar solos o en combinación con otros compuestos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos. Sin limitación, estas enfermedades y trastornos incluyen los siguientes.

Se ha mostrado que antagonistas del receptor de histamina H3 aumentan la vigilia (por ejemplo, Lin J. S. *et al. Brain Research* 1990, **523**, 325-330). Este efecto demuestra que los antagonistas del receptor H3 pueden ser útiles en trastornos del sueño y la vigilia (Parmentier *et al. J. Neurosci.* 2002, **22**, 7695-7711; Ligneau *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998, **287**, 658-666). Por ejemplo, se pueden usar antagonistas y agonistas inversos del receptor H3 para tratar el síndrome de somnolencia asociado con diferentes estados patológicos, por ejemplo, apnea del sueño y enfermedad de Parkinson o circunstancias asociadas con el estilo de vida, por ejemplo, somnolencia durante el día de privación de sueño como resultado de trabajos nocturnos, trabajo excesivo, o cambio de zona horaria (véase Passani *et al. Trends Pharmacol. Sci.* 2004, **25**, 618-625). La somnolencia es uno de los problemas principales de salud pública debido a su alta prevalencia (19-37% de la población general) y riesgo para producir accidentes de trabajo y tráfico.

La apnea del sueño es un trastorno del sueño común caracterizado por breves interrupciones de la respiración durante el sueño. Estos episodios, llamados apneas, duran 10 segundos o más y se producen repetidamente a lo largo de la noche. La gente con apnea del sueño se despierta parcialmente según se esfuerzan por respirar, pero por la mañana pueden no ser conscientes de las alteraciones en su sueño. El tipo más común de apnea del sueño es apnea del sueño obstructiva (OSA), causa por la relajación del tejido blando en la parte de atrás de la garganta que bloquea el paso de aire. La apnea del sueño central (CSA) está causada por irregularidades en las señales normales del cerebro para respirar. El síntoma distintivo del trastorno es somnolencia excesiva durante el día. Síntomas adicionales de la apnea del sueño incluyen sueño intranquilo, ronquidos fuertes (con periodos de silencio seguidos por jadeos), quedarse dormido durante el día, dolores de cabeza por la mañana, problemas de concentración, irritabilidad, olvidos, cambios de humor o comportamiento, ganancia de peso, frecuencia cardíaca aumentada, ansiedad y depresión.

Se conocen pocos tratamientos basados en fármacos de la apnea del sueño obstructiva a pesar de más de dos décadas de investigación y ensayos. La administración oral de metilxantina teofilina (químicamente similar a cafeína) puede reducir el número de episodios de apnea, pero también puede producir efectos secundarios tal como palpitaciones e insomnio. La teofilina es generalmente ineficaz en adultos con OSA, pero algunas veces se usa para tratar CSA, y lactantes y niños con apnea. En 2003 y 2004, se ha descrito que algunos fármacos neuroactivos, particularmente antidepresivos de generación moderna incluyendo mirtazapina, reducen las incidencias de la apnea del sueño obstructiva. Cuando otros tratamientos no tratan por completo OSA, algunas veces se recetan fármacos para tratar la somnolencia diurna del paciente. Estos varían de estimulantes tal como anfetaminas a medicinas antinarcóticas modernas. Se ve el uso aumentado del fármaco modafinil en este papel desde 2004.

Además, por ejemplo, los antagonistas y agonistas inversos del receptor H3 se pueden usar para tratar narcolepsia (Tedford *et al. Soc. Neurosci. Abstr.* 1999, **25**, 460.3). La narcolepsia es una afección neurológica con la mayor frecuencia caracterizada por somnolencia diurna excesiva (EDS), episodios de sueño y trastorno de REM o sueño con movimiento rápido de ojos. La característica principal de la narcolepsia es somnolencia diurna excesiva (EDS) abrumadora, incluso después de sueño nocturno adecuado. Una persona con narcolepsia es probable que se vuelva adormilado o que se duerma, con frecuencia en momentos y lugares inapropiados. Además, el sueño nocturno puede estar fragmentado con despertares frecuentes. Los síntomas clásicos de narcolepsia incluyen, por ejemplo, cataplexia, que es episodios repentinos de pérdida de la función muscular, que varían desde ligera debilidad (tal como flojedad en el cuello o rodillas, músculos faciales caídos, o incapacidad de hablar claramente) a colapso completo del cuerpo. Los episodios pueden estar desencadenados por reacciones emocionales repentinas tal como risa, enfado, sorpresa, o miedo, y pueden durar desde unos pocos segundos a varios minutos. Otro síntoma de narcolepsia es la parálisis del sueño, que es la incapacidad temporal de hablar o moverse al despertar. Otros síntomas incluyen, por ejemplo, alucinaciones hipnagógicas que son vívidas, con frecuencia aterradoras, experiencias como sueños que se producen al dormir, dormirse y/o al despertarse, y comportamiento automático que se produce cuando una persona sigue funcionando (hablando, retirando cosas, etc.) durante episodios de sueño, pero se despierta sin memoria de realizar tales actividades. La somnolencia diurna, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas también se producen en personas que no tienen narcolepsia, tal como en personas que padecen de falta de sueño extrema. La cataplexia se considera en general única a narcolepsia.

Actualmente, los tratamientos disponibles para narcolepsia tratan los síntomas, pero no la causa subyacente. Para cataplexia y síntomas de sueño REM, se recetan medicaciones antidepresivas y otros fármacos que suprimen el sueño REM. La somnolencia normalmente se trata usando estimulantes tal como metilfenidato (Ritalin), anfetaminas (Adderall), dextroanfetamina (Dexedrine), metanfetamina (Desoxyn), modafinil (Provigil), etc. Otras medicaciones usadas son codeína y selegilina. La cataplexia se trata usando clomipramina, Imipramina o protiptilina, pero esto solo se necesita hacer en casos graves. El fármaco gamma-hidroxibutirato (GHB) (Xyrem) está aprobado en los EE UU por la Agencia de Alimentos y Fármacos para tratar tanto cataplexia como somnolencia diurna excesiva asociadas con narcolepsia.

De forma interesante, se ha mostrado recientemente que modafinil (Provigil) aumenta la liberación de histamina hipotalámica (Ishizuka *et al. Neurosci. Lett.* 2003, 339, 143-146).

Además, estudios recientes usando el modelo de Doberman clásico de narcolepsia con un antagonista del receptor H3 no imidazol mostraron que un antagonista del receptor H3 puede reducir el número de ataques cataplécticos y la duración de los ataques (Carruthers *Ann. Meet. Eur. Histamine Res. Soc.* 2004, Abs. p31).

En resumen, los antagonistas y agonistas inversos del receptor H3 se pueden usar para el tratamiento y/o prevención de afecciones asociadas con somnolencia diurna excesiva tal como hipersomnia, narcolepsia, apnea del sueño, trastorno por cambio de zona horaria, y otros trastornos que se asocian con excesiva somnolencia diurna tal como fibromialgia, y esclerosis múltiple (Parmentier *et al., J. Neurosci.* 2002, 22, 7695-7711; Ligneau *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998, 287, 658-666). Otras afecciones incluyen somnolencia excesiva debida a trabajo por turnos, trastornos médicos, trastornos psiquiátricos, narcolepsia, hipersomnia primaria, y similares. Los antagonistas y agonistas inversos del receptor de histamina H3 también se pueden usar ocasionalmente para fomentar la vigilia o vigilancia en trabajadores por turnos, privación de sueño, aturdimiento posanestesia, somnolencia como un efecto secundario de una medicación, uso militar y similares.

Además, la vigilia es un prerrequisito para varias funciones cerebrales incluyendo atención, aprendizaje, y memoria y se requiere para comportamientos apropiados en respuesta a desafíos medioambientales. Se ha mostrado que los antagonistas y agonistas inversos del receptor de histamina H3 mejoran el rendimiento cognitivo en varios modelos animales (Hancock y Fox en *Milestones in Drug Therapy*, ed. Buccafusco, 2003). Estos compuestos se pueden usar como agentes pro-cognitivos y pueden aumentar la vigilancia. Por tanto, los antagonistas y agonistas inversos del receptor H3 se pueden usar en envejecimiento o trastornos degenerativos en los que vigilancia, atención y memoria están alterados, por ejemplo, como en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

La enfermedad de Alzheimer (EA), un trastorno neurodegenerativo, es la causa más común de demencia. Se caracteriza clínicamente por deterioro cognitivo progresivo junto con síntomas neuropsiquiátricos y cambios de comportamiento. El síntoma temprano más llamativo es la pérdida de memoria, que habitualmente se manifiesta como olvido menor que se vuelve continuamente más pronunciado con la evolución de la enfermedad, con conservación relativa de memorias más antiguas. Según evoluciona el trastorno, el deterioro cognitivo (intelectual) se extiende a los dominios del lenguaje, movimientos especializados, reconocimiento y funciones muy relacionadas a los lóbulos frontal y temporal del cerebro tal como la toma de decisiones y planificación. Actualmente no hay cura para la EA, aunque hay fármacos que ofrecen beneficio sintomático, específicamente con respecto a deterioro de la memoria a corto plazo. Estos fármacos incluyen inhibidores de acetilcolinesterasa tal como donepecil (Aricept), galantamina (Razadyne) y rivastigmina (Exelon) y antagonistas de NMDA tal como memantina.

Los antagonistas y agonistas inversos de receptor de histamina H3 se pueden usar para tratar o prevenir trastornos cognitivos (Passani *et al. Trends Pharmacol. Sci.* 2004, 25, 618-625), epilepsia (Vohora *et al. Pharmacol. Biochem. Behav.* 2001, 68, 735-741), depresión (Perez-Garcia *et al. Psychopharmacol.* 1999, 142, 215-220), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THAD), (Fox *et al. Behav. Brain Res.* 2002, 131, 151-61), y esquizofrenia (Fox *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 313, 176-190). Estas indicaciones se describen brevemente a continuación. Para información adicional, véanse las revisiones por Leurs *et al., Nat. Rev. Drug. Discov.* 2005, 4, 107-120, and Vohora *Investigational Drugs* 2004, 7, 667-673). Los antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina H3 también se pueden usar como un enfoque terapéutico novedoso para restablecer la activación cortical en pacientes comatosos o con traumatismo cerebral Passani *et al. Trends Pharmacol. Sci.* 2004, 25, 618-625).

Como se ha indicado anteriormente, los antagonistas y agonistas inversos del receptor H3 se pueden usar para tratar o prevenir epilepsia. La epilepsia (con frecuencia denominada trastorno de convulsión) es una afección neurológica crónica caracterizada por convulsiones no provocadas recurrentes. En términos de su patrón de actividad, las convulsiones se pueden describir como parciales (focales) o generalizadas. Las convulsiones parciales solo implican una parte localizada del cerebro, mientras que las convulsiones generalizadas implican la corteza entera. Hay muchos síndromes de epilepsia, cada uno presenta su combinación única de tipo de convulsión, edad típica de inicio, resultados de EEG, tratamiento y pronóstico. Algunos síndromes de convulsiones comunes incluyen, por ejemplo, espasmos infantiles (síndrome de West), epilepsia de ausencia en la niñez y epilepsia focal benigna de la niñez (epilepsia rolándica benigna), epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia de lóbulo frontal y síndrome de Lennox-Gastaut.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con varios fármacos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar con uno o más fármacos que previenen convulsiones o reducen la frecuencia de las convulsiones; estos incluyen carbamazepina (nombre de marca común Tegretol), clobazam (Frisium), clonazepam (Klonopin), etosuximida (Zarontin), felbamato (Felbatol), fosfenitoína (Cerebyx), flurazepam (Dalmane), gabapentina (Neurontin), lamotrigina (Lamictal), levetiracetam (Keppra), oxcarbazepina (Trileptal), mefenitoína (Mesantoin), fenobarbital (Luminal), fenitoína (Dilantin), pregabalina (Lyrica), primidona (Mysoline), valproato de sodio (Epilem), tiagabina (Gabitril), topiramato (Topamax), valproato semisódico (Depakote), ácido valproico (Depakene, Convulex), y vigabatrina (Sabril). Otros fármacos se usan comunemente para abortar una convulsión activa o interrumpir una ráfaga de convulsiones: estos incluyen diazepam (Valium) y lorazepam (Ativan). Los fármacos usados solo en el tratamiento de estados epilépticos resistentes incluyen paraldehído (Paral) y pentobarbital (Nembutal).

Como se ha indicado anteriormente, un antagonista o agonista inverso del receptor H3 se puede usar como el único agente de tratamiento o se puede usar en combinación con otros agentes. Por ejemplo, Vohora *et al.* muestran que un antagonista del receptor H3 puede funcionar como un fármaco antiepiléptico, anticonvulsiones y también mostraron efecto con dosis subeficaces del antagonista del receptor H3 en combinación con dosis subeficaces de fármacos antiepilépticos conocidos (Vohora *et al. Pharmacol. Biochem. Behav.* 2001, **68**, 735-741).

Perez-Garcia *et al. (Psychopharmacol.* 1999, **142**, 215-220) ensayaron la capacidad de un agonista y antagonista del receptor H3 en modelos de ratón experimentales de ansiedad (laberinto en cruz elevado) y depresión (prueba de nado forzado). Encontraron que mientras que los compuestos no tenían un efecto significativo en el modelo de ansiedad, un antagonista del receptor H3 tuvo un efecto dependiente de la dosis significativo en el modelo de depresión. Por tanto, los antagonistas o agonistas inversos del receptor H3 pueden tener efectos antidepressivos.

La depresión clínica es un estado de tristeza o melancolía que ha avanzado al punto de ser disruptivo del funcionamiento social de un individuo y/o actividades de la vida diaria. La depresión clínica afecta a aproximadamente el 16% de la población en al menos una ocasión en su vida. La depresión clínica actualmente es la causa principal de discapacidad en los EE UU, así como en otros países, y se espera que se convierta en la segunda causa principal de discapacidad en el mundo (tras las enfermedades cardíacas) en el año 2020, según la Organización Mundial de la Salud.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con varios fármacos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar con uno o más de los fármacos actualmente disponibles que pueden aliviar los síntomas de depresión. Incluyen, por ejemplo, inhibidores de monoamina oxidasa (MAO) tal como Nardil o Moclobemida (Manerix), antidepressivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) tal como fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil), escitalopram (Lexapro) y sertralina (Zoloft), inhibidores de la recaptación de norepinefrina tal como reboxetina (Edronax), e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI) tal como venlafaxina (Effexor) y duloxetina (Cymbalta).

Como se ha indicado anteriormente, los antagonistas y agonistas inversos del receptor H3 se pueden usar para tratar o prevenir el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA). Según el Manual de Diagnóstico y Estadística de Trastornos Mentales-IV-TR, el THDA es un trastorno del desarrollo que surge en la infancia, en la mayoría de los casos antes de la edad de 7 años, está caracterizado por niveles inapropiados de desarrollo de inatención y/o comportamiento hiperactivo-impulsivo, y produce alteración en una o más actividades principales de la vida, tal como funcionamiento familiar, de iguales, educacional, ocupacional, social o adaptativo. El THDA también se puede diagnosticar en la edad adulta.

Las medicaciones de primera línea usadas para tratar THDA son principalmente estimulantes, que funcionan estimulando las áreas del cerebro responsables para foco, atención y control impulsivo. El uso de estimulantes para tratar un síndrome con frecuencia caracterizado por hiperactividad algunas veces se denomina como efecto paradójico, pero no hay paradoja real en que estimulantes activen mecanismos inhibitorios y autoorganizativos cerebrales que permiten que el individuo tenga mayor autorregulación. Los estimulantes usados incluyen, por ejemplo, metilfenidato (vendido como Ritalin, Ritalin SR y Ritalin LA), Metadate, Metadate ER, Metadate CD, Concerta, Focalin, Focalin XR o Methylin. Los estimulantes también incluyen, por ejemplo, anfetaminas tal como dextroanfetamina, vendida como as Dexedrine, Dexedrine Spansules, Adderall, y Adderall XR, un nombre comercial para una mezcla de sales de dextroanfetamina y laeoanfetamina, metanfetamina vendida como Desoxyn, bupropion, un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina comercializado bajo el nombre comercial Wellbutrin. Una medicación no estimulante para tratar THDA es Atomoxetina (vendida como Strattera) un inhibidor de la recaptación de norepinefrina. Otros fármacos algunas veces usados para THDA incluyen, por ejemplo, benzfetamina, Provigil/Alertec/modafinil y clonidina. Recientemente se ha descrito que en un modelo de cría de rata para THDA, un antagonista del receptor H3 era al menos tan eficaz como metilfenidato (Ritalin) (Hancock y Fox en *Milestones in Drug Therapy*, ed. Buccafusco, 2003). Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con varios fármacos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden usar con uno o más de los fármacos usados para tratar THDA y trastornos relacionados.

Como se ha indicado anteriormente, los antagonistas y agonistas inversos del receptor H3 se pueden usar para tratar o prevenir esquizofrenia. La esquizofrenia es un diagnóstico psiquiátrico que describe un trastorno mental caracterizado por alteraciones en la percepción o expresión de la realidad y por disfunción social u ocupacional significativa. Una persona que experimenta esquizofrenia sin tratar típicamente se caracteriza como que demuestra pensamiento desorganizado, y como que experimenta delirio y alucinaciones auditivas. Aunque se piensa que el trastorno afecta principalmente a la cognición, también puede contribuir a problemas crónicos con comportamiento y emoción. La esquizofrenia con frecuencia se describe en términos de síntomas “positivos” y “negativos”. Los síntomas positivos incluyen delirios, alucinaciones auditivas, y trastorno del pensamiento, y típicamente se consideran como manifestaciones de psicosis. Los síntomas negativos se llaman así porque se consideran que son la pérdida o ausencia de rasgos o capacidades normales, e incluyen características tal como afecto y emoción plano, embotado u oprimido, pobreza de lenguaje y falta de motivación. Algunos modelos de esquizofrenia incluyen trastorno del pensamiento formal y dificultades de planificación en un tercer grupo, un “síndrome de desorganización”.

La terapia farmacológica de primera línea para esquizofrenia es habitualmente el uso de medicación antipsicótica. Se piensa que los fármacos antipsicóticos solo proporcionan alivio sintomático de los síntomas positivos de la psicosis. Las medicaciones antipsicóticas atípicas más nuevas (tal como clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol) habitualmente son preferidas sobre las medicaciones antipsicóticas típicas más antiguas (tal como clorpromacina y haloperidol) debido a su perfil favorable de efectos secundarios. Mientras que los antipsicóticos atípicos se asocian con menos efectos secundarios piramidales extra y discinesia tardía que los antipsicóticos convencionales, algunos de los agentes en esta clase (especialmente olanzapina y clozapina) parecen estar asociados con efectos secundarios metabólicos tal como ganancia de peso, hiperglucemia e hipertrigliceridemia que se deben considerar cuando se elige farmacoterapia adecuada.

Los antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina H3 se pueden usar para tratar obesidad (Hancock, *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2003, 4, 1190-1197). El papel de la histamina neuronal en la ingesta de alimentos se ha establecido hace muchos años y la liberación y/o señalización de histamina neuronal se ha implicado en las acciones anorécticas de mediadores conocidos en el ciclo de alimentación tal como leptina, amilina y bombesina. En el cerebro, el receptor H3 está implicado en la regulación de la liberación de histamina en el hipotálamo. Además, estudios de hibridación *in situ* han revelado la expresión del ARNm del receptor H3 en tejido adiposo pardo de rata, lo que indica un papel en la regulación de la termogénesis (Karlstedt *et al.*, *Mol. Cell. Neurosci.* 2003, 24, 614-622). Además, se han investigado antagonistas del receptor H3 en varios modelos preclínicos de obesidad y han mostrado ser eficaces en reducir la ingesta de alimentos, reducir peso, y disminuir la grasa corporal total en ratones (Hancock, *et al. Eur. J. Pharmacol.* 2004, 487, 183-197). Los fármacos más comunes usados para el tratamiento de obesidad son sibutramina (Meridia) y orlistat (Xenical), ambos de los cuales tienen eficacia limitada y efectos secundarios significativos. Por tanto, se necesitan agentes antiobesidad novedosos, tal como antagonistas o agonistas inversos del receptor H3.

Los antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina H3 también se pueden usar para tratar respuestas alérgicas de las vías respiratorias superiores (patentes en EE UU No. 5.217.986; 5.352.707; y 5.869.479) incluyendo rinitis alérgica y congestión nasal. La rinitis alérgica es una enfermedad crónica que se produce con frecuencia que afecta a un gran número de gente. Análisis reciente de la expresión del receptor H3 en la periferia por PCR cuantitativa reveló que el ARNm del receptor H3 se expresa abundantemente en mucosa nasal humana (Varty *et al. Eur. J. Pharmacol.* 2004, 484, 83-89). Además, en un modelo de gato de descongestión nasal, una combinación de antagonistas de receptor H3 con el antagonista del receptor H1 clorfeniramina produjo descongestión nasal significativa sin el efecto hipertensivo visto con agonistas adrenérgicos (McLeod *et al. Am. J. Rhinol.* 1999, 13, 391-399). Por tanto, los antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina H3 se pueden usar solos o en combinación con bloqueo del receptor H1 para el tratamiento de rinitis alérgica y congestión nasal.

Los antagonistas o agonistas inversos del receptor de histamina H3 tienen potencial terapéutico para el tratamiento del dolor (Medhurst *et al. Biochemical Pharmacology* (2007), 73(8), 1182-1194).

El picor, o prurito, es la sensación desagradable que produce un deseo de rascarse (para revisiones, véase, *Journal of Investigative Dermatology* (2006) 126: 1705-1718; y *Lancet* (2003) 361: 690-94). Es un síntoma común y angustioso en una variedad de afecciones y enfermedades. El picor típicamente se produce en enfermedades periféricas tal como conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, hemorroides, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, urticaria aguda y crónica, psoriasis y dermatosis de origen fúngico, alérgico y no alérgico. El picor también puede ser un síntoma principal de muchas enfermedades sistémicas tal como, enfermedad de Hodgkin, insuficiencia renal crónica, policitemia verdadera, hipertiroidismo, tumor maligno, infección, hepatopatía colestática crónica, y enfermedad renal terminal, y colestasis. Además, el picor senil sin una causa obvia, excepto tal vez xerosis, se produce en más de la mitad de la población de 70 años de edad. En todos los casos el picor grave crónico puede ser incapacitante.

Sin pretender ser completa, las enfermedades o afecciones asociadas con picor incluyen además cirrosis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosis primaria (PSC), enfermedad renal crónica, morfina epidural, embarazo, diabetes mellitus, enfermedad del tiroides, hiperparatiroidismo, anemia por deficiencia de hierro, infección vírica, prurito acuagénico, y picor psicogénico. El picor produce que los que lo padecen se rasquen, lo que lleva a daño en la piel,

riesgo aumentado de infección en piel, y empeoramiento de inflamación. Sin embargo, a pesar de la prevalencia de este síntoma clínicamente importante, la patogénesis del picor no está bien entendida, y las opciones de tratamiento son limitadas (Paus, R., et al., J. Clin. Invest. 2006, 116:1174-1185).

5 El picor puede estar provocado por estimulación química, eléctrica, mecánica o térmica. Hasta ahora no se ha identificado estructura morfológica como un receptor específico para la sensación de picor, pero se asume que los receptores de picor están unidos a las terminaciones nerviosas libres de las fibras C cercanas a la unión dermo-epidérmica. Los impulsos establecidos en las fibras C finas, no mielinizadas, de conducción lenta entran la médula espinal a través del asta posterior, después ascienden en el tramo espinotalámico contralateral, pasan a través del
10 tálamo y terminan en la corteza somatosensorial de la circunvolución poscentral. Picor y dolor son fenómenos relacionados, y se creía previamente que el picor es igual a dolor subumbral, es decir, con actividad aumentada en las fibras C la sensación percibida cambiaba de picor o dolor. Aunque se pensó una vez que el picor es una forma subliminal de dolor (teoría de la intensidad), la evidencia actual señala a sistemas neuronales sensoriales separados que median las dos modalidades. Primero, el dolor y el picor son disociables. El dolor y el picor evocan diferentes
15 respuestas motoras, rascarse para el picor y retirada para el dolor. Segundo, basado en observaciones clínicas, los opioides administrados por vía sistémica tienen un efecto dicotómico en estas dos modalidades sensoriales. Los agonistas de receptores de μ -opioides reducen el dolor, pero pueden producir picor. Además, antagonizar los receptores de μ -opioides centrales, por ejemplo, con naloxona o naltrexona, suprime el prurito y al mismo tiempo puede disminuir el umbral de dolor.

20 Se piensa que el picor debido a inflamación de la piel está mediado al menos parcialmente por la activación de las células cebadas de la piel, que liberan mediadores pruriginosos para activar receptores en terminaciones nerviosas periféricas para transmitir señales de picor. Entre las sustancias liberadas de las células cebadas, la histamina es un pruriginoso particularmente potente. Cuando se inyecta en la piel, la histamina produce sensaciones de picor fuerte
25 en seres humanos y animales. Por tanto, los antagonistas de los receptores de histamina se han explorado como tratamientos del picor. Hay varios agentes tópicos y sistémicos que suprimen el picor en marcos clínicos seleccionados. Desafortunadamente, no existe un fármaco antipruriginoso universalmente eficaz. Por tanto, hay una necesidad urgente para nuevos enfoques para tratar el picor.

30 Según esto, un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para la inhibición del receptor de histamina 3 (H3R) en un individuo, por ejemplo, para reducir el picor o prurito. En el ejemplo 5 y el ejemplo 6 se muestra el H3R acoplado a proteína G como un efector clave de la sensación de picor. Según esto, en una forma de realización divulgada en el presente documento en el contexto de la presente invención se proporciona un método de prevenir y/o tratar picor en un individuo en necesidad de ello administrando
35 una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o agente que modula el H3R. Además, los inhibidores periféricamente restringidos de H3R son capaces de mediar la inhibición del picor. Según esto, se contempla cribar para inhibidores periféricamente restringidos (es decir, antagonistas y/o agonistas inversos), y la aplicación de los inhibidores periféricamente restringidos en las varias formas de realización de la invención. Los compuestos periféricamente restringidos pueden ser ventajosos al grado de que la restricción periférica reduce los efectos en el
40 SNC de la inhibición de H3R. Tales efectos pueden incluir, por ejemplo, vigilia. En una forma de realización divulgada en el presente documento en el contexto de esta invención, los inhibidores de H3R, por ejemplo, antagonistas y agonistas inversos, están periféricamente restringidos y se pueden ensayar o cribar basado en su incapacidad o capacidad reducida para inhibir H3R en el SNC (por ejemplo, en el cerebro).

45 Una forma de realización divulgada en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir el picor o los síntomas del mismo en un individuo en donde se administra un inhibidor de H3R al individuo.

En una forma de realización, la invención divulgada en el presente documento es adecuada para la prevención y/o
50 tratamiento de picor que está asociado con una enfermedad o trastorno seleccionado de eccema, dermatitis eccematosa atópica, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis irritante, xerosis (piel seca), psoriasis, una infección fúngica, pie de atleta, una infección de levadura, sarpullido del pañal, picor vaginal, infecciones parasitarias, infestaciones parasitarias incluyendo sarna y piojos, liquen plano, liquen simple, liquen simple crónico, liquen esclerótico, picor secundario a medicaciones, picor senil, uremia, picor idiopático, picor
55 asociado con cirrosis hepática, picor asociado con inflamación, picor asociado con alergias, picor asociado con cáncer, picor asociado con quimioterapia, picor asociado con enfermedad renal, picor asociado con hemodiálisis, quemaduras, ampollas, quemaduras solares, cicatrización, picor asociado con una mordedura de insecto, picor asociado con mordedura de pulga, picor asociado con una picadura de insecto, picor asociado con una picadura de un mosquito, picor asociado con la picadura de un ácaro, urticaria, urticaria causada por una planta, urticaria causada por hiedra venenosa, urticaria causada por ortiga, anomalías de la glándulas sudoríparas, penfigoide
60 bulloso, fotodermatitis, ampollas cutáneas, acné adulto, varicela y dermatitis herpetiforme.

El picor puede estar asociado con varios tipos de cánceres tal como enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia, sarcoma de Kaposi, SIDA, metástasis hepática, e insuficiencia renal, y puede estar asociado con algunos
65 antibióticos. El picor agudo, durante la infusión de quimioterapia podría ser un signo temprano de una reacción de hipersensibilidad. Las medicaciones de quimioterapia comúnmente asociadas con riesgo de reacciones alérgicas

incluyen: L-asparaginasa, paclitaxel, docetaxel, tenipósido, procarbina, y citarabina. El picor se puede producir como un efecto secundario crónico de tratamiento anticancerosos incluyendo Proleukin® (Interleuquina-2), Interferón (Intron® & Roferon®), terapia de radiación, enfermedad del injerto contra el huésped aguda y crónica (EICH), y ocasionalmente factores de crecimiento de apoyo incluyendo Neupogen® (G-CSF) y Leukine® (GM-CSF).

Ciertas formas de realización de la presente invención

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos de inducir vigilia en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar un trastorno asociado al receptor H3 en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar un trastorno asociado al receptor H3 seleccionado del grupo: un trastorno cognitivo, epilepsia, traumatismo cerebral, depresión, obesidad, trastornos del sueño y la vigilia, narcolepsia, trastorno del sueño por trabajo por turnos, cataplexia, hipersomnia, síndrome de somnolencia, cambio de zona horaria, apnea del sueño, somnolencia excesiva durante el día, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), esquizofrenia, alergias, respuestas alérgicas de las vías respiratorias superiores, rinitis alérgica, congestión nasal, demencia, enfermedad de Alzheimer, dolor y prurito en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar rinitis alérgica en un individuo que comprenden administrar a dicho individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar prurito en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar prurito en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo, en donde el prurito se asocia con un trastorno seleccionado de eccema, dermatitis eccematosa atópica, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis irritante, xerosis (piel seca), psoriasis, una infección fúngica, pie de atleta, una infección de levadura, sarpullido del pañal, picor vaginal, infecciones parasitarias, infestaciones parasitarias incluyendo sarna y piojos, liquen plano, liquen simple, liquen simple crónico, liquen esclerótico, picor secundario a medicaciones, picor senil, uremia, picor idiopático, picor asociado con cirrosis hepática, picor asociado con inflamación, picor asociado con alergias, picor asociado con cáncer, picor asociado con quimioterapia, picor asociado con enfermedad renal, picor asociado con hemodiálisis, quemaduras, ampollas, quemaduras solares, cicatrización, picor asociado con una mordedura de insecto, picor asociado con mordedura de pulga, picor asociado con una picadura de insecto, picor asociado con una picadura de un mosquito, picor asociado con una picadura de un ácaro, urticaria, urticaria causada por una planta, urticaria causada por hiedra venenosa, urticaria causada por ortiga, anomalías de la glándulas sudoríparas, penfigoide bulloso, fotodermatosis, ampollas cutáneas, acné adulto, varicela y dermatitis herpetiforme.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar un trastorno cognitivo en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar epilepsia en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar un trastorno del sueño y la vigilia en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar narcolepsia en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

- 5 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar un trastorno del sueño por trabajo por turnos en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 10 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar cataplexia en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 15 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar el cambio de zona horaria en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 20 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar apnea del sueño en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 25 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar somnolencia diurna excesiva en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 30 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar trastorno de hiperactividad con déficit de atención en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 35 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar esquizofrenia en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 40 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere a métodos para tratar dolor en un individuo que comprenden administrar al individuo en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.
- 45 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para inducir vigilia.
- 50 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado al receptor H3.
- 55 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo: un trastorno cognitivo, epilepsia, traumatismo cerebral, depresión, obesidad, trastornos del sueño y la vigilia, narcolepsia, trastorno del sueño por trabajo por turnos, cataplexia, hipersomnia, síndrome de somnolencia, cambio de zona horaria, apnea del sueño, somnolencia excesiva durante el día, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), esquizofrenia, alergias, respuestas alérgicas de las vías respiratorias superiores, rinitis alérgica, congestión nasal, demencia, enfermedad de Alzheimer, dolor y prurito.
- 60 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de rinitis alérgica.
- 65 Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de prurito, en donde el prurito se asocia con un trastorno seleccionado de eccema, dermatitis eccematosa atópica, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis irritante,

xerosis (piel seca), psoriasis, una infección fúngica, pie de atleta, un infección de levadura, sarpullido del pañal, picor vaginal, infecciones parasitarias, infestaciones parasitarias incluyendo sarna y piojos, liquen plano, liquen simple, liquen simple crónico, liquen esclerótico, picor secundario a medicaciones, picor senil, uremia, picor idiopático, picor asociado con cirrosis hepática, picor asociado con inflamación, picor asociado con alergias, picor asociado con cáncer, picor asociado con quimioterapia, picor asociado con enfermedad renal, picor asociado con hemodiálisis, quemaduras, ampollas, quemaduras solares, cicatrización, picor asociado con una mordedura de insecto, picor asociado con mordedura de pulga, picor asociado con una picadura de insecto, picor asociado con una picadura de un mosquito, picor asociado con una picadura de un ácaro, urticaria, urticaria causada por una planta, urticaria causada por hiedra venenosa, urticaria causada por ortiga, anomalías de la glándulas sudoríparas, penfigoide bulloso, fotodermatosis, ampollas cutáneas, acné adulto, varicela y dermatitis herpetiforme.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cognitivo.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de epilepsia.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño y la vigilia.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de narcolepsia.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño por trabajo por turnos.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cataplexia.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cambio de zona horaria.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de apnea del sueño.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de somnolencia diurna excesiva.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia.

Un aspecto divulgado en el presente documento en el contexto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de inducir vigilia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de un trastorno asociado con el receptor H3.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de un trastorno asociado con el receptor H3 seleccionado del grupo: un trastorno cognitivo, epilepsia, traumatismo cerebral, depresión, obesidad, trastornos del sueño y la vigilia, narcolepsia, trastorno del sueño por trabajo por turnos, cataplexia, hipersomnia, síndrome de somnolencia, cambio de zona horaria, apnea del sueño, somnolencia excesiva durante el día, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), esquizofrenia, alergias, respuestas alérgicas de las vías respiratorias superiores, rinitis alérgica, congestión nasal, demencia, enfermedad de Alzheimer, dolor y prurito.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de rinitis alérgica.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de prurito.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de prurito, en donde el prurito se asocia con un trastorno seleccionado de eccema, dermatitis eccematosa atópica, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis irritante, xerosis (piel seca), psoriasis, una infección fúngica, pie de atleta, una infección de levadura, sarpullido del pañal, picor vaginal, infecciones parasitarias, infestaciones parasitarias incluyendo sarna y piojos, liquen plano, liquen simple, liquen simple crónico, liquen esclerótico, picor secundario a medicaciones, picor senil, uremia, picor idiopático, picor asociado con cirrosis hepática, picor asociado con inflamación, picor asociado con alergias, picor asociado con cáncer, picor asociado con quimioterapia, picor asociado con enfermedad renal, picor asociado con hemodiálisis, quemaduras, ampollas, quemaduras solares, cicatrización, picor asociado con una mordedura de insecto, picor asociado con mordedura de pulga, picor asociado con una picadura de insecto, picor asociado con una picadura de un mosquito, picor asociado con una picadura de un ácaro, urticaria, urticaria causada por una planta, urticaria causada por hiedra venenosa, urticaria causada por ortiga, anomalías de la glándulas sudoríparas, penfigoide bulloso, fotodermatitis, ampollas cutáneas, acné adulto, varicela y dermatitis herpetiforme.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de un trastorno cognitivo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de epilepsia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de un trastorno del sueño y la vigilia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de narcolepsia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de un trastorno de sueño por trabajo por turnos.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de cataplexia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de cambio de zona horaria.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de apnea del sueño.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de somnolencia diurna excesiva.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de esquizofrenia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo para uso en un método de tratamiento de dolor.

Composiciones farmacéuticas

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos como se describen en el presente documento y uno o más soportes farmacéuticamente aceptables. Algunas formas de realización se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen un método de producir una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto según cualquiera de las formas de realización de compuestos divulgadas en el presente documento y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Se pueden preparar formulaciones por cualquier método adecuado, típicamente mezclando uniformemente el/los compuesto(s) activo(s) con líquidos o soportes sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas y después, si es necesario, dando la forma deseada a la mezcla resultante.

Se pueden usar excipientes convencionales, tal como agentes aglutinantes, rellenos, agentes humectantes aceptables, lubricantes y disgregantes de comprimidos en comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleaginosas y jarabes. Alternativamente, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que se puede reconstituir con agua u otro vehículo líquido adecuado antes del uso. Se pueden añadir aditivos adicionales tal como agentes de suspensión o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluyendo grasas comestibles), conservantes y saborizantes y colorantes a las preparaciones líquidas. Se pueden preparar formas farmacéuticas parenterales disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y esterilizando por filtración la solución antes de llenar y sellar un vial o ampolla apropiados. Estos son solo unos pocos ejemplos de los muchos métodos apropiados bien conocidos en la técnica para preparar formas farmacéuticas.

Un compuesto de la presente invención se puede formular en composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas para los expertos en la materia. Los soportes farmacéuticamente aceptables, fuera de los mencionados en el presente documento, se conocen en la técnica; por ejemplo, véase, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*).

Mientras que es posible que, para uso en la profilaxis o tratamiento, un compuesto de la presente invención se pueda administrar, en un uso alternativo, como una sustancia química cruda o pura, es preferible, sin embargo, presentar el compuesto o principio activo como una formulación o composición farmacéutica que comprende además un soporte farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, la invención proporciona además formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más soportes farmacéuticamente aceptables del mismo y/o ingredientes profilácticos. El/los soporte(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no excesivamente dañino para el receptor del mismo.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo yugal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por inhalación, insuflación o por un parche transdérmico. Los parches transdérmicos administran un fármaco a una velocidad controlada presentando el fármaco para absorción de una manera eficaz con un mínimo de degradación del fármaco. Típicamente, los parches transdérmicos comprenden una capa trasera impermeable, un único adhesivo sensible a la presión y una capa protectora eliminable con un revestimiento de liberación. Un experto en la materia entenderá y apreciará las técnicas apropiadas para fabricar un parche transdérmico eficaz deseado basado en las necesidades del experto.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, soporte o diluyente convencional, se pueden, por tanto, colocar en la forma de formulaciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas y en tal forma se pueden emplear como sólidos, tal como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tal como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todas para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluyendo subcutáneo).

Tales composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias de las mismas pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y tales formas farmacéuticas unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz del principio activo proporcional con el intervalo de dosis diaria pretendido que se va a emplear.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica está preferiblemente hecha en forma de una forma

farmacéutica que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales formas farmacéuticas son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tal como lactosa, manitol, almidón de maíz o fécula de patata; con aglutinantes tal como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con disgregantes tal como almidón de maíz, fécula de patata o carboximetilcelulosa sódica; y con lubricantes tal como talco o estearato de magnesio. El principio activo también se puede administrar por inyección como una composición en donde, por ejemplo, se puede usar solución salina, dextrosa o agua como un soporte farmacéuticamente aceptable adecuado.

Los compuestos de la presente invención o un solvato o derivado fisiológicamente funcional de los mismos se pueden usar como principios activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor H3. Mediante el término "principio activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y se refiere a un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico principal, opuesto a un "ingrediente inactivo" que generalmente se reconocería como que no proporciona beneficio farmacéutico.

La dosis cuando se usan los compuestos de la presente invención puede variar dentro de límites amplios y es habitual y lo sabe el médico, se va a ajustar a las condiciones del individuo en cada caso individual. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se va a tratar, del estado del paciente, del compuesto empleado, o de si un estado de enfermedad agudo o crónico se trata o se realiza profilaxis o de si se administran compuestos activos adicionales además del compuesto de la presente invención. Las dosis representativas de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg, y de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg. Se pueden administrar múltiples dosis durante el día, especialmente cuando se juzga que se necesitan cantidades relativamente grandes, por ejemplo, 2, 3 o 4 dosis. Dependiendo del individuo y según juzgue apropiado el médico o personal sanitario del paciente puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia debajo de las dosis descritas en el presente documento.

La cantidad de principio activo, o una sal o derivado activo del mismo, requerida para uso en el tratamiento variará no solo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata y la edad y estado del paciente y finalmente estará a la discreción del médico responsable. En general, un experto en la materia entiende como extrapolar datos *in vivo* obtenidos en un sistema modelo, típicamente un modelo animal, a otro, tal como un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones se pueden basar solamente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano, sin embargo, con más frecuencia, estas extrapolaciones no se basan simplemente en pesos, sino que más bien incorporan una variedad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y estado médico del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tal como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto particular empleado, si se utiliza un sistema de administración de fármacos, si se trata un estado de enfermedad agudo o crónico o se realiza profilaxis o si se administran compuestos activos adicionales además de los compuestos de la presente invención y como parte de una combinación de fármacos. La pauta de dosis para tratar un estado de enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención se selecciona según una variedad de factores citados anteriormente. Por tanto, la pauta de dosis real empleada puede variar ampliamente y, por tanto, se puede desviar de una pauta de dosis preferida y un experto en la materia reconocerá que dosis y pautas de dosis fuera de estos intervalos típicos se pueden ensayar y, donde sea apropiado, se pueden usar en los métodos de esta invención.

La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una única dosis o como dosis divididas administradas en intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La subdosis misma se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones distintas libremente espaciadas. La dosis diaria se puede dividir, especialmente cuando se administran cantidades relativamente grandes según se juzgue apropiado, en varias administraciones, por ejemplo, 2, 3 o 4 partes. Si es apropiado, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia debajo de la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales. Será obvio para los expertos en la materia que las siguientes formas farmacéuticas pueden comprender, como el principio activo, bien un compuesto de la invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, la selección de un soporte farmacéuticamente aceptable adecuado puede ser sólido, líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un soporte sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante.

En polvos, el soporte es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

- 5 En comprimidos, el componente activo se mezcla con el soporte que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta a la forma y tamaño deseado.

Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades en porcentaje variable del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede contener desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 90 por ciento del compuesto activo; sin embargo, un experto sabría cuando son necesarias cantidades fuera de este intervalo. Los soportes adecuados para polvos y comprimidos son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" se pretende que incluya la formulación del compuesto activo con material encapsulante como soporte proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin soportes, está rodeado por un soporte, que está por tanto en asociación con él. De forma similar, sellos y pastillas están incluidos. Comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas se pueden usar como formas sólidas adecuadas para administración oral.

20 Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente en ella, como mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se echa después en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y por tanto solidificar.

25 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o espráis que contienen además del principio activo tales soportes como se sabe en la técnica que son adecuados.

30 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral se pueden formular como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular según la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, aceites no volátiles estériles se emplean convenientemente como un solvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos, tal como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables.

40 Los compuestos según la presente invención se pueden, por tanto, formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, inyección embolada o infusión continua) y se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleaginosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tal como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de solución, para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes del uso.

50 Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, sabores, agentes estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral se pueden hacer dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, u otras agentes suspensores bien conocidos.

55 También se incluyen preparaciones de forma sólida que se pretende se conviertan, poco antes del uso, a preparaciones en forma líquida para la administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

60 Para la administración tópica a la epidermis los compuestos según la invención se pueden formular como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.

65 Las pomadas y cremas se pueden, por ejemplo, formular con base acuosa u oleaginosa con la acción de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleaginosa y en

general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes espesantes o agentes colorantes.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el principio activo en una base saborizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; tabletas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un soporte líquido adecuado.

10 Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medio convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o espray. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma uni o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto se puede lograr administrando al paciente un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un espray, esto se puede lograr, por ejemplo, por medio de una bomba de espray atomizadora de medida.

15 La administración al aparato respiratorio también se puede lograr por medio de una formulación en aerosol en la que el principio activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado. Si los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como aerosoles, por ejemplo, como aerosoles nasales o por inhalación, esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando un espray, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato de inhalación, un inhalador medido o un inhalador de polvo seco.

20 Las formas farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención como un aerosol se pueden preparar por procesos bien conocidos para el experto en la materia. Para su preparación, por ejemplo, se pueden emplear soluciones o dispersiones de los compuestos de la presente invención en agua, mezclas agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas usando aditivos habituales, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, potenciadores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros y, si es apropiado, propelentes habituales, por ejemplo, incluyen dióxido de carbono, CFC, tal como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol puede convenientemente contener también un tensioactivo tal como lecitina. La dosis del fármaco se puede controlar por la provisión de una válvula de medida.

30 En formulaciones pretendidas para administración al aparato respiratorio, incluyendo formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de 10 micrómetros o menos. Tal tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, por micronización. Cuando se desee, se pueden emplear formulaciones adaptadas para dar liberación sostenida del principio activo.

35 Alternativamente, los principios activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tal como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). Convenientemente el soporte polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blísteres de los que se puede administrar un polvo por medio de un inhalador.

45 Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas farmacéuticas unitarias. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación embalada, el paquete contiene cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos, cápsulas y polvos embalados en ampollas o viales. Además, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla ella misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en una forma embalada.

50 Comprimidos o cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa son composiciones preferidas.

55 Los compuestos según la invención pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables incluyendo sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables preparadas de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero no están limitados a acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, gluónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetionico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares, tal como esas sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977).

65 Las sales de adición ácida se pueden obtener como los productos directos de la síntesis de compuestos. En la alternativa, la base libre se puede disolver en un solvente adecuado que contiene el ácido apropiado y la sal aislar evaporando el solvente o separando de otra manera la sal y el solvente. Los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con solventes de bajo peso molecular estándar usando métodos que conoce el experto en la materia.

Los compuestos de la presente invención también se pueden convertir en "profármacos". El término "profármacos" se refiere a compuestos que se han modificado con grupos químicos específicos conocidos en la técnica y cuando se administran a un individuo esos grupos experimentan biotransformación para dar el compuesto parental. Por tanto, los profármacos se pueden ver como compuestos que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos especializados usados de una manera transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, el enfoque de "profármaco" se utiliza para facilitar la absorción oral. Se proporciona una discusión exhaustiva en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Algunas formas de realización de la presente invención incluyen un método de producir una composición farmacéutica para "terapia de combinación" que comprende mezclar la menos un compuesto según cualquiera de las formas de realización de compuestos divulgados en el presente documento, junto con al menos un agente farmacéutico conocido como se describe en el presente documento y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Se indica que cuando se utilizan moduladores del receptor H3 como principios activos en una composición farmacéutica, estos no se pretenden para uso solo en seres humanos, sino en otros mamíferos no humano también. En efecto, recientes avances en el área de cuidados sanitarios animales encargan que se de consideración al uso de agentes activos, tal como moduladores del receptor H3, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con H3 en animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros, etc.) y en animales de ganado (por ejemplo, vacas, pollos, peces, etc.). Los expertos en la materia están fácilmente acreditados con entendimiento de la utilidad de tales compuestos en tales marcos.

Hidratos y solvatos

Se entiende que cuando se usa la frase "sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" o la frase "sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable" cuando se refiere a compuestos descritos en el presente documento, abarca solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de sales de los compuestos. También se entiende que cuando se usa la frase "solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables" o la frase "solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable" cuando se refiere a compuestos descritos en el presente documento que son sales, abarca solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de dichas sales.

Será aparente para los expertos en la materia que las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender, como principio activo, o bien un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable o como un solvato o hidrato del mismo. Además, varios hidratos y solvatos de los compuestos descritos en el presente documento y sus sales encontrarán uso como intermedios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los procedimientos típicos para hacer e identificar hidratos y solvatos adecuados, fuera de los mencionados en el presente documento, los conocen bien los expertos en la materia; véase, por ejemplo, las páginas 202-209 de K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," en: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1999. Según esto, un aspecto de la presente invención se refiere a hidratos y solvatos de compuestos descritos en el presente documento y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden aislar y caracterizar por métodos conocidos en la técnica, tal como análisis termogravimétrico (TGA), TGA-espectrometría de masas, TGA-espectroscopia infrarroja, difracción de rayos X de polvo (XRPD), titulación de Karl Fisher, difracción de rayos X de alta resolución, y similares. Hay varias entidades comerciales que proporcionan servicios rápidos y eficientes para identificar solvatos e hidratos de forma rutinaria. Empresas de ejemplo que ofrecen estos servicios incluyen Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Ámsterdam) y Aptuit (Greenwich, CT).

Isótopos

La presente divulgación incluye todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos, intermedios, sales y formas cristalinas de los mismos. Los isótopos incluyen esos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. Un aspecto de la presente invención incluye cada combinación de uno o más átomos en los presentes compuestos, intermedios, sales y formas cristalinas de los mismos que se sustituye con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero un número de masa diferente. Uno de tales ejemplos es la sustitución de un átomo que es el isótopo más naturalmente abundante, tal como ^1H o ^{12}C , encontrado en uno de los compuestos presentes, intermedios, sales y formas cristalinas de los mismos, con un átomo diferente que no es el isótopo más naturalmente abundante, tal como ^2H o ^3H (sustituyendo a ^1H), o ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C (sustituyendo a ^{12}C). Un compuesto en donde tal sustitución ha tenido lugar se denomina comúnmente un compuesto isotópicamente marcado. El marcaje isotópico de los presentes compuestos, intermedios, sales y formas cristalinas de los mismos se puede lograr usando cualquiera de una variedad de métodos sintéticos diferentes que conocen los expertos en la materia y están fácilmente acreditados con entendimiento de los métodos sintéticos y reactivos disponibles necesarios para realizar un marcaje isotópico. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen ^2H (deuterio) y ^3H (tritio). Los isótopos de carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C . Los

isótopos de nitrógeno incluyen ^{13}N y ^{15}N . Los isótopos de oxígeno incluyen ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O . Un isótopo de flúor incluye ^{18}F . Un isótopo de azufre incluye ^{35}S . Un isótopo de cloro incluye ^{36}Cl . Isótopos de bromo incluyen ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Los isótopos de yodo incluyen ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones, tal como las preparadas durante la síntesis, preformulación, y similares, y composiciones farmacéuticas tales como las preparadas con la intención de usar en un mamífero para el tratamiento de uno o más trastornos descritos en el presente documento, que comprenden uno o más de los presentes compuestos, intermedios, sales y formas cristalinas de los mismos, en donde la distribución natural de los isótopos en la composición está perturbada. Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como se describen en el presente documento en donde el compuesto está enriquecido en una o más posiciones con un isótopo diferente del isótopo más naturalmente abundante. Están fácilmente disponibles métodos para medir tales perturbaciones o enriquecimientos de isótopos tal como, espectrometría de masas, y para isótopos que son radioisótopos están disponibles métodos adicionales, tal como, radiodetectores usados en relación con HPLC o CG.

Otras utilidades

Otro objeto de la presente invención se refiere a compuestos radiomarcados de la presente invención que serían útiles no solo en radioimagenología, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor H3 en muestras de tejidos, incluyendo humano y para identificar ligandos del receptor H3 por inhibición de la unión de un compuesto radiomarcado. Es un objeto adicional de esta invención desarrollar ensayos de receptores H3 novedosos que comprenden tales compuestos radiomarcados.

La presente invención abarca compuestos isotópicamente marcados de la presente invención. Los compuestos isotópicamente o radiomarcados son esos que son idénticos a compuestos divulgados en el presente documento, excepto por el hecho de uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa más comúnmente encontrado en la naturaleza. Los radionúclidos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no están limitados a ^2H (también escrito como D por deuterio), ^3H (también escrito como T por tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados presentes dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para marcaje del receptor H3 y ensayos de competición *in vitro*, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S generalmente serán los más útiles. Para aplicaciones de radioimagenología ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un "compuesto marcado" o "radiomarcado" es un compuesto de las fórmulas (Ia), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii), (Ik), y (Im) que ha incorporado al menos un radionúclido; en algunas formas de realización el radionúclido se selecciona el grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención son útiles en ensayos de distribución en tejidos de compuesto y/o sustrato. En algunas formas de realización los isótopos de radionúclido ^3H y/o ^{14}C son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio (es decir, ^2H) puede dar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosis reducidos) y por tanto pueden ser preferidos en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención se pueden preparar en general según procedimientos análogos a los divulgados en las figuras y ejemplo, posteriormente, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no isotópicamente marcado. Otros métodos sintéticos que son útiles se discuten posteriormente. Además, se debe entender que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser el isótopo que se produce más comúnmente de tales átomos o el radioisótopo o isótopo no radiactivo más escaso.

Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y se conocen bien en la técnica. Estos métodos sintéticos, por ejemplo, que incorporan niveles de actividad de tritio en moléculas diana, son como sigue:

A. Reducción catalítica con gas tritio: este procedimiento normalmente da productos de alta actividad específica y requiere precursores halogenados o insaturados.

B. Reducción con borohidruro de sodio [^3H]: Este procedimiento es bastante barato y requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tal como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

C. Reducción con hidruro de litio y aluminio [^3H]: Este procedimiento ofrece productos a actividades específicas casi teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tal como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

D. Marcaje por exposición a gas tritio: este procedimiento implica exponer precursores que contienen protones intercambiables a gas tritio en presencia de un catalizador adecuado.

E. N-metilación usando yoduro de metilo [^3H]: Este procedimiento habitualmente se emplea para preparar productos O-metil y N-metil (^3H) tratando los precursores apropiados con yoduro de metilo (^3H) de alta actividad específica. Este método en general permite mayor actividad específica, tal como, por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

Los métodos sintéticos para incorporar niveles de actividad de ^{125}I en moléculas diana incluyen:

A. reacción de Sandmeyer y similares: este procedimiento transforma una arilamina o heteroarilamina en una sal de diazonio, tal como tetrafluoroborato de diazonio y posteriormente a compuesto marcado con ^{125}I usando Na^{125}I . Se describió un procedimiento representativo por Zhu, G-D. y colaboradores en *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948.

B. Orto ^{125}I -yodación de fenoles: este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol como describieron Collier, T. L. y colaboradores en *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo con ^{125}I : este método es en general un proceso en dos etapas. La primera etapa es la conversión de bromuro de arilo o heteroarilo al correspondiente intermedio trialkylestano usando, por ejemplo, una reacción catalizada con Pd [es decir, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] o a través de aril o heteroaril litio, en presencia de un haluro de tri-alkylestano o hexaalkylestano [por ejemplo, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Se describió un procedimiento representativo por Le Bas, M.-D. y colaboradores en *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Un receptor H3 radiomarcado de fórmula (Ia) se puede usar en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) se puede evaluar para su capacidad para reducir la unión del "compuesto radiomarcado de fórmula (Ia)" al receptor H3. Según esto, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el "compuesto radiomarcado de fórmula (Ia)" para la unión al receptor H3 se correlaciona directamente con su afinidad de unión

Los compuestos marcados de la presente invención se unen al receptor H3. En una forma de realización el compuesto marcado tiene una CI_{50} menor de aproximadamente 500 μM , en otra forma de realización el compuesto marcado tiene una CI_{50} menor de aproximadamente 100 μM , en aún otra forma de realización el compuesto marcado tiene una CI_{50} menor de aproximadamente 10 μM , y en todavía otra forma de realización el compuesto marcado tiene una CI_{50} menor de aproximadamente 1 μM , y en todavía otra forma de realización el compuesto marcado tiene una CI_{50} menor de aproximadamente 0,1 μM .

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de la presente invención

Se ilustran esquemas sintéticos generales para la preparación de los compuestos de la presente invención en las figuras 1 a 4 donde los símbolos tienen las mismas definiciones usadas a lo largo de esta divulgación.

Los compuestos de la invención y sus síntesis se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se proporcionan para definir adicionalmente la invención sin limitar, sin embargo, la invención a los particulares de estos ejemplos. Los compuestos descritos en el presente documento, anterior y posteriormente, se nombran según CS ChemDraw Ultra Versión 7.0.1, AutoNom versión 2.2, CS ChemDraw Ultra Versión 9.0.7, o ChemBioDraw Ultra Versión 12.0. En ciertos casos se usan nombres comunes y se entiende que estos nombres comunes serán reconocidos por los expertos en la materia.

Química: Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^1H RMN) en un Bruker Avance-400 equipado con una QNP (sonda quad núcleo) o una BBI (inverso de banda ancha) y gradiente z. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) con la señal de solvente residual usada como referencia. Las abreviaturas de RMN se usan como sigue: s = singulete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, t = triplete, td = triplete de dobletes, tt = triplete de tripletes, q = cuartete, m = multiplete, bs = singulete amplio, bt = triplete amplio. Las irradiaciones de microondas se llevaron a cabo usando un Smith SynthesizerTM o un Emrys OptimizerTM (Biotage). Se realizó cromatografía en capa fina (TLC) en gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck), se realizó cromatografía en capa fina preparatoria (TLC prep) en placas de gel de sílice PK6F 60 A de 1 mm (Whatmann) y la cromatografía en columna se llevó a cabo en una columna de gel de sílice usando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck). La evaporación se hizo a presión reducida en un evaporador rotatorio Büchi.

Espec. LCMS: bombas de HPLC: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; controlador del sistema de HPLC: SCL-10A VP, Shimadzu Inc.; Detector de UV: SPD-10A VP, Shimadzu Inc.; Automuestreador: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; espectrómetro de masas: API 150EX con fuente spray iónico turbo, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2.

Ejemplo 1.1: Preparación del ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico.

Etapas A: Preparación de (R)-1-(4-bromofenil)-2-metilpirrolidina.

Un reactor revestido de 4 l equipado con agitador mecánico, termopar, entrada de gas, calentador/enfriado y condensador se cargó con metanosulfonato de 4-bromofenilo (199,8 g, 716 mmol), seguido por acetonitrilo (2,2 l), y la papilla resultante se agitó eficazmente. Se añadió después agua (270 ml), seguido por adición gradual de carbonato de potasio (297,2 g, 2,147 mol). Se añadió después L-tartrato de (R)-2-metilpirrolidina (168,8 g, 717 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 71°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se eliminó. El residuo se resuspendió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 400 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se enjuagaron con agua (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a sequedad para proporcionar un aceite amarillo dorado (191 g). Este material se combinó con 185 g de material que se preparó a escala idéntica por el mismo método y se disolvió en acetato de isopropilo (2 x 500 ml). La mezcla se extrajo con HCl 1 N (2 x 300 ml y 1 x 200 ml). La fase acuosa ácida se separó y el pH se ajustó a 11-12 con NaOH al 25%. La mezcla resultante se extrajo después con acetato de isopropilo (2 x 350 ml, se lavó con agua (150 ml) y se secó sobre MgSO₄ (100 g). Tras filtración y eliminación del solvente, se obtuvo un aceite amarillo pálido para proporcionar el compuesto del título (337,5 g). LCMS m/z = 268,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,16 (d, J= 6,2 Hz, 3H), 1,46-1,55 (m, 1H), 1,71-1,81 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 1H), 2,24-2,31 (m, 1H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,84 (t, J= 8,2 Hz, 2H), 3,01-3,08 (m, 1H), 3,26-3,31 (m, 1H), 7,11 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J= 8,1 Hz, 2H).

Etapas B: Preparación del ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico

A un matraz de 3 cuellos de 1 l equipado con agitador mecánico, termómetro y embudo de adición en una atmósfera de nitrógeno se cargó una solución de (R)-1-(4-bromofenil)-2-metilpirrolidina (26,8 g, 100 mmol) en THF anhidro (250 ml). La mezcla de reacción se enfrió después a una temperatura interna de -78°C. Se añadió gota a gota una solución de n-butil litio (2,5 M en hexano, 52 ml, 130 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C. Una vez se completó la adición, se siguió agitando 15 min adicionales antes de la adición de borato de triisopropilo (75 g, 400 mmol), seguido por un enjuague con 50 ml de THF anhidro, manteniendo una temperatura interna por debajo de -65°C durante la adición. La mezcla de reacción se dejó después calentar a temperatura ambiente a lo largo de 1,5 h, y después se extinguió por adición gota a gota de HCl 2 N (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche, y el volumen de solvente se redujo a aproximadamente 150 ml. La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo y se filtró, apenas enjuagando con isopropanol frío. El volumen filtrado se redujo de nuevo a 50 ml y el proceso se repitió. Las tortas de filtro se combinaron, se recogieron en isopropanol hirviendo (250 ml), disolviendo la mayoría, pero no todos los sólidos. La mezcla se enfrió después en un baño de hielo y se filtró, después el filtrado se concentró a la mitad del volumen y el proceso se repitió para proporcionar dos cosechas adicionales. Se obtuvo un sólido blanco como el compuesto del título (23 g). LCMS m/z = 234,3 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 1,59-1,68 (m, 1H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,15-2,22 (m, 1H), 3,00-3,07 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 2H), 3,37-3,50 (m, 2H), 3,57-3,65 (m, 1H), 4,80-6,75 (bs, 3 H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 1.2: Preparación de ácido (R)-2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etoxi)acético (compuesto 6)**Etapas A: Preparación de (R)-2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etanol**

Una mezcla de ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico (1,00 g, 4,29 mmol), 2-(4-bromofenil)etanol (0,862 g, 4,29 mmol), Na₂CO₃ 2 M (2,145 ml, 4,29 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,149 g, 0,129 mmol) en tolueno (3 ml) y MeOH (0,857 ml) se calentó a 100°C con irradiación de microondas durante 2,5 h. La mezcla se extrajo con EtOAc, tolueno y DCM. Los orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna y se recristalizó de EtOAc para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 310,5 [M+H]⁺.

Etapas B: Preparación de ácido (R)-2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etoxi)acético (compuesto 6)

A una solución de (R)-2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etanol (80 mg, 0,259 mmol) y 2-bromoacetato de tert-butilo (605 mg, 3,10 mmol) en CHCl₃ (3 ml) se añadió Na₂CO₃ 2 M (1,939 ml, 3,88 mmol). Esta mezcla se agitó durante la noche a 55°C. La fase acuosa se separó, se lavó con DCM, y se neutralizó con HCl 2 M. La mezcla acuosa se purificó después por HPLC. LCMS m/z = 368,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.3: Preparación (R)-1-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-1H-tetrazol (compuesto 7) & (R)-2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-2H-tetrazol (compuesto 8).

A una mezcla de (R)-2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etanol (50 mg, 0,162 mmol), 1H-tetrazol (11,32 mg, 0,162 mmol) y trifenilfosfina (50,9 mg, 0,194 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió DIAD (0,038 ml, 0,194 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se añadió H₂O (1,5 ml) y se extrajo con EtOAc/hexano 1:1 (2x5 ml). La fase acuosa se separó y purificó por HPLC para dar un regioisómero del compuesto del título. La fase orgánica se extrajo con HCl 2 M (2x2 ml). La solución de HCl se purificó por HPLC separadamente

para dar el otro regioisómero del compuesto del título. Regioisómero 1: LCMS m/z = 362,4 $[M+H]^+$; Regioisómero 2: LCMS m/z = 362,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1.4: Preparación de (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoato de metilo (compuesto 9).

A ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (14,0 mg, 0,041 mmol, véase el ejemplo 1.46 para la preparación) se añadió cloruro de hidrógeno 1,25 M en metanol (0,996 ml, 1,245 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla resultante se concentró y trituró con acetonitrilo para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 352,4 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 0,5 H), 1,56 (d, J = 6,4 Hz, 2,5 H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,99-2,14 (m, 2H), 2,23-2,38 (m, 1H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,00-3,21 (m, 3H), 3,30-3,41 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,69-3,80 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 1.5: Preparación de ácido (R)-2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (compuesto 10)

Una mezcla de clorhidrato del ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico (50,9 mg, 0,189 mmol), ácido 2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoico (50 mg, 0,252 mmol), Na_2CO_3 (107 mg, 1,007 mmol) y diclorobis(p-dimetilaminofenil)-di-tert-butilfosfina)paladio (1,782 mg, 2,52 μ mol) en 1,4-dioxano (1 ml) y H_2O (0,2 ml) se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 10 min. A la mezcla resultante se añadió HCl 2 M (8 ml) y se extrajo con EtOAc al 5%/hexano (10 ml). A la fase acuosa se añadió ACN (2 ml) para disolver los precipitados sólidos. La mezcla se purificó por HPLC. LCMS m/z = 352,4 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,12 (d, J = 13,6 Hz, 0,4 H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 2,6 H), 1,48 (s, 6H), 1,57-1,72 (m, 1H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 1H), 2,93-3,11 (m, 4H), 3,22-3,35 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 3,62-3,75 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

Ejemplo 1.6: Preparación de (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoato de etilo (compuesto 11)

A ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (15,8 mg, 0,047 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno 1,25 M en etanol (1,124 ml, 1,405 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se concentró y trituró con acetonitrilo para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 366,6 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 0,5 H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 2,5 H), 1,75-1,90 (m, 1H), 1,98-2,14 (m, 2H), 2,22-2,38 (m, 1H), 2,66 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,00-3,21 (m, 3H), 3,30-3,41 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,69-3,79 (m, 1H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 1.7: Preparación de (R)-2-metil-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo (compuesto 12)

A una solución de ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (40 mg, 0,119 mmol), clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanoato de tert-butilo (27,8 mg, 0,142 mmol) y TEA (0,050 ml, 0,356 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) se añadió HATU (54,1 mg, 0,142 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1,5 h y se añadió HCl 1,5 M para neutralizar la solución se reacción. La mezcla resultante se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 479,4 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 0,4 H), 1,37 (s, 6H), 1,41 (s, 9H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 2,6 H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,45 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,05-3,22 (m, 4H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 1.8: Preparación de (S)-2-(3-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo (compuesto 13).

A una solución de ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (40 mg, 0,119 mmol), clorhidrato de (S)-2-aminopropanoato de tert-butilo (25,8 mg, 0,142 mmol) y TEA (0,050 ml, 0,356 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) se añadió HATU (54,1 mg, 0,142 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 2 h. A la mezcla se añadió HCl 1 M (1 ml) y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 465,5 $[M+H]^+$; 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,27 (d, J = 6,7 Hz, 0,4 H), 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 2,6 H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,51 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,05-3,21 (m, 4H), 3,37-3,48 (m, 1H), 3,49-3,62 (m, 1H), 3,73-3,83 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 6,64 (d, 7,1Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

Ejemplo 1.9: Preparación de (1R,2R)-2-(1-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxilato de etilo (compuesto 14)

Una mezcla de ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico (15 mg, 0,040 mmol), clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclohexanocarboxilato de etilo (9,08 mg, 0,044 mmol), HATU (16,62 mg, 0,044 mmol), y TEA (0,017 ml, 0,119 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 531,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.10: Preparación de (R)-3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de etilo (compuesto 15)

Una mezcla de ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico (15 mg, 0,040 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (6,71 mg, 0,044 mmol), HATU (16,62 mg, 0,044 mmol), y TEA (0,017 ml, 0,119 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 477,5.

Ejemplo 1.11: Preparación de (R)-4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)butanoato de metilo (compuesto 16).

Una mezcla de ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico (15 mg, 0,040 mmol), clorhidrato de 4-aminobutanoato de etilo (6,71 mg, 0,044 mmol), HATU (16,62 mg, 0,044 mmol), y TEA (0,017 ml, 0,119 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 477,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.12: Preparación de ácido (R)-2-metil-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoico (compuesto 17).

A 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-metil-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo (2,0 mg, 3,37 μmol) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,295 ml, 1,181 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 423,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.13: Preparación de ácido (S)-2-(3-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoico (compuesto 18).

A 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-2-(3-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo (4,4 mg, 7,60 μmol) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,665 ml, 2,66 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 409,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.14: Preparación de ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico (compuesto 19)

Una mezcla de clorhidrato del ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico (300 mg, 1,113 mmol), ácido 1-(4-clorofenil)ciclopentanocarboxílico (300 mg, 1,335 mmol), Na₂CO₃ (472 mg, 4,45 mmol) y diclorobis(p-dimetilaminofenil-di-tert-butilfosfina)paladio (7,88 mg, 0,011 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y H₂O (1,2 ml) se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 10 min. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 378,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.15: Preparación de (1R,2S)-2-(1-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxilato de etilo (compuesto 20).

Una mezcla de ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico (15 mg, 0,040 mmol), clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclohexanocarboxilato de etilo (9,08 mg, 0,044 mmol), HATU (16,62 mg, 0,044 mmol), y TEA (0,017 ml, 0,119 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 531,7 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 0,4 H), 1,32-1,41 (m, 3H), 1,41-1,54 (m, 2H), 1,46 (d, J = 7,1 Hz, 2,6 H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,67-1,84 (m, 6H), 1,98-2,11 (m, 3H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 3H), 2,62-2,68 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 4H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,49-3,60 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 1H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,02-4,11 (m, 1H), 6,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60-7,67 (m, 4H).

Ejemplo 1.16: Preparación de (R)-3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de metilo (compuesto 21)

Una mezcla de ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico (15 mg, 0,040 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (6,10 mg, 0,044 mmol), HATU (16,62 mg, 0,044 mmol), y TEA (0,017 ml, 0,119 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 463,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.17: Preparación de (R)-3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)-propanoato de tert-butilo (compuesto 22)

Una mezcla de ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico (15 mg, 0,040 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de tert-butilo (7,94 mg, 0,044 mmol), HATU (16,62 mg, 0,044 mmol), y TEA (0,017 ml, 0,119 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 505,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.18: Preparación de (R)-4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)-butanoato de tert-butilo (compuesto 23).

Una mezcla de ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico (15 mg, 0,040 mmol), clorhidrato de 4-aminobutanoato de tert-butilo (8,55 mg, 0,044 mmol), HATU (16,62 mg, 0,044 mmol), y TEA (0,017 ml, 0,119 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 519,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.19: Preparación de (R)-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acetato de metilo (compuesto 24).

A una solución de ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (40 mg, 0,119 mmol), clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo (19,35 mg, 0,154 mmol) y TEA (0,050 ml, 0,356 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y acetonitrilo (1 ml) se añadió HATU (54,1 mg, 0,142 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 2 h. A la mezcla se añadió HCl 1 M y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 409,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 0,3 H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 2,7 H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,56 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,07-3,21 (m, 4H), 3,36-3,47 (m, 1H), 3,493,61 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,73-3,83 (m, 1H), 3,90 (d, 6,0 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 1.20: Preparación de (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanecarboxilato de metilo (compuesto 25)

A ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico (30,0 mg, 0,079 mmol) se añadió cloruro de hidrógeno 1,25 M en metanol (1,907 ml, 2,384 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró y purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 392,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 0,3 H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 2,7 H), 1,67-1,84 (m, 5H), 2,01-2,12 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,59-2,67 (m, 1H), 3,05-3,21 (m, 4H), 3,36-3,47 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,73-3,84 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

Ejemplo 1.21: Preparación de (R)-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acetato de tert-butilo (compuesto 26).

A una solución de ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (40 mg, 0,119 mmol), 2-aminoacetato de tert-butilo (18,66 mg, 0,142 mmol) y TEA (0,033 ml, 0,237 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (54,1 mg, 0,142 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 2 h. A la mezcla se añadió HCl 1 M (1 ml) y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 451,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 0,4 H), 1,45 (s, 9H), 1,47 (d, J = 6,5 Hz, 2,6 H), 1,71-1,83 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 1H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,06-3,21 (m, 4H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,50-3,63 (m, 1H), 3,72-3,84 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 1.22: Preparación de (R)-2-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)-acetato de metilo (compuesto 27)

Una mezcla de ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico (15 mg, 0,040 mmol), clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo (5,49 mg, 0,044 mmol), HATU (16,62 mg, 0,044 mmol), y TEA (0,017 ml, 0,119 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 449,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.23: Preparación de (S)-2-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)-propanoato de metilo (compuesto 28)

Una mezcla de ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico (15 mg, 0,040 mmol), clorhidrato de (S)-2-aminopropanoato de metilo (6,10 mg, 0,044 mmol), HATU (16,62 mg, 0,044 mmol), y TEA (0,017 ml, 0,119 mmol) en DMF (0,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 449,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.24: Preparación de ácido (R)-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acético (compuesto 29)

A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acetato de metilo (18 mg, 0,034 mmol) en MeOH (0,5 ml) se añadió hidróxido de sodio 5 M (0,048 ml, 0,241 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió HCl 1 M (2 ml) y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 395,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.25: Preparación de ácido (1R,2R)-2-(1-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxílico (compuesto 30)

A 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,2R)-2-(1-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)-ciclohexanocarboxilato de etilo (2,7 mg, 4,19 µmol) se añadió hidróxido de sodio 5 M (0,017 ml, 0,084 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con HCl 4 M en dioxano. La mezcla se concentró y trituró con acetonitrilo para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 503,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.26: Preparación de (R)-3-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo (compuesto 31)

A una solución de ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (30 mg, 0,089 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de tert-butilo (19,38 mg, 0,107 mmol) y TEA (0,037 ml, 0,267 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (40,6 mg, 0,107 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió H₂O (1 ml) y HCl 1 M (1 ml) y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 465,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 0,4 H), 1,44 (s, 9H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 2,6 H), 1,69-1,82 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,35 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,05-3,22 (m, 4H), 3,31-3,38 (m, 2H), 3,38-3,49 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,72-3,82 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 1.27: Preparación de ácido (S)-1-(3-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoil)pirrolidina-2-carboxílico (compuesto 32)

A una solución de ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (15 mg, 0,044 mmol), TEA (0,019 ml, 0,133 mmol) y HATU (25,4 mg, 0,067 mmol) en THF (0,5 ml) y DCM (0,500 ml) se añadió 1-(trimetilsilil)pirrolidina-2-carboxilato de (S)-trimetilsililo (23,07 mg, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 435,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.28: Preparación de ácido (R)-4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)utanoico (compuesto 33).

A 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)butanoato de tert-butilo (2,6 mg, 4,11 µmol) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (0,103 ml, 0,411 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 463,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.29: Preparación de (R)-4-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)butanoato de tert-butilo (compuesto 34)

A una solución de ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (30 mg, 0,089 mmol), clorhidrato de 4-aminobutanoato de tert-butilo (20,88 mg, 0,107 mmol) y TEA (0,037 ml, 0,267 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (40,6 mg, 0,107 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió HCl 1 M (1 ml) y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 479,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.30: Preparación de (R)-1-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoil)piperidina-4-carboxilato de etilo (compuesto 35)

A una solución de ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (30 mg, 0,089 mmol), piperidina-4-carboxilato de etilo (16,77 mg, 0,107 mmol) y TEA (0,025 ml, 0,178 mmol) en DMF (1 ml) se añadió HATU (40,6 mg, 0,107 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió HCl 1 M (2 ml) y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 477,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 0,3H), 1,37-1,50 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,7 Hz, 2,7H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,99-2,09 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,45-2,56 (m, 1H), 2,57-2,79 (m, 3H), 2,92 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,00-3,19 (m, 5H), 3,34-3,47 (m, 1H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,70-3,86 (m, 2H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70-3,86 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 1.31: Preparación de (R)-5-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metil)-1H-tetrazol (compuesto 37)

Una mezcla de clorhidrato del ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico (50 mg, 0,185 mmol), 5-(4-bromobencil)-1H-tetrazol (53,2 mg, 0,223 mmol), Na₂CO₃ (79 mg, 0,742 mmol) y diclorobis(p-dimetilaminofenildi-tert-butilfosfina)paladio (1,313 mg, 1,855 μmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y H₂O (0,2 ml) se calentó con irradiación de microondas a 130°C durante 120 min. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 348,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,27 (d, J= 6,5 Hz, 0,4 H), 1,46 (d, J= 6,6 Hz, 2,6 H), 1,70-1,82 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H), 2,22-2,33 (m, 1H), 3,05-3,21 (m, 4H), 3,36-3,48 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,72-3,83 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 7,36-7,44 (m, 4H), 7,61-7,67 (m, 4H).

Ejemplo 1.32: Preparación de (R)-5-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-1H-tetrazol (compuesto 44)

Una mezcla de clorhidrato del ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico (50 mg, 0,185 mmol), 5-(4-bromofenetil)-1H-tetrazol (56,3 mg, 0,223 mmol), Na₂CO₃ (79 mg, 0,742 mmol) y diclorobis(p-dimetilaminofenildi-tert-butilfosfina)paladio (1,313 mg, 1,855 μmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y H₂O (0,2 ml) se calentó con irradiación de microondas a 130°C durante 120 min. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 362,5 [M+H]⁺; 1,22-1,31 (m, 0,4H), 1,45 (d, J= 6,6 Hz, 2,6 H), 1,69-1,82 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,21-2,32 (m, 1H), 3,04-3,20 (m, 6H), 3,25-3,31 (m, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,72-3,83 (m, 1H), 7,31 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,37 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J= 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 1.33: Preparación de ácido (R)-4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)butanoico (compuesto 45)

En un vial de reacción de microondas se colocó clorhidrato del ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico (50 mg, 0,185 mmol), ácido 4-(4-bromofenil)butanoico (49,6 mg, 0,204 mmol), diclorobis(p-dimetilaminofenildi-tert-butilfosfina)paladio (2,63 mg, 3,71 μmol) y K₂CO₃ (51,3 mg, 0,371 mmol) en tolueno (1,2 ml) y H₂O (0,2 ml). La reacción se calentó a 130°C durante 120 min con irradiación de microondas. La fase acuosa se recogió, se acidificó con HCl 1 M, y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 352,4 [M+H]⁺; 1,26 (d, J= 6,8 Hz, 0,4 H), 1,46 (d, J= 6,5 Hz, 2,6 H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,01-2,10 (m, 2H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,33 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 2,70 (t, J= 7,7 Hz, 2H), 3,06-3,18 (m, 4H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,74-3,84 (m, 1H), 7,31 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,3 Hz, 2H).

Ejemplo 1.34: Preparación de (R)-4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)butanoato de etilo (compuesto 46) como la sal HCl.

Al compuesto ácido (R)-4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)butanoico con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1) (1,0 mg, 2,148 μmol) se añadió cloruro de hidrógeno 1,25 M en etanol (0,687 ml, 0,859 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 380,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.35: Preparación de (R)-2-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metoxi)acetato de etilo (compuesto 4)**Etapas A: Preparación de 2-(4-bromobenciloxi)acetato de etilo.**

A una solución de (4-bromofenil)metanol (1,0 g, 5,35 mmol) en DCM (25 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió dímero de acetato de rodio(II) (0,236 g, 0,535 mmol). A la mezcla resultante se añadió lentamente una solución de diazoacetato de etilo (0,721 ml, 6,95 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h. Se añadió diazoacetato de etilo adicional (300 μl) y la mezcla resultante se agitó durante 0,5 h adicionales. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (EtOAc al 0, 5, 10 15%/hexanos) para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 273,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,31 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J= 8,3 Hz, 2H).

Etapas B: Preparación de (R)-2-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metoxi)acetato de etilo

Se añadieron 2-(4-bromobenciloxi)acetato de etilo (304 mg, 1,113 mmol), clorhidrato del ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico (300 mg, 1,113 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (64,3 mg, 0,056 mmol), y Na₂CO₃ 2 M (ac.) (1113 μl, 2,226 mmol) a un vial con benceno (2 ml) y EtOH (0,6 ml). La reacción se calentó con irradiación de microondas a 100°C durante una hora y 120°C durante 0,5 h. La reacción se diluyó con H₂O (1 ml) y se extrajo con EtOAc (3x2 ml). Los orgánicos combinados se filtraron a través de un tapón de MgSO₄. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna y LCMS prep para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 382,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18-1,26 (m, 3H), 1,39 (d, J= 6,4 Hz, 3H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,85-2,12 (m, 2H), 2,15-2,29 (m, 1H), 2,96-3,14 (m, 2H), 3,14-3,28 (m, 2H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,54 (d, J= 20,3 Hz, 1H), 3,59-3,70 (m, 1H), 4,09-4,21 (m, 4H), 4,59 (s, 2H), 7,36-7,49 (m, 4H), 7,66 (d, J= 7,71 Hz, 4H), 9,51-10,13 (m, 1H).

Ejemplo 1.36: Preparación de ácido (R)-2-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metoxi)acético (compuesto 5)

A una solución de (R)-2-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metoxi)acetato de etilo (125,6 mg, 0,329 mmol) en THF (0,5 ml), MeOH (0,5 ml) y H₂O (1 ml) se añadió LiOH (23,65 mg, 0,988 mmol). La reacción se calentó brevemente a ~50°C y se concentró. La mezcla acuosa resultante se acidificó (HCl, 3 eq) y se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 354,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (t, J= 5,94 Hz, 3H), 1,53-1,70 (m, 1H), 1,86-2,13 (m, 2H), 2,16-2,28 (m, 1H), 2,91-3,13 (m, 2H), 3,16-3,27 (m, 2H), 3,51-3,71 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,37-7,47 (m, 4H), 7,61-7,70 (m, 4H), 9,26-9,84 (m, 1H), 12,68 (bs, 1H).

Ejemplo 1.37: Preparación de ácido (R)-4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)-4-oxobutanoico (compuesto 36)

A un tubo de paredes gruesas de 2 ml se añadió clorhidrato del ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico (127 mg, 0,471 mmol), ácido 4-(4-clorofenil)-4-oxobutanoico (91 mg, 0,428 mmol), Na₂CO₃ (136 mg, 1,284 mmol), diclorobis(p-dimetilaminofenildi-tert-butilfosfina)paladio (3,03 mg, 4,28 μmol), dioxano (1 ml) y agua (0,15 ml). El tubo se selló y se calentó a 150°C durante 10 min con irradiación de microondas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS m/z = 366,1 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J= 6,3 Hz, 0,4 H), 1,37 (d, J= 6,3 Hz, 2,6 H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,62 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,16-3,30 (m, 3H), 3,38-3,68 (m, 4H), 7,46 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,84 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 8,06 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 9,34 (bs, 1H).

Ejemplo 1.38: Preparación de (R)-2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoato de metilo (compuesto 38)

A un vial de centelleo de 2 ml se añadieron ácido (R)-4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)-4-carboxílico (60 mg, 0,194 mmol), 2-amino-2-metilpropanoato de metilo (22,72 mg, 0,194 mmol), hexafluorofosfato(V) de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (81 mg, 0,213 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,069 ml, 0,388 mmol) y ACN (1 ml). El vial se selló y se agitó a 28°C durante 10 min. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS m/z = 409,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J= 6,3 Hz, 0,4 H), 1,37 (d, J= 6,3 Hz, 2,6 H), 1,50 (s, 6H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,16-3,30 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,52-3,56 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,63-3,70 (m, 2H), 7,46 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,96 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,44 (bs, 1H).

Ejemplo 1.39: Preparación de (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoato de metilo (compuesto 39)

A partir de ácido (R)-4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)-4-carboxílico y 3-aminopropanoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco usando un método similar al descrito en el ejemplo 1.38. LCMS m/z = 395,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J= 6,3 Hz, 0,4 H), 1,37 (d, J= 6,3 Hz, 2,6 H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,62 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,16-3,30 (m, 2H), 3,38-3,58 (m, 5H), 3,62 (s, 3H), 3,62-3,65 (m, 1H), 7,46 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,72 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,93 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 8,59 (t, 1H), 9,40 (bs, 1H).

Ejemplo 1.40: Preparación de (R)-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)acetato de metilo (compuesto 40)

A partir de ácido (R)-4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)-4-carboxílico y 2-aminoacetato de metilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco usando un método similar al descrito en el ejemplo 1.38. LCMS m/z = 381,4 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J= 6,3 Hz, 0,4 H), 1,37 (d, J= 6,3 Hz, 2,6 H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,16-3,30 (m, 2H), 3,38-3,52 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,03 (d, J= 6,3 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,96 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 9,00 (t, 1H), 9,41 (bs, 1H).

Ejemplo 1.41: Preparación de ácido (R)-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)acético (compuesto 41)

A un vial de centelleo de 2 ml se añadió (R)-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)acetato de etilo (39,7 mg, 0,104 mmol), hidróxido de sodio (0,417 ml, 0,417 mmol) y THF (1,5 ml). El vial se selló y se agitó a 60°C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió HCl 1 M (417 μl). Se eliminó agua y el sólido resultante se lavó con etanol. El sobrenadante se secó (liofilizador) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS m/z = 367,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.42: Preparación de ácido (R)-2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoico (compuesto 42)

A partir de (R)-2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco usando un método similar al descrito en el ejemplo 1.41. LCMS m/z = 395,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.43: Preparación de ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoico (compuesto 43)

A partir de (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco usando un método similar al descrito en el ejemplo 1.41. LCMS m/z = 381,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 1.44: Preparación de ácido (R)-4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-carboxílico (compuesto 1)

A partir de clorhidrato de ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico y ácido 4-bromobenzoico, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo usando un método similar al descrito en el ejemplo 1.37. LCMS m/z = 310,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J= 6,3 Hz, 0,4 H), 1,37 (d, J= 6,3 Hz, 2,6 H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 3,16-3,30 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,62-3,68 (m, 1H), 7,46 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,74 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,80 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 8,02 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 9,36 (bs, 1H).

Ejemplo 1.45: Preparación de ácido (R)-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)acético (compuesto 2)

A partir de clorhidrato de ácido (R)-4-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)fenilborónico y ácido 2-(4-bromofenil)acético, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco usando un método similar al descrito en el ejemplo 1.37. LCMS m/z = 324,2 [M+H]⁺;

Ejemplo 1.46: Preparación de ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico (compuesto 3)

En un vial de reacción de microondas se añadieron (R)-1-(4-bromofenil)-2-metilpirrolidina (200 mg, 0,746 mmol), ácido 3-(4-bromofenil)propanoico (289 mg, 1,491 mmol), Na₂CO₃ (395 mg, 3,73 mmol), dihidrogenodifosforato de potasio (di-tert-butilfosfinito-kP)paladato (POPd) (11,23 mg, 0,022 mmol) y una mezcla de H₂O (0,4 ml), MeOH (0,6 ml) y DMF (2,0 ml). La mezcla de reacción se calentó con irradiación de microondas a 150°C durante 15 min. A la mezcla se añadió acetonitrilo (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título. LCMS m/z = 338,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,24 (d, J= 14,9 Hz, 0,5 H), 1,46 (d, J= 6,3 Hz, 2,5 H), 1,72-1,84 (m, 1H), 2,01-2,15 (m, 2H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,66 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 2,96 (t, J= 7,5 Hz, 2H), 3,02-3,20 (m, 4H), 3,33-3,46 (m, 1H), 3,48-3,62 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 1H), 7,34 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,58 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J= 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 2: Ensayo de unión competitiva al receptor de histamina H3 de [³H] N-alfa-metil-histamina.

El ensayo de unión al receptor de histamina se realiza usando procedimientos estándar de laboratorio como se describe a continuación. Se prepara una fracción de membrana cruda de corteza cerebral entera de rata usando un polytron para homogenizar el tejido seguido por centrifugación diferencial en un tampón basado en HEPES que contiene inhibidores de proteasas. Las membranas se congelan a -80°C hasta que se necesiten. Las membranas congeladas se descongelan y resuspenden en tampón de ensayo helado que consiste en TRIS 50 mM que contiene EDTA 5 mM (pH = 7,4). Se añaden 50 µg de proteína de membrana a cada pocillo de una placa de ensayo de 96 pocillos junto con el compuesto de prueba y [³H]-N-α-metil-histamina (concentración final del ensayo 1 nM). Se usa imetit como un control positivo del ensayo a concentraciones variables. La placa se incuba durante 30 min a temperatura ambiente. El ensayo se termina por filtración rápida a través de una placa de filtración de fibra de vidrio de 96 pocillos (GF/C) usando un recogedor de células (Perkin-Elmer). Las membranas capturadas se lavan tres veces con tampón de ensayo frío y las placas se secan a 50°C. Se añaden 35 µl de mezcla de centelleo a cada pocillo y la radioactividad unida a membrana se registra usando un contador de centelleo de placas de 96 pocillos TopCount (Perkin-Elmer).

Ejemplo 3: Ensayos de unión al receptor

Se pueden identificar compuestos que se unen a GPCR por su capacidad de desplazar un ligando indicador radiomarcado o fluorescentemente marcado del receptor. El ligando indicador puede ser un agonista del receptor, agonista inverso o un antagonista neutro. Los ensayos de unión al receptor se pueden realizar usando células enteras o fracciones de membrana preparadas de tales células.

En un ensayo de unión de radioligandos típico, membranas celulares preparadas de células que expresan de forma endógena o recombinante el receptor deseado, se preparan y se dejan equilibrar con una mezcla de un ligando de prueba y radioligando indicador. Después del equilibrio, las membranas celulares se capturan por filtración rápida y se lavan con tampón de ensayo frío para eliminar cualquier compuesto no unido. Típicamente se añade un líquido

de centelleo a las membranas capturadas y las muestras se cuentan después en un contador de centelleo. Los compuestos que se unen al receptor y desplazan el radioligando producen cuentas más bajas. Para algunos receptores, el ligando indicador radiomarcado se puede sustituir por un ligando marcado fluorescentemente.

- 5 También se han desarrollado ensayos de unión homogéneos para algunos receptores. Estos pueden implicar el uso de ligandos indicadores radioactivos (por ejemplo, ensayos de proximidad de centelleo) o ligandos indicadores fluorescentes (ensayos de unión de polarización de fluorescencia).

10 **Ejemplo 3.1: Ensayo de unión del receptor de histamina H3 humano – MDS Pharma Services (Taiwan)**

Los compuestos de la invención se pueden ensayar para su capacidad de unirse al receptor de histamina H3 humano usando el ensayo de MDS Pharma Services (Taiwan), No. de catálogo 239810.

15 **Ejemplo 3.2: Ensayo de unión de radioligandos al receptor H3 de corteza de rata**

20 Membranas celulares preparadas de corteza de rata Sprague-Dawley, aisladas, que se sabe que expresan abundantemente el receptor H3 de rata, se siembran en placas de microtitulación de 96 pocillos a una concentración de 50 µg de proteína de membrana total por pocillo. Los compuestos de prueba, preparados en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH7,4, con EDTA 5 mM) que contienen radioligando agonista del receptor H3 selectivo [³H] N-metilhistamina (concentración final del ensayo 1,25 nM), se añaden en cada pocillo de la placa. Las concentraciones de los compuestos de prueba típicamente empiezan a 2 o 10 µM (concentración final del ensayo) y se preparan diluciones en serie 1:5 para generar curvas de dosis y respuesta de 10 puntos para determinaciones de Cl_{50} y K_i . Después de 1 hora, incubación a temperatura ambiente, las membranas se recogen en una placa de filtro lavado con PEI (Whatman GF/C Unifilter) por filtración rápida (recogedor de Perkin Elmer) y se lavan tres veces con tampón de ensayo helado (3 x 150 µl). Las placas de filtro se secan después parcialmente en un horno a 50°C durante 1-2 horas. Por último, los fondos de las placas se sellan y se añade BetaScint (Perkin Elmer 1205-440; 25 µl por pocillo) a cada pocillo. Las placas se leen primero en un TopCounter (Packard Instruments). Las cuentas crudas se usan después para representar curvas de dosis y respuesta para compuestos de prueba diluidos en serie. Los valores de Cl_{50} resultantes se pueden convertir a valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff y el valor de K_d para [³H] N-metilhistamina en el receptor H3 de rata (0,4 nM).

25 **Ejemplo 3.3: Ensayos para la determinación de la activación o inhibición de GPCR**

Están disponibles una variedad de ensayos para la evaluación de la activación o inhibición de GPCR. Los siguientes son ilustrativos; los expertos en la materia están acreditados con la capacidad para determinar esas técnicas que son preferentemente beneficiosas para las necesidades del experto.

30 **1. Ensayos de unión de [³⁵S]GTPγS a membrana**

40 Cuando un receptor acoplado a proteínas G está en su estado activo, ya sea como resultado de la unión de un ligando agonista o activación constitutiva, el receptor se acopla a proteínas G, estimulando la liberación de GDP y posterior unión de GTP a la subunidad alfa de la proteína G. La subunidad alfa de la proteína G activada actúa como una GTPasa y lentamente hidroliza el GTP de vuelta a GDP. El análogo de GTP no hidrolizable [³⁵S]GTPγS, se puede utilizar para seguir la unión de GTP a proteínas G asociadas a membranas. Típicamente, los compuestos de prueba se incuban con membranas celulares que expresan el receptor en presencia de [³⁵S]GTPγS durante 30 a 60 minutos. Si el compuesto de prueba es un agonista o un agonista inverso en el receptor de interés, se detectará absorción aumentada o disminuida de [³⁵S]GTPγS en las proteínas G asociadas a membranas. Un antagonista neutro, sin eficacia intrínseca en el receptor, se puede detectar por su capacidad para prevenir el intercambio de [³⁵S]GTPγS estimulado por el agonista. La ventaja de usar la unión de [³⁵S]GTPγS para medir la activación es que: (a) en las condiciones de ensayo apropiadas, genéricamente es aplicable a todos los receptores acoplados a proteínas G; (b) es proximal en la superficie de membrana haciendo menos probable captar moléculas afectan el resto de la cascada de señalización intracelular mediada por proteínas G.

35 **Ensayo de GTPγS del receptor H3 humano**

55 En un ensayo de [³⁵S]GTPγS típico, membranas de células CHO-K1 que expresan el receptor H3 humano recombinante (90 µg de proteína de membrana por pocillo) se equilibran en tampón de ensayo (HEPES 20 mM (pH 7,4), MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, DTT 1 mM, EDTA 1 mM) que contiene los compuestos de prueba y GDP 10 µM durante 20 minutos. Se añaden después bolas SPA (bolas de microesfera de centelleo) y se incuban durante 60 minutos a 30°C. La reacción se inicia entonces mediante la adición de [³⁵S]GTPγS 0,3 nM durante 30 minutos. Las placas se sellan después, se centrifugan y cuentan en un contador de centelleo (Packard TopCount).

65 Se sabe que el receptor H3 expresado recombinantemente es constitutivamente activo. En el ejemplo anterior, los compuestos de prueba que tienen eficacia positiva (agonista) o negativa (agonista inverso) en el receptor H3 se detectarían por su capacidad para aumentar o disminuir los niveles basales de unión de [³⁵S]GTPγS, respectivamente. En una configuración alternativa, el ensayo se puede modificar para incluir una dosis baja

(típicamente una concentración de CE_{80-90}) de un agonista del receptor H3 selectivo tal como N-metilhistamina. En este enfoque, la capacidad de detectar agonistas está disminuida y la capacidad de detectar agonistas inversos está aumentada. Además, se detectarán antagonistas (ligandos sin eficacia de receptor intrínseca) que bloquean la unión del agonista al receptor.

2. Ensayos de AMPc

Los GPCR acoplados a proteínas G Gs o Gi modulan los niveles de AMPc intracelular y se pueden determinar los niveles de AMPc usando una variedad de kits de ensayo comercialmente disponibles. Los ejemplos de ensayos de detección de AMPc comúnmente usados incluyen FlashPlate® (New England Nuclear), HTRF® (Cisbio), cAMP-Screen® (Applied Biosystems), HitHunter® (Applied Biosystems/DiscoverX), CatchPoint® (Molecular Devices), AlphaScreen® (Perkin Elmer), GloSensor® (Promega) y numerosos productos de ELISA. La mayoría de estos ensayos se basan en el uso de un anticuerpo anti-AMPc para detectar AMPc.

Los ensayos de fluorescencia resuelta en el tiempo homogéneos (HTRF®, Cisbio) detectan niveles de AMPc en preparaciones de células lisadas usando un anticuerpo anti-AMPc marcado con criptato de europio o terbio y AMPc marcado con fluoróforo (AMPc-d2). En ausencia de AMPc exógeno, el anticuerpo anti-AMPc se une a AMPc-d2. La fotoexcitación del donante criptato produce una combinación de emisión de criptato a 620 nm y transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) desde el criptato al aceptor fluoróforo d2, que entonces fluoresce a 665 nm. La proporción de emisión 620/665 se sigue. En presencia de AMPc exógeno, que compite con AMPc-d2 por la unión al anticuerpo anti-AMPc, FRET disminuye y la proporción de emisión 620/665 nm, por tanto, aumenta, proporcionando un medio sensible y preciso para medir los niveles de AMPc en ensayos biológicos.

Ensayo de AMPc HTRF del receptor H3 humano.

Los compuestos de la presente invención se evaluaron usando el ensayo de AMPc HTRF del receptor H3 humano (H3R). En este ensayo, se resuspendieron células HEK293 que expresan el receptor H3 humano en PBS que contenía IBMX 100 μ M y se sembraron en placas de ensayo de 384 pocillos (Perkin Elmer Proxiplate 384-Plus; 15.000 células por pocillo; 5 μ l de volumen de plaqueo) y se dejaron equilibrar durante una hora. Los compuestos de prueba se diluyeron en serie en DMSO al 100% y después se diluyeron adicionalmente en PBS que contenía forskolina (2 μ M). Los compuestos de prueba (5 μ l) se añadieron después a la placa de ensayo y la mezcla se incubó durante 1 hora. Los reactivos del ensayo HTRF (Cisbio, kit Dynamic 2 cAMP), AMPc-d2 y anticuerpo anti-AMPc marcado con criptato, se mezclan con tampón de lisis celular y se añaden a la placa de ensayo. Después de una incubación de 1 hora con estos reactivos, la placa de ensayo se leyó en un lector de microplacas compatible con HTRF (Perkin Elmer EnVision o BMG Pherastar). Una curva patrón de AMPc se incluyó en cada placa de ensayo y las proporciones de emisiones de HTRF para los compuestos de prueba se ajustaron a esta curva para generar medidas precisas de niveles de AMPc en cada pocillo de prueba. Los valores de CI_{50} para H3R observados para varios compuestos de la presente invención se muestran en la tabla B.

Tabla B

Compuesto No.	CI_{50} para H3R	Compuesto No.	CI_{50} para H3R
1	3,8 nM	18	0,79 nM
2	8,1 nM	20	3,0 nM
3	2,5 nM	24	0,99 nM
4	0,67 nM	25	3,3 nM
5	5,5 nM	26	3,8 nM
7	0,93 nM	27	1,9 nM
8	1,2 nM	33	2,1 nM
9	1,1 nM	35	0,96 nM
10	3,1 nM	37	0,78 nM
11	1,8 nM	38	1,2 nM
12	0,95 nM	43	2,5 nM
13	2,1 nM	44	6,9 nM
16	1,5 nM	45	0,97 nM

Además de los compuestos y sus correspondientes valores de CI_{50} para H3R divulgados en la tabla B, todos los otros compuestos en la tabla A tuvieron valores de CI_{50} para H3R observados en el ensayo de AMPc HTRF que variaban desde aproximadamente 0,48 nM a aproximadamente 35 μ M.

En una configuración alternativa, diseñada para detectar antagonistas (ligandos sin eficacia de receptor intrínseca) que bloquean la unión del agonista al receptor el ensayo se modifica para incluir una dosis baja de histamina (típicamente 20 nM) en el tampón de los compuestos de prueba. Se sabe que el receptor H3 recombinantemente expresado es constitutivamente activo. En el ejemplo anterior, los compuestos de prueba que tienen eficacias positivas (agonista) o negativas (agonista inverso) detectan por su capacidad para disminuir o aumentar los niveles

de AMPc estimulados por forskolina, respectivamente. En esta configuración, tanto los agonistas inversos como los antagonistas se detectan eficazmente.

3. Ensayos de melanóforos de *Xenopus*.

Los melanóforos son células de la piel encontradas en vertebrados inferiores. Contienen orgánulos pigmentados denominados melanosomas. Los melanóforos son capaces de redistribuir estos melanosomas a lo largo de una red de microtúbulos tras la activación de receptores acoplados a proteínas G (GPCR). El resultado de este movimiento de pigmento es un aclaramiento u oscurecimiento aparente de las células. En melanóforos, los niveles disminuidos de AMPc intracelular que resultan de la activación de un receptor acoplado a G_i tal como el receptor H3 produce que los melanosomas migren al centro de la célula, produciendo un drástico aclaramiento en color. Si los niveles de AMPc se suben luego, después de la activación de un receptor acoplado a G_s o la adición de un agonista inverso del receptor H3, los melanosomas se redispersan y las células aparecen oscuras otra vez. La respuesta de los melanóforos tiene lugar en minutos de la activación del receptor y produce un cambio de color sencillo, robusto. La respuesta se puede detectar fácilmente usando un lector de microplacas de absorbancia convencional o un sistema de imágenes de video modesto.

Puesto que el receptor H3 es un receptor acoplado a G_i constitutivamente activado, los melanóforos que expresan el receptor H3 mostrarán agregación de pigmento parcial en el estado en reposo. La estimulación con un agonista o agonista inverso del receptor H3 producirá o bien más agregación de pigmento o dispersión, respectivamente. Un antagonista neutro en el receptor H3 se detectaría por su capacidad para inhibir la agregación de pigmento estimulada por un agonista del receptor H3 selectivo.

4. Ensayos de calcio e inositol fosfato intracelulares

Los GPCR acoplados a proteínas G G_q regulan la actividad de fosfolipasa C, produciendo la modulación de los niveles intracelulares de inositol fosfatos (IP) y diacilglicerol. Los niveles aumentados de IP producen la activación del receptor de IP con la consecuente liberación de iones calcio en el citosol. Se pueden determinar los niveles de IP intracelulares en células cargadas con [3H]-mio-inositol, dando como resultado la producción de IP tritiado, que se puede detectar usando técnicas radiométricas estándar. Los niveles de IP también se pueden determinar usando un ensayo HTRF IP-One (Cisbio) que se depende de un anticuerpo hacia inositol monofosfato para detectar IP.

El calcio citosólico se puede seguir usando colorantes permeables a la membrana que se vuelven fluorescentes cuando se unen a calcio. El instrumento más ampliamente usado para realizar ensayos de liberación de calcio intracelular es el lector de placa de imagenología fluorométrica (FLIPR®, Molecular Devices). El instrumento FLIPR es capaz de añadir simultáneamente compuestos de prueba a todos los pocillos en microplacas apropiadas y tomar medidas en tiempo real de la fluorescencia del colorante unido a calcio, permitiendo la medida precisa de los niveles de calcio intracelular. Se pueden realizar experimentos similares con un número instrumentos alternativos, comercialmente disponibles o por la imagenología de células únicas o pequeños números de células con un microscopio de fluorescencia.

También se pueden medir los niveles de calcio intracelular en células manipuladas para expresar proteínas sensibles a calcio tal como aequorina. La aequorina es una fotoproteína aislada de medusa. Mientras que los colorantes sensibles a calcio usados en experimentos de FLIPR requieren una fuente de excitación para fluorescer, la aequorina emite luz en presencia de calcio sin la necesidad de una fuente de excitación.

Los receptores que normalmente no se acoplan a proteínas G G_q , tal como el receptor H3, se pueden acoplar artificialmente a la ruta de señalización de IP/calcio mediante el uso de proteínas G promiscuas (G_{15} y G_{16}). Estas proteínas G señalizan a través de la ruta de G_q y por tanto regulan la liberación de calcio intracelular, pero son promiscuas en el sentido de que se pueden acoplar a receptores que normalmente no interaccionan con proteínas G_q . Alternativamente, se pueden usar proteínas G quiméricas. Estas proteínas quiméricas típicamente utilizan una proteína alfa de G_q en la que aproximadamente 5 aminoácidos en el extremo carboxi se sustituyen con los correspondientes aminoácidos de subunidad alfa de G_i . La subunidad alfa quimérica resultante reconocerá y será activada por receptores acoplados a G_i , pero señalará a través de la ruta de G_q para liberar calcio intracelular.

En un ensayo FLIPR típico, células que expresan el receptor H3 y o bien una proteína G promiscua (G_{15} o G_{16}) o una proteína G quimérica (G_{qi}) se resuspenden en tampón de ensayo y se siembran en placas de ensayo de 384 pocillos negras. Se añade después colorante de calcio a los pocillos y se deja incuban con las células durante una hora antes de la adición de los compuestos de prueba en un instrumento tal como un FLIPR. Los agonistas del receptor H3 estimularán y los agonistas inversos del receptor H3 inhibirán, respectivamente, la liberación de calcio. Los antagonistas y agonistas inversos típicamente se detectan por su capacidad de bloquear la acción de un agonista selectivo del receptor H3.

5. Ensayos de β -arrestina

La activación de un GPCR típicamente produce la fosforilación del receptor mediante una variedad de quinasas y después el reclutamiento de β -arrestina del citosol. Siguiendo la translocación de proteínas β -arrestina del citosol a los GPCR en la membrana celular o cuantificando la cantidad de complejo receptor-arrestina formado en la célula, se puede determinar el grado de activación del receptor. El reclutamiento de arrestina y la formación de complejos arrestina-receptor puede resultar tanto de actividad constitutiva del receptor como de la influencia del compuesto de prueba, fomentando los agonistas la formación de complejos arrestina-receptor.

Ensayos de translocación de arrestina

En un ensayo de translocación de arrestina típico, células que expresan el receptor de interés se siembran en placas de ensayo transparentes y se dejan adherir por completo al fondo de los pocillos. Los compuestos de prueba se añaden después y se incuban con las células durante hasta una hora. La localización celular de arrestina se puede seguir mediante el uso de células que expresan recombinantemente una proteína arrestina modificada fusionada a una proteína fluorescente tal como la proteína fluorescente verde (GFP). Alternativamente, las células se pueden fijar y permeabilizar, después tratar con un anticuerpo anti- β -arrestina marcado fluorescentemente.

Ensayos de interacción arrestina-receptor

La asociación de β -arrestina con un GPCR se puede seguir etiquetando tanto β -arrestina como el receptor de interés con péptidos o proteínas que pueden interaccionar para producir una lectura biológica cuando el receptor y arrestina se llevan a proximidad tras la activación del receptor. Los ejemplos comercialmente disponibles incluyen Path Hunter® (DiscoverRx), en el que el receptor y arrestina se etiquetan con fragmentos complementarios de β -galactosidasa que se pueden combinar a través de complementación enzimática tras la activación del receptor para producir enzima luciferasa activa; y Tango® (Invitrogen), que utiliza una proteína arrestina etiquetada con una proteasa y el receptor de interés etiquetado con un factor de transcripción en el extremo carboxilo citoplásmico. El factor de transcripción está unido al receptor a través de una secuencia de aminoácidos sensible a proteasa y tras el reclutamiento de la arrestina etiquetada con proteasa, el factor de transcripción se corta del receptor y se transloca al núcleo de la célula para iniciar una lectura transcripcional. Otra técnica comúnmente usada para la medida de las interacciones proteína-proteína de arrestina-GPCR es transferencia de energía de resonancia de bioluminiscencia (BRET). En este ejemplo, tanto arrestina como el receptor de interés se etiquetan con proteínas fluorescentes. Una de las proteínas se considera un donante mientras que la otra es un aceptor. En condiciones de baja activación del receptor, donde la arrestina se localiza principalmente en el citosol y el receptor está localizado principalmente en la membrana celular, la fotoexcitación de la proteína fluorescente donante, etiquetada al receptor o arrestina, produce principalmente emisión de fluorescencia del donante. Tras la activación del receptor, que produce asociación cercana del receptor y arrestina, la excitación de la proteína donante va seguida por transferencia de energía BRET a la proteína aceptor y la emisión de fluorescencia de la proteína aceptor a una longitud de onda más larga de la que se esperaría de la proteína donante.

6. Ensayos de genes indicadores.

La activación de un GPCR típicamente produce cambios en las actividades de numerosas rutas de señalización de proteínas en la célula. Algunas de estas rutas de señalización también producen las modulaciones de concentraciones intracelulares de moléculas de segundo mensajero tal como AMPc, inositol fosfatos, diacilglicerol y calcio. Muchas de estas rutas de señalización pueden finalmente producir una respuesta transcripcional en el núcleo de la célula. Los ensayos de genes indicadores toman ventaja de esta respuesta. Típicamente, las células se manipulan para expresar un producto génico indicador tal como β -galactosidasa o luciferasa con expresión génica regulada por un promotor que es sensible al tipo de señalización esperada del receptor de interés. En un ejemplo típico, células que expresan un receptor capaz de modular los niveles de AMPc en la célula (acoplados a Gi o Gs) y un gen indicador de luciferasa bajo el control de un elemento de respuesta a AMPc (CRE) se pueden usar para determinar los niveles intracelulares de AMPc. La activación de un receptor acoplado a Gs o el tratamiento con forskolina, que lleva a la producción de AMPc, aumentará la expresión del gen indicador. La activación de un receptor acoplado a Gi tal como el receptor H3, que lleva a reducciones en la producción de AMPc, reducirá los niveles de expresión del gen indicador. Para el receptor H3 constitutivamente activo, agonistas o agonistas inversos se detectarían por su capacidad para disminuir o aumentar la expresión del gen indicador estimulada por forskolina, respectivamente. Un antagonista neutro se detectaría por su capacidad para bloquear las acciones de un agonista de H3 selectivo.

Ejemplo 4: Ensayo de bloqueo de beber inducido por RAMH

Cuando se administran a roedores, los agonistas del receptor H3, tal como (R)- α -metil-histamina (RAMH), inducen una respuesta de beber que es sensible a reversión con un inhibidor del receptor H3. El bloqueo de beber inducido por RAMH se puede utilizar, por tanto, en un ensayo *in vivo* para actividad de inhibición del receptor H3 funcional. En este ensayo, ratas Sprague-Dawley macho (250-350 g) se enjaulan tres por jaula y se mantienen en un ciclo de luz de 12 h inverso (las luces se apagan a las 11 30 h). A las 1030 h el día del ensayo, las ratas se enjaulan individualmente en nuevas jaulas y se elimina la comida. 120 min después, a las ratas se les administra artículo de prueba (vehículo o inhibidor del receptor H3, 0,3 mg/kg, VO). 30 min después, se retira el agua, y se administra

RAHM (vehículo o RAMH 3 mg/kg sal SC). 10 min después de la administración de RAHM, se colocan botellas de agua pesadas en las jaulas, y se permite beber durante 20 min. El consumo de agua se determina para cada animal pesando cada botella al 0,1 g más próximo. Los datos se expresan como porcentaje de reducción en la ingesta de agua según la siguiente fórmula:

$$[(\text{VEH}/\text{RAHM}) - (\text{ANTAGONISTA}/\text{RAHM})] / [(\text{VEH}/\text{RAMH}) - (\text{VEH}/\text{VEH})] * 100$$

Ejemplo 5: Modelo para prurito inducido por histamina

Se administró a ratones C57BL/6 (9 por grupo) o bien vehículo (metocelulosa al 0,5%) o compuesto 3. Treinta minutos después de la dosis, a los ratones se les inyectó histamina (3 µmol) por vía subcutánea y se colocaron en una caja de observación transparente. Los ratones fueron grabados en video y el número de ataques de rascarse que se produjeron entre 0 y 30 minutos se contó después de la inyección de histamina. Se encontró que el compuesto 3 inhibe el comportamiento de rascado inducido por histamina en ratones, véase la figura 5.

Ejemplo 6: Modelo para prurito inducido por histamina

Se disolvieron los inhibidores de H3R, compuesto 3 y compuesto 11, en metilcelulosa al 0,5% a la concentración apropiada y se administraron 100 µl por vía oral a ratones macho C57BL/6j de 8 semanas de edad. Treinta minutos tras la dosis, se inyectaron 25 µl de una solución de histamina 40 mg/ml por vía subcutánea en la parte rostral del lomo. Los ratones se grabaron en video y el número de ataques de rascarse que se produjeron entre 5 y 15 minutos se contó después de la inyección de histamina. Se encontró que ambos compuestos inhiben el comportamiento de rascado inducido por histamina en ratones, véase la figura 6.

Ejemplo 7: Estudio farmacológico del compuesto 3 en ratón C57BL6 macho, determinación de la proporción en cerebro respecto a plasma

Se administró compuesto 3 a ratones C57BL6 a 3 mg/kg por inyección intraperitoneal (IP) o alimentación forzada oral (VO). Se recogieron muestras de cerebro y plasma 0,5 y 2,0 h después de la dosis. Las muestras de sangre se recogieron por sangrado del ojo, seguido por decapitación y extracción del cerebro de la cavidad craneal. La sangre se trató con EDTA al 0,5%; el plasma se separó por centrifugación. El tejido cerebral se colocó en envases helados. Las muestras de plasma y cerebro se congelaron a aproximadamente -70°C hasta que se ensayaron en Arena Pharmaceuticals. Las concentraciones en plasma y cerebro del compuesto 3 se determinaron por LC/MS/MS. El límite inferior de cuantificación (es decir, LLQ) fue 25,0 y 3,0 ng/ml para plasma y cerebro, respectivamente.

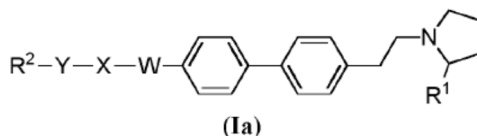
Después de la administración IP, las concentraciones en plasma y cerebro del compuesto 3 fueron 1350 ± 104 ng/ml y $71,7 \pm 10,7$ ng/ml a 0,5 h, respectivamente y 364 ± 135 ng/ml y $17,2 \pm 7,5$ ng/ml a 2,0 h, respectivamente. La proporción cerebro respecto a plasma era aproximadamente 0,05 independientemente del tiempo. Estas tendencias también se observaron después de la administración VO donde las concentraciones del compuesto 3 en plasma y cerebro fueron 1080 ± 487 ng/ml y $39,8 \pm 22,7$ ng/ml a 0,5 h, respectivamente y 619 ± 185 ng/ml y $29,1 \pm 7,0$ ng/ml a 2,0 h, respectivamente. La proporción cerebro respecto a plasma era 0,04 y 0,05 a 0,5 y 2,0 tras la dosis, respectivamente.

Ejemplo 8: Antagonistas de H3R en modelos alérgicos para prurito

Para realizar el modelo de prurito alérgico de DNFB, ratones C57BL6/hembra (5/grupo) se sensibilizan dos veces/semana por administración epicutánea del alérgeno DNFB (por ejemplo, al 0,3% en acetona:aceite de oliva 4:1) en la piel del lomo rostral. El día 14 después de la administración inicial de DNFB, los ratones se provocan de nuevo con DNFB epicutánea; 5 h tras la provocación de DNFB, a los ratones se le dan dosis de un antagonista de H3R a varias concentraciones, por ejemplo, 1, 3, 10 y 30 mg/kg, IP. Se cuentan los ataques de rascarse desde 30-50 minutos tras la dosificación del compuesto. Los antagonistas de H3R que inhiben los ataques de rascarse en este modelo demuestran que son capaces de inhibir el prurito mediado por pruriginosos endógenos liberados de una respuesta inmunitaria.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de compuestos de fórmula (Ia) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde:

R¹ es alquilo de C₁-C₄

R² se selecciona de: alcoxicarbonilo de C₁-C₄, carboxilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 1H-tetrazol-5-ilo;

W se selecciona de: alquileno de C₁-C₄, cicloalquileno de C₃-C₇, y carbonilo; o

W está ausente;

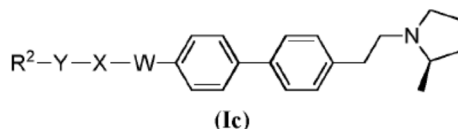
X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

X está ausente; e

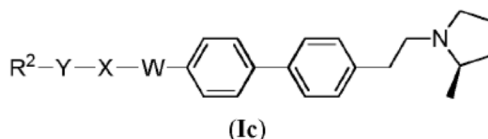
Y se selecciona de alquileno de C₁-C₄, cicloalquileno de C₃-C₇, y heterociclileno; o

Y está ausente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ es metilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R² se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tert-butoxicarbonilo, carboxilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 1H-tetrazol-5-ilo.
4. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R² es alcoxicarbonilo de C₁-C₄.
5. Un compuesto según la reivindicación 4, en donde R² se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, y tert-butoxicarbonilo.
6. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R² es carboxilo.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde W se selecciona de: metileno, etano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, y carbonilo.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde W es alquileno de C₁-C₄.
9. Un compuesto según la reivindicación 8, en donde W se selecciona de metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, y propano-2,2-diilo.
10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde W está ausente.
11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde X está ausente.
12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde Y se selecciona de: metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, pirrolidina-1,2-diilo, y piperidina-1,4-diilo.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde Y es alquileno de C₁-C₄.
14. Un compuesto según la reivindicación 13, en donde Y se selecciona de: metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, y etano-1,2-diilo.
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde Y está ausente.
16. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de compuestos de fórmula (Ic) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



17. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de compuestos de fórmula (Ic) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde:

R² se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tert-butoxicarbonilo, carboxilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 1H-tetrazol-5-ilo;

W se selecciona de: metileno, etano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, ciclopentano-1,1-diilo, y carbonilo; o

W está ausente;

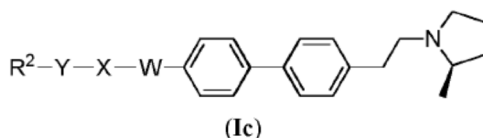
X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

X está ausente; e

Y se selecciona de: metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, pirrolidina-1,2-diilo, y piperidina-1,4-diilo; o

Y está ausente.

18. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de compuestos de fórmula (Ic) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde:

R² se selecciona de: alcoxicarbonilo de C₁-C₄, carboxilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 1H-tetrazol-5-ilo;

W se selecciona de: alquileo de C₁-C₄, y cicloalquileo de C₃-C₇;

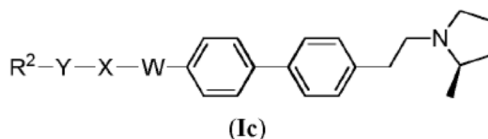
X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

X está ausente; e

Y se selecciona de alquileo de C₁-C₄, cicloalquileo de C₃-C₇, y heterociclileno; o

Y está ausente.

19. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de compuestos de fórmula (Ic) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde:

R² se selecciona de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tert-butoxicarbonilo, carboxilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, y 1H-tetrazol-5-ilo;

W se selecciona de: metileno, etano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, y ciclopentano-1,1-diilo;

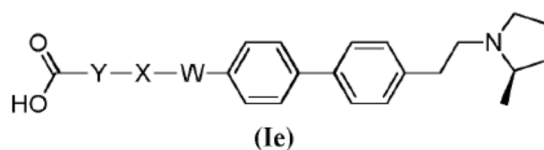
X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

X está ausente; e

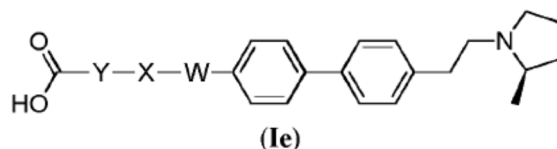
Y se selecciona de metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, pirrolidina-1,2-diilo, y piperidina-1,4-diilo; o

Y está ausente.

20. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de compuestos de fórmula (Ie) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



21. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de compuestos de fórmula (Ie) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde:

W se selecciona de: alquileo de C₁-C₄, y cicloalquileo de C₃-C₇;

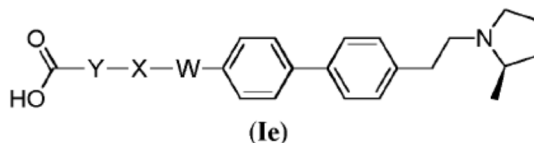
X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

X está ausente; e

Y se selecciona de alquileo de C₁-C₄, cicloalquileo de C₃-C₇, y heterociclileno; o

Y está ausente.

22. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de compuestos de fórmula (Ie) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde:

W se selecciona de: metileno, etano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, y ciclopentano-1,1-diilo;

X se selecciona de -O-, -NHC=O-, y carbonilo; o

X está ausente; e

Y se selecciona de metileno, propano-2,2-diilo, propano-1,3-diilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, y pirrolidina-1,2-diilo; o

Y está ausente.

23. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de los siguientes compuestos y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

ácido (R)-4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-carboxílico;

ácido (R)-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)acético;

ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico;

(R)-2-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metoxi)acetato de etilo;

ácido (R)-2-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metoxi)acético;

ácido (R)-2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etoxi)acético;

(R)-1-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-1H-tetrazol;

(R)-2-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-2H-tetrazol;

(R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoato de metilo;

ácido (R)-2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoico;

(R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoato de etilo;

(R)-2-metil-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo;

(S)-2-(3-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo;

(1R,2R)-2-(1-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxilato de etilo;

(R)-3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de etilo;

(R)-4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)butanoato de metilo;

ácido (R)-2-metil-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoico;

ácido (S)-2-(3-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoico;

ácido (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxílico;

(1R,2S)-2-(1-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxilato de etilo;

- (R)-3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de metilo;
 (R)-3-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de tert-butilo;
 (R)-4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)butanoato de tert-butilo;
 (R)-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acetato de metilo;
 5 (R)-1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxilato de metilo;
 (R)-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acetato de tert-butilo;
 (R)-2-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)acetato de metilo;
 (S)-2-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)propanoato de metilo;
 ácido (R)-2-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)acético;
 10 ácido (1R,2R)-2-(1-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)ciclohexanocarboxílico;
 (R)-3-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)propanoato de tert-butilo;
 ácido (S)-1-(3-(4'-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoil)pirrolidina-2-carboxílico;
 ácido (R)-4-(1-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)ciclopentanocarboxamido)butanoico;
 15 (R)-4-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanamido)butanoato de tert-butilo;
 (R)-1-(3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)propanoil)piperidina-4-carboxilato de etilo;
 ácido (R)-4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)-4-oxobutanoico;
 (R)-5-((4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)metil)-1H-tetrazol;
 (R)-2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoato de metilo;
 20 (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoato de metilo;
 (R)-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)acetato de metilo;
 ácido (R)-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)acético;
 ácido (R)-2-metil-2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoico;
 ácido (R)-3-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-ilcarboxamido)propanoico;
 25 (R)-5-(2-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)etil)-1H-tetrazol;
 ácido (R)-4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)butanoico; y
 (R)-4-(4'-(2-(2-metilpirrolidin-1-il)etil)bifenil-4-il)butanoato de etilo.
24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23
 30 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
25. Un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto según
 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 35 26. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una composición farmacéutica según la
 reivindicación 24 para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
27. Un compuesto o una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 26 en un método de inducir
 40 vigilia.
28. Un compuesto o una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 26 en un método para el
 tratamiento de un trastorno asociado al receptor H3.
29. Un compuesto o una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 28, en donde el trastorno
 45 asociado al receptor H3 se selecciona de: un trastorno cognitivo, epilepsia, traumatismo cerebral, depresión,
 obesidad, trastornos del sueño y la vigilia, narcolepsia, trastorno del sueño por trabajo por turnos, cataplexia,
 hipersomnia, síndrome de somnolencia, cambio de zona horaria, apnea del sueño, somnolencia excesiva
 durante el día, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), esquizofrenia, alergias, respuestas
 50 alérgicas de las vías respiratorias superiores, rinitis alérgica, congestión nasal, demencia, enfermedad de
 Alzheimer, dolor y prurito.
30. Un compuesto o una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 26 en un método para el
 tratamiento de rinitis alérgica.
- 55 31. Un compuesto o una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 26 en un método para el
 tratamiento de prurito.
32. Un compuesto o una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 31, en donde dicho prurito se
 60 asocia con un trastorno seleccionado de eccema, dermatitis eccematosa atópica, dermatitis seborreica,
 dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis irritante, xerosis (piel seca), psoriasis, una infección
 fúngica, pie de atleta, un infección de levadura, sarpullido del pañal, picor vaginal, infecciones parasitarias,
 infestaciones parasitarias incluyendo sarna y piojos, liquen plano, liquen simple, liquen simple crónico, liquen
 esclerótico, picor secundario a medicaciones, picor senil, uremia, picor idiopático, picor asociado con cirrosis
 65 hepática, picor asociado con inflamación, picor asociado con alergias, picor asociado con cáncer, picor
 asociado con quimioterapia, picor asociado con enfermedad renal, picor asociado con hemodiálisis,
 quemaduras, ampollas, quemaduras solares, cicatrización, picor asociado con una mordedura de insecto,

5 picor asociado con mordedura de pulga, picor asociado con una picadura de insecto, picor asociado con una picadura de un mosquito, picor asociado con una picadura de un ácaro, urticaria, urticaria causada por una planta, urticaria causada por hiedra venenosa, urticaria causada por ortiga, anomalías de la glándulas sudoríparas, penfigoide bulloso, fotodermatitis, ampollas cutáneas, acné adulto, varicela y dermatitis herpetiforme.

ESQUEMA SINTÉTICO GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTO DE FÓRMULA (Ia)

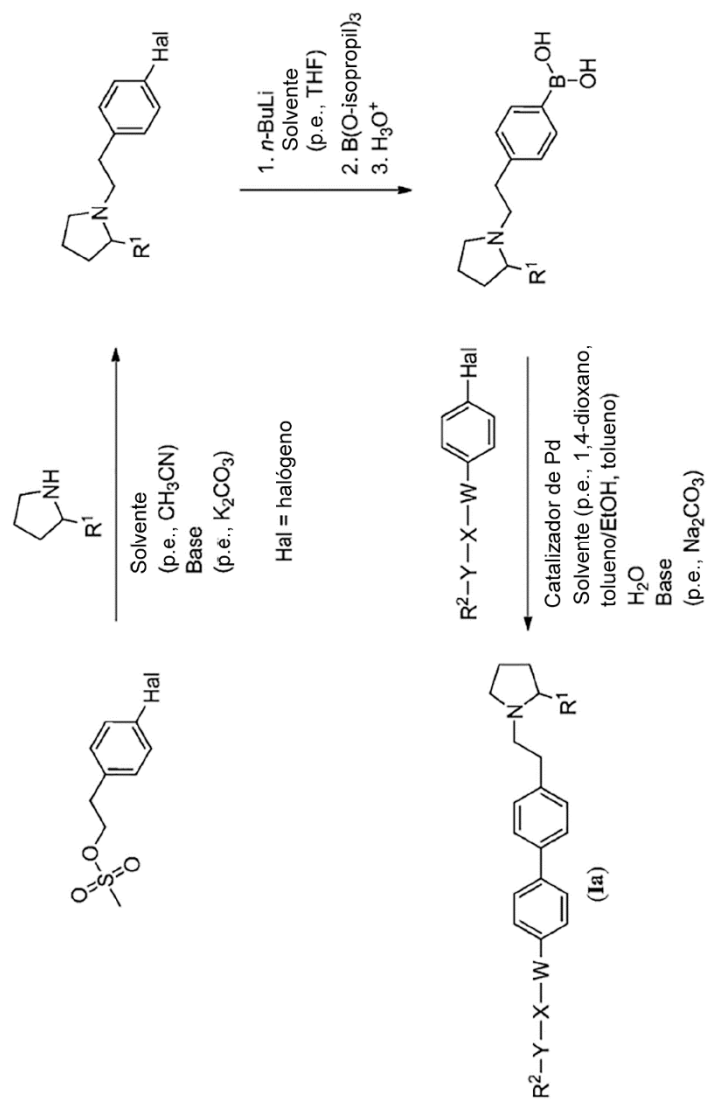


Figura 1

ESQUEMA SINTÉTICO GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTO DE FÓRMULA (Ia)

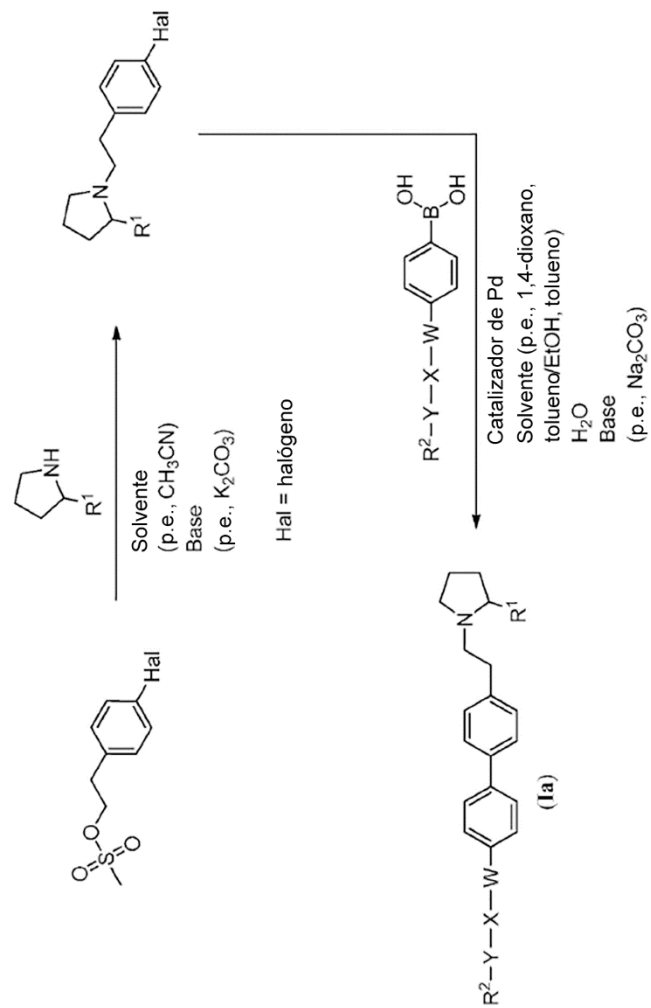


Figura 2

ESQUEMA SINTÉTICO GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DE CIERTOS COMPUESTOS DE FÓRMULA (Ia)

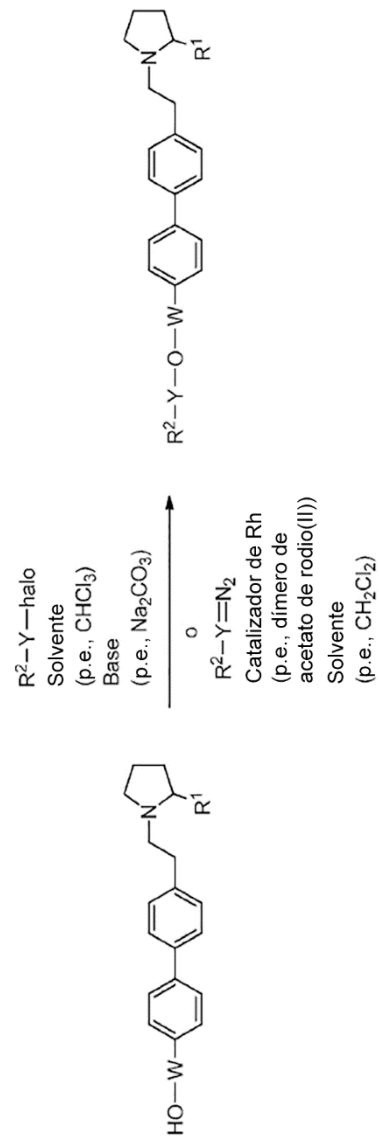


Figura 3

ESQUEMA SINTÉTICO GENERAL PARA LA PREPARACIÓN DECIERTOS COMPUESTO DE FÓRMULA (Ia)

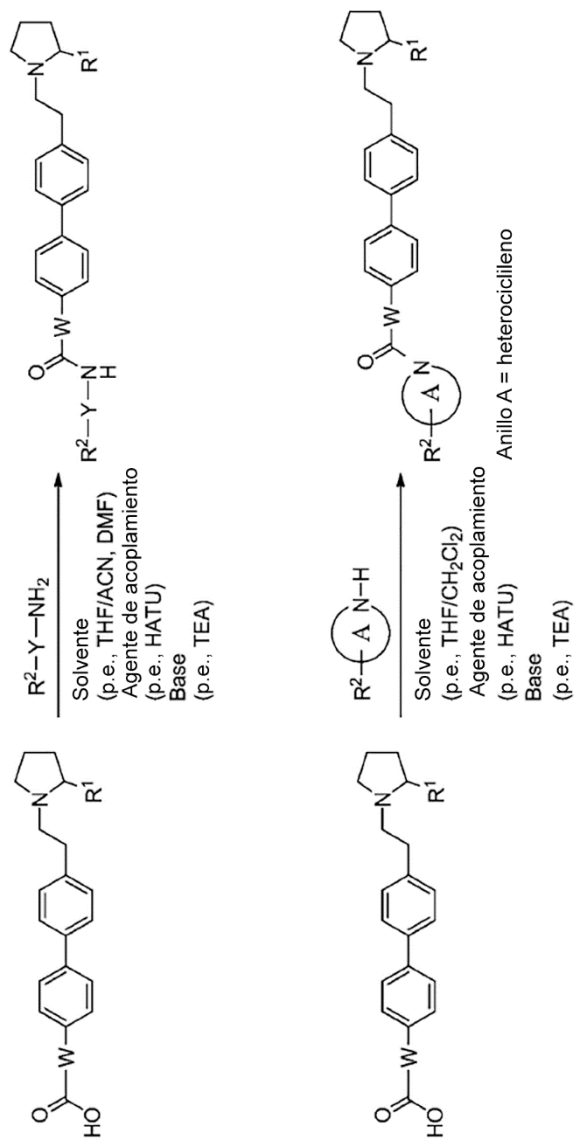


Figura 4

EL COMPUESTO 3 INHIBE EL PRURITO INDUCIDOPOR HISTAMINA

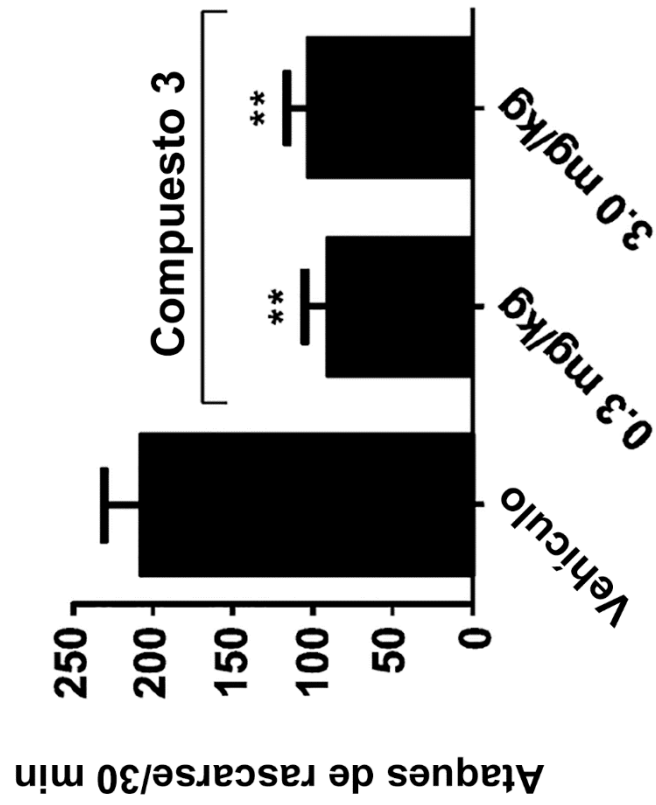


Figura 5

LOS COMPUESTOS 3 Y 11 INHIBEN EL PRURITO INDUCIDO POR HISTAMINA

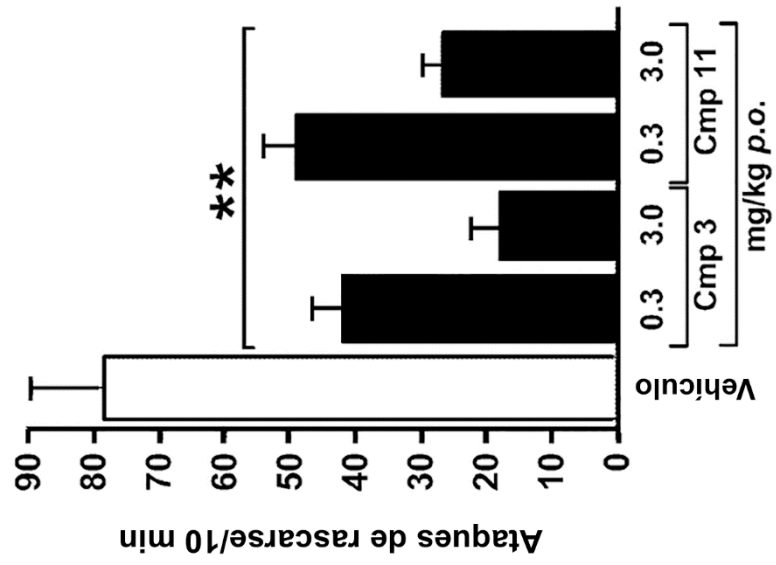


Figura 6