



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 118**

51 Int. Cl.:

C07D 207/14 (2006.01) **C07D 211/56** (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01) **C07D 205/04** (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01) **A61K 31/445** (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01) **A61P 1/04** (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01) **A61P 37/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02764566 .2**

96 Fecha de presentación : **11.09.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1430027**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2004**

54

Título: **Nuevos derivados de aminoazetidina, pirrolidina y piperidina.**

30

Prioridad: **14.09.2001 DK 2001 01344**
16.05.2002 DK 2002 00750

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.12.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.12.2010

73

Titular/es:
HIGH POINT PHARMACEUTICALS, L.L.C.
4170 Mendenhall Oaks Parkway
High Point, North Carolina 27265, US

72

Inventor/es: **Hohlweg, Rolf y**
Dorwald, Florencio, Zaragoza

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 349 118 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**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de aminoazetidina, pirrolidina y piperidina, al uso de estos compuestos como composiciones farmacéuticas y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos. Los compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión elevada y selectiva para el receptor de histamina H3, indicando una actividad antagonista, agonista inversa o agonista del receptor de histamina H3. Como resultado, los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con el receptor de histamina H3.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se conoce desde hace varios años la existencia del receptor de histamina H3, y el receptor es de interés en la actualidad para el desarrollo de nuevos medicamentos (véase, por ejemplo, Stark y col., *Drugs Fut.* 1996, 21, 507-520; Leurs y col., *Progress In Drug Research* 1995, 45, 107-165). Recientemente, el receptor de histamina H3 humano se ha clonado, consúltense Lovenberg y col., *Molecular Pharmacology*, Junio 1999, 55, 1101-1107. El receptor de histamina H3 es un autorreceptor presináptico localizado tanto en el sistema nervioso central como periférico, la piel y en órganos tales como el pulmón, el intestino, probablemente el bazo y el tracto gastrointestinal. Pruebas recientes sugieren que el receptor H3 muestra una actividad constitutiva intrínseca, *in vitro*, así como *in vivo* (es decir, es activo en ausencia de un agonista; véase, por ejemplo, Morisset y col., *Nature* 2000, 408, 860-864). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Se ha demostrado que el receptor de histamina H3 regula la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores tales como serotonina y acetilcolina. Por lo tanto, se esperaría que un antagonista o agonista inverso de receptor de histamina H3 aumentara la liberación de estos neurotransmisores en el cerebro. Un agonista de receptor de histamina H3, por el contrario, conduce a una inhibición de la biosíntesis de histamina y una inhibición de la liberación de histamina y, también, de otros neurotransmisores tales como serotonina y acetilcolina. Estos hallazgos sugieren que los agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor de histamina H3 podrían ser mediadores importantes de la actividad neuronal. Por consiguiente, el receptor de histamina H3 es una diana importante para nuevos agentes terapéuticos.

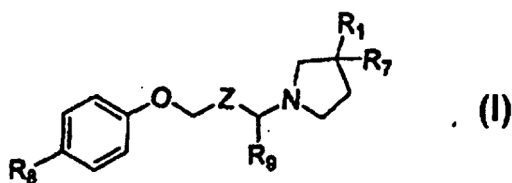
Se han desvelado anteriormente compuestos similares a los compuestos de la presente invención, consúltense los documentos US 3.963.745, US 3.966.957, DE 25 58 348, US 6.090.802, WO 97/23483, WO 97/09308, JP 07048375, EP 518 558, *Acta Pharm Suec. Suppl.* 1, 200-218, 1983, *Life Sci.*, 32(25), 2877-2886, 1983, US 4.109.005, BE 861790, *Aviat. Space Environ. Med.*, 48(9), 867-871, 1977, US 4.049.821, US 4.039.678, *Therapie* 1977, 32(1), 121-

132, US 4.002.757 DE 19 64 516, NL 6500326, US 3.787.419, Irikura, Yakugaku Zasshi 1962, 82, 356, DE 24 61 802, Eur. J. Chem. Chim. Ther. 1982, 17, 437, J. Med. Chem. 1992, 35, 4334, Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 947, Arzneim. Forsch. 1999, 49, 96, US 5.571.832, NIDA Res. Monogr. 1993, 140 (Problems of Drug Dependence, volumen 1), 179-195. Sin embargo, estas referencias ni desvelan ni sugieren que estos compuestos puedan tener una actividad agonista o antagonista del receptor de histamina H3.

Varias publicaciones desvelan la preparación y uso de agonistas y antagonistas de histamina H3. La mayoría de estos son derivados de imidazol (véase, por ejemplo, Stark y col., Drugs of the Future 1996, 21, 507-520; Tozer, Kalindjian, Expert Opinion on Therapeutic Patents 2000, 10, 1045-1055). Sin embargo, recientemente se han descrito algunos ligandos sin imidazol del receptor de histamina H3 (véase, por ejemplo, Walczynski y col., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1999, 332, 389-398; Linney y col., J. Med. Chem. 2000, 43, 2362-2370; Ganellin y col., Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 395-404; Walczynski y col., Il Farmaco 1999, 54, 684-694; documentos WO 99/42458, EP 0 978 512, WO 97/17345, US 6.316.475, WO 01/66534, WO 01/74810, WO 01/44191, WO 01/74815, WO 01/74773, WO 01/74813, WO 01/74814 y WO 02/12190.

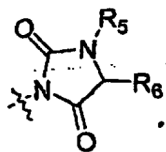
Sin embargo, estos compuestos difieren estructuralmente de los presentes compuestos.

El documento WO 02/06223 desvela compuestos de fórmula (I):



20

en la que R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en OR_2 , NR_3R_4 y



25

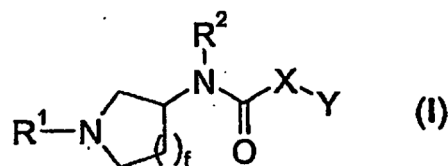
En vista del interés de la técnica en los agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor de histamina H3, serían una contribución muy deseable a la técnica compuestos novedosos que interactúen con el receptor de histamina H3. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica basándose en el descubrimiento de que una nueva clase de derivados de aminoazetidina, pirrolidina y piperidina tiene una afinidad elevada y específica para, y potencia en, el receptor de histamina H3.

Debido a su interacción con el receptor de histamina H3, los compuestos de la presente

invención son útiles en el tratamiento de una gran diversidad de afecciones y trastornos en los que es beneficiosa una interacción con el receptor de histamina H3. Por lo tanto, los compuestos pueden encontrar uso, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, el sistema gastrointestinal y el sistema endocrino.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



en la que

10 R¹ representa

- hidrógeno,
- alquilo C₁₋₈, alquenilo C₃₋₈ o alquinilo C₃₋₈, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, bicicloalquilo C₄₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o cicloalquenil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, que puede estar opcionalmente sustituido en cualquier posición con uno o más átomos de halógeno,

15

R² representa alquilo C₁₋₆,

f es 0, 1 ó 2,

X representa -(CH₂)_m-C(=O)-, -(CH₂)_m- o -CH=CH-,

20 en la que m es 1, 2, 3 ó 4,

Y es

(a) arilo o heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

25

- halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcanóilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR³R⁴ y -O(C=O)NR³R⁴, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical -O-(CH₂)₁₋₃-O-,
- en la que R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcanóilo C₁₋₆ o arilo, o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,
- arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁₋₆ y aril-alcoxi C₁₋₆, en la que los restos del anillo

30

pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoóxido C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
- cicloalquilo C_{3-8} , trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^5R^6$ y $-O(C=O)NR^5R^6$,

o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$, en la que R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoóxido C_{1-6} o arilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

(b) cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquénico C_{5-8} , que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y halógeno,

- arilo y ariloxi, en la que los restos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre

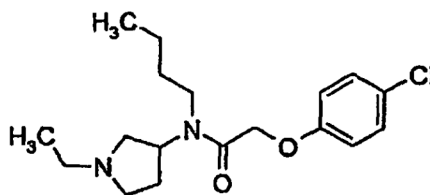
- halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoóxido C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^7R^8$ y $-O(C=O)NR^7R^8$,

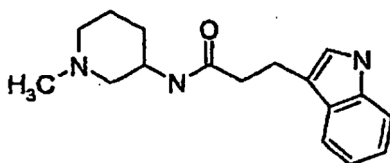
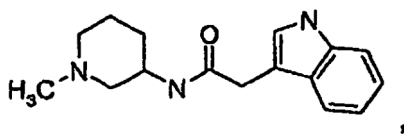
o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$, en la que R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcoóxido C_{1-6} o arilo, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

así como cualquier diastereómero, enantiómero o forma tautomérica del mismo, incluyendo mezclas de éstos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que,

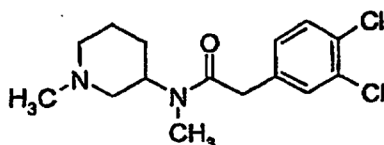
cuando m, n y o son 0, R^1 no pueda ser ciclopentilo, ciclohexilo, etilo o metilo,

y con la condición de que el compuesto no pueda ser





o



5 DEFINICIONES

En las fórmulas estructurales dadas en el presente documento y a lo largo de la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El término "alquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁₋₆ típicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo y similares.

De la misma manera, los términos "alquilo C₁₋₃" y "alquilo C₁₋₈", como se usan en el presente documento, representan grupos hidrocarburo saturados, lineales o ramificados, que tienen de 1 a 3 átomos de carbono y de 1 a 8 átomos de carbono, respectivamente.

El término "alqueno C₃₋₈", como se usa en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo, lineal o ramificado, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los grupos alqueno C₃₋₈ típicos incluyen, pero sin limitación, 1-propeno, 2-propeno, isopropeno, 1,3-butadieno, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-penteno, 2-penteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 2-hepteno, 2-octeno, 1-etilprop-2-eno, 1,1-(dimetil)prop-2-eno, 1-etilbut-3-eno, 1,1-(dimetil)but-2-eno, 1,1-(dimetil)pent-3-eno, 1-etilpent-2-eno, 1,1-(dimetil)pent-3-eno, 1,1-(dimetil)hex-3-eno, 1-etilhex-4-eno y similares.

El término "alquino C₃₋₈", como se usa en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo, lineal o ramificado, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un triple

enlace. Los grupos alquínilo C_{3-8} típicos incluyen, pero sin limitación, 1-propinilo, 2-propinilo, isopropinilo, 1,3-butadiinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 2-heptinilo, 2-octinilo, 1-etilprop-2-inilo, 1,1-(dimetil)prop-2-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1,1-(dimetil)but-2-inilo, 1,1-(dimetil)pent-3-inilo, 1-etilpent-2-inilo, 1,1-(dimetil)pent-3-inilo, 1,1-(dimetil)hex-3-inilo, 1-etilhex-4-inilo y similares.

El término "alcoxi C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere al radical -O-alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} es como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi y similares.

El término "alcanoílo C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere al radical -C(=O)H o -C(=O)alquilo C_{1-5} , en el que el alquilo C_{1-5} representa grupos hidrocarburo saturados, lineales o ramificados, que tienen de 1 a 5 átomos de carbono. Son ejemplos representativos acetilo, propionilo, butanoílo, pentanoílo, hexanoílo y similares.

El término "alquiltio C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere al radical -S-alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} representa grupos hidrocarburo saturados, lineales o ramificados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio y similares.

El término "alquilsulfonilo C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere al radical -S(=O)₂-alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} representa grupos hidrocarburo saturados, lineales o ramificados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono como se ha definido anteriormente. Son ejemplos representativos metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo y similares.

El término "cicloalquilo C_{3-7} ", como se usa en el presente documento, representa un grupo carbocíclico, monocíclico, saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Son ejemplos representativos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

El término "cicloalqueno C_{3-7} ", como se usa en el presente documento, representa un grupo carbocíclico, monocíclico, no aromático, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Son ejemplos representativos ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno y similares.

De la misma manera, el término "cicloalqueno C_{5-8} ", como se usa en el presente documento, representa un grupo carbocíclico, monocíclico, no aromático, que tiene de 5 a 8 átomos de carbono y al menos un doble enlace.

El término "bicicloalquilo C_{4-8} ", como se usa en el presente documento, representa un grupo carbocíclico, bicíclico, saturado, que tiene de 4 a 8 átomos de carbono. Son ejemplos

representativos biciclo-[3.1.0]hexilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo y similares.

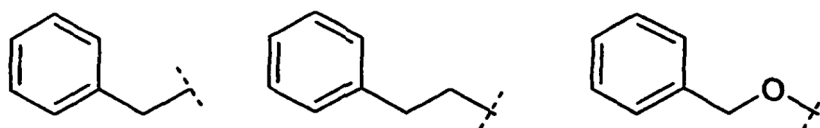
El término "arilo", como se usa en el presente documento, pretende incluir sistemas de anillos carbocíclicos tales como fenilo, bifenililo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluoreno, indenilo, pentalenilo, azuleno y similares. Arilo también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados anteriormente. Son ejemplos no limitantes de dichos derivados parcialmente hidrogenados 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo y similares.

El término "ariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere al radical -O-arilo, en el que el arilo es como se ha definido anteriormente. Son ejemplos no limitantes fenoxi, naftoxi, antraceno, fenantreno, fluoreno, indenilo y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, pretende incluir sistemas de anillos aromáticos, heterocíclicos, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, tales como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizino, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalino, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares. Heteroarilo también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas heterocíclicos enumerados anteriormente. Son ejemplos no limitantes de dichos derivados parcialmente hidrogenados 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirrolinilo, pirazolinilo, indanilo, indolinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazepinilo y similares.

Algunos de los términos definidos anteriormente pueden estar presentes más de una vez en las fórmulas estructurales, y cada vez que están presentes, cada término se definirá de forma independientemente de los demás.

"Aрил-алquilo C₁₋₆", "aril-alcoxi C₁₋₆", etc. significan alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆ como se ha definido anteriormente, sustituido con arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo:



La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento,

significa que los grupos en cuestión están sin sustituir o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, significa a la gestión y cuidado de un paciente para el propósito de combatir una enfermedad, trastorno o afección. El término pretende incluir el retraso de la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, el alivio o mitigación de los síntomas y complicaciones, y/o la curación o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El paciente a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

10 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En una realización, Y es

(a) arilo o heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcanoílo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^3R^4$ y $-O(C=O)NR^3R^4$, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$,

en la que R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcanoílo C_{1-6} o arilo, o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidínico, piperidilo o azepánico, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

- arilo, aril-alquilo C_{1-6} y aril-alcoxi C_{1-6} , en la que los restos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcanoílo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^5R^6$ y $-O(C=O)NR^5R^6$, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$,

en la que R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcanoílo C_{1-6} o arilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidínico, piperidilo o azepánico, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

(b) cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{5-8} , que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y halógeno,
- arilo y ariloxi, en la que los restos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- 5 ○ halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcanoílo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆,
alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈,
trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR⁷R⁸ y -O(C=O)NR⁷R⁸, o en la que
dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical -O-
(CH₂)₁₋₃-O-,
10 en la que R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆,
cicloalquilo C₃₋₈, alcanoílo C₁₋₆ o arilo, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de
nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo,
piperidilo o azepánico, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

En otra realización, f es 1.

- 15 En otra realización, R¹ es alquilo C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₇, que
puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.

En otra realización más, R¹ es alquilo C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₇,
tal como 1-etilpropilo, 2-propilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En otra realización más, R² es metilo.

- 20 X es -(CH₂)_m-C(=O)-, -(CH₂)_m- o -CH=CH-, en las que m es 1, 2, 3 ó 4, tal como -(CH₂)₂-
C(=O)-, -CH₂-, -(CH₂)₂- o -CH=CH-.

En otra realización, Y es arilo, tal como fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido
como se ha definido para la fórmula (I).

- 25 En otra realización más, Y es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno
o dos de

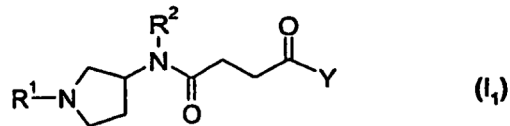
- alcoxi C₁₋₆, -NR³R⁴, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo, en la que R³ y R⁴ son como se han
definido para la fórmula (I),
- dos sustituyentes en posiciones adyacentes formando un radical -O-(CH₂)₁₋₃-O-, o
- fenilo o fenoxi, que puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para la
30 fórmula (I).

En otra realización más, Y es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno
o dos de

- alcoxi C₁₋₆, -NR³R⁴, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo, en la que R³ y R⁴ son
independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
- 35 • dos sustituyentes en posiciones adyacentes formando un radical -O-CH₂-O-, o

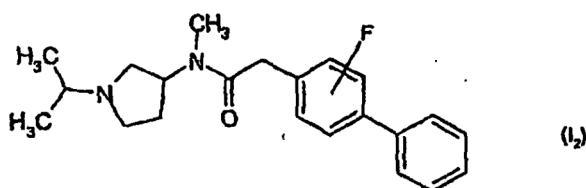
- fenilo o fenoxi.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I₁):

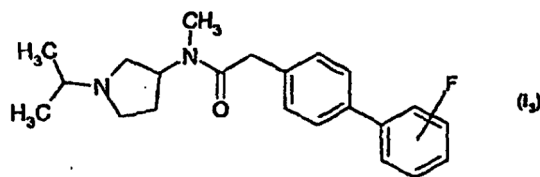


5 en la que R¹, R² e Y son como se han definido para la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones anteriores.

En otra realización más, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I₂):



En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I₃):



- 10 En otra realización adicional más, el compuesto se selecciona entre
 4-(3,4-dimetoxifenil)-N-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-N-metil-4-oxobutiramida,
 2-(4-dimetilaminofenil)-N-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-N-metilacetamida,
 2-bifenil-4-il-N-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-N-metilacetamida,
 4-(4-clorofenil)-N-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-N-metil-4-oxobutiramida,
 15 N-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-N-metil-3-(4-trifluorometilfenil)propionamida,
 4-(3,4-dimetoxifenil)-N-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-4-oxobutiramida,
 N-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N-metilacetamida,
 2-bifenil-4-il-N-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-N-metilacetamida,
 2-bifenil-4-il-N-(1-ciclopentilpirrolidin-3-il)-N-metilacetamida,
 20 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-N-metilacrilamida,
 3-(3-clorofenil)-N-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-N-metilacrilamida,
 2-bifenil-4-il-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-N-metilacetamida,
 2-bifenil-4-il-N-(1-metilpirrolidin-3-il)-N-metilacetamida,
 2-(3-fluorobifenil-4-il)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-N-metilacetamida,
 25 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-N-metilacetamida,

2-(2'-fluorobifenil-4-il)-*N*-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida,
 2-(3'-fluorobifenil-4-il)-*N*-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida,
 2-(4'-fluorobifenil-4-il)-*N*-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida
N-(1-Isopropilpirrolidin-3-il)-*N*-metil-3-(4-trifluorometilfenil)acrilamida

- 5 2-Bifenil-4-il-*N*-(1-isopropil-piperidin-3-il)-*N*-metil-acetamida
 2-Bifenil-4-il-*N*-(1-ciclopropilmetil-piperidin-3-il)-*N*-metil-acetamida
 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-*N*-(1-isopropil-piperidin-3-il)-*N*-metil-acrilamida
 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-*N*-(1-ciclopropilmetil-piperidin-3-il)-*N*-metil-acrilamida así como cualquier
 10 diastereómero, enantiómero o forma tautomérica de los mismos, incluyendo mezclas de éstos
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se pretende que cualquiera de los enantiómeros, cuando se separan, enantiómeros puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de los mismos se incluyan dentro del alcance de la invención.

- 15 Además, cuando está presente en la molécula un doble enlace o un sistema de anillos total o parcialmente saturados o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida, pueden formarse diastereómeros. Se pretende que cualquiera de los diastereómeros, cuando se separan, diastereómeros puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos se incluyan dentro del alcance de la invención.

- 20 Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica, que los compuestos sean capaces de formar, se incluya dentro del alcance de la presente invención.

- 25 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales de metales farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y sales de amonio alquiladas. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinnámico, cítrico, 30 fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetileno salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables 35 incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2,

que se incorpora en el presente documento por referencia. Los ejemplos de sales de metales incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares. Los ejemplos de sales de amonio de amonio alquiladas incluyen sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y similares.

5 También se desean como sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables los hidratos, que los compuestos de la presente invención son capaces de formar.

Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse como los productos directos de síntesis de compuestos. En la alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado, y la sal puede aislarse por evaporación del
10 disolvente o separando de otra forma la sal y el disolvente.

Los compuestos de la presente invención pueden formar con disolventes de bajo peso molecular convencionales usando procedimientos bien conocidos por la persona experta en la materia. Dichos solvatos también se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

La invención también se refiere a profármacos de los compuestos de la presente
15 invención, que después de la administración experimentan conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en las sustancias farmacológicas activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la presente invención, que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido de fórmula (I). Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.
20

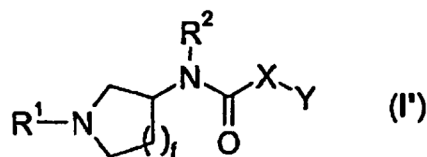
La invención también se refiere a metabolitos activos de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención interactúan con el receptor de histamina H3 y, por consiguiente, son útiles para el tratamiento de una gran diversidad de afecciones y
25 trastornos en los que son beneficiosas las interacciones con el receptor de histamina H3.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) así como a cualquier diastereómero, enantiómero o forma tautomérica del mismo, incluyendo mezclas de éstos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso como una composición farmacéutica.

30 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como un principio activo, al menos un compuesto de fórmula (I) o cualquier diastereómero, enantiómero o forma tautomérica del mismo, incluyendo mezclas de éstos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

35 Además, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



en la que

R¹ representa

- hidrógeno,
- 5 • alquilo C₁₋₈, alquenilo C₃₋₈ o alquinilo C₃₋₈,
que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, bicicloalquilo C₄₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o
cicloalquenil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃,
que puede estar opcionalmente sustituido en cualquier posición con uno o más átomos
10 de halógeno,

R² representa alquilo C₁₋₆,

X representa -(CH₂)_m-(Z)_n-(CH₂)_o-,

m y o son independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4,

n es 0 ó 1,

- 15 Z es -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -C(=O)-, -CH(OH)-, -C(=N-OH)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -CH=CH- o -
C≡C-,

Y es

(a) arilo o heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados entre

- 20 ■ halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcanóilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆,
alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, -
NR³R⁴ y -O(C=O)NR³R⁴, o en la que dos sustituyentes en posiciones
adyacentes forman un radical -O-(CH₂)₁₋₃-O-,
en la que R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆,
25 cicloalquilo C₃₋₈, alcanóilo C₁₋₆ o arilo, o R³ y R⁴ junto con el átomo de
nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo,
piperidilo o azepanilo, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,
- arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁₋₆ y aril-alcoxi C₁₋₆, en la que los restos del anillo
pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes
30 seleccionados entre
 - halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcanóilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆,
alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈,

trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^5R^6$ y $-O(C=O)NR^5R^6$, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$,

en la que R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcanoílo C_{1-6} o arilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo, piperidilo o azepanilo, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

(b) cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquénico C_{5-8} , que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y halógeno,
- arilo y ariloxi, en la que los restos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre

- halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcanoílo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^7R^8$ y $-O(C=O)NR^7R^8$, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$, en la que R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcanoílo C_{1-6} o arilo, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo, piperidilo o azepanilo, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

así como cualquier diastereómero, enantiómero o forma tautomérica del mismo, incluyendo mezclas de éstos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con el receptor de histamina H3.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos con actividad antagonista o actividad agonista inversa del receptor de histamina H3 que pueden ser útiles por consiguiente en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones y trastornos en los que el bloqueo del receptor de histamina H3 sea beneficioso.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos con actividad agonista del receptor de histamina H3 y que pueden ser útiles por consiguiente en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones y trastornos en los que la activación del receptor de histamina H3 sea beneficiosa.

En una realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para la reducción de peso.

En otra realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del sobrepeso u obesidad.

En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para la supresión del apetito o la inducción de la
5 saciedad.

En una realización adicional de la invención los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con el sobrepeso o la obesidad tales como aterosclerosis, hipertensión, TAG (tolerancia alterada a la glucosa), diabetes, especialmente diabetes tipo 2
10 (DMNID (diabetes mellitus no insulino dependiente)), dislipidemia, cardiopatía coronaria, enfermedad de la vesícula biliar, artrosis y diversos tipos de cáncer tales como cánceres endometriales, de mama, de próstata y colon.

En otra realización adicional de la invención los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de trastornos
15 de la alimentación tales como bulimia y atracones de comida.

En una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la TAG.

En una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Dicho
20 tratamiento incluye, entre otros, el tratamiento con el fin de retrasar o prevenir la progresión de la TAG a diabetes tipo 2, así como retrasar o prevenir la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para el tratamiento de trastornos de las vías respiratorias tales como asma, como antidiarreicos y para la
25 modulación de secreción ácida gástrica.

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades asociadas con la regulación del sueño y la vigilia y para el tratamiento de la narcolepsia y del trastorno por déficit de atención.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse como estimulantes del SNC o
30 como sedantes.

Los presentes compuestos también pueden usarse para el tratamiento de afecciones asociadas con epilepsia. Además, los presentes compuestos pueden usarse para el tratamiento de mareos y vértigo. Además, pueden ser útiles como reguladores de la secreción
35 hipotálamo-hipofisiaria, antidepresivos, moduladores de la circulación cerebral y en el tratamiento del síndrome de colon irritable.

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de la demencia y de la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de la rinitis alérgica, de úlcera o anorexia.

5 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles además para el tratamiento de migrañas, véase McLeod y col., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 287 (1998), 43-50, y para el tratamiento del infarto de miocardio, véase Mackins y col., *Expert Opinion on Investigational Drugs* 9 (2000), 2537-2542.

10 En un aspecto adicional de la invención el tratamiento de un paciente con los presentes compuestos se combina con dieta y/o ejercicio.

En un aspecto adicional de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales en cualquier proporción adecuada. Dichos agentes activos adicionales pueden seleccionarse de agentes antiobesidad, antidiabéticos, agentes antilipídémicos, agentes antihipertensores, agentes para el
15 tratamiento de complicaciones resultantes de o asociadas con diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos resultantes de o asociados con obesidad.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito.

20 Dichos agentes pueden seleccionarse del grupo constituido por agonistas de CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), agonistas de MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor liberador de orticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión a factor liberador de corticotropina)
25 agonistas de urocortina, agonistas β 3 adrenérgicos tales como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina, seroxat o citalopram, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos
30 mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, factores de crecimiento tales como prolactina o lactógeno placentario, compuestos liberadores de hormona de crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 ó 3 (proteína desacoplante 2 ó 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina),
35 inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptor activado por proliferador de

peroxisoma), moduladores de RXR (receptor X retinoide), agonistas de TR β , inhibidores de AGRP (proteína relacionada con agutí), antagonistas opioides (tales como naltrexona), exendina-4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar.

En una realización de la invención el agente antiobesidad es leptina.

5 En otra realización, el agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina.

En otra realización, el agente antiobesidad es fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra realización más el agente antiobesidad es sibutramina.

En una realización adicional el agente antiobesidad es orlistat.

En otra realización, el agente antiobesidad es mazindol o fentermina.

10 En otra realización más el agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato o ecopipam.

En otra realización más el agente antiobesidad es hormona de crecimiento, factor de crecimiento tal como prolactina o lactógeno placentario o un compuesto liberador de la hormona de crecimiento.

15 En otro aspecto adicional, los presentes compuestos se administran en combinación con uno o más agentes antidiabéticos.

Los agentes antidiabéticos pertinentes incluyen insulina, análogos de insulina y derivados tales como los desvelados en el documento EP 0 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, N^{B29}-tetradecanoil-des(B30)-insulina humana, documentos EP 0 214 826 y EP 0 705
20 275 (Novo NordiskA/S), por ejemplo, Asp^{B28}-insulina humana, documento US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, Lys^{B28}Pro^{B29}-insulina humana, documento EP 0 368 187(Aventis), por ejemplo, Lantus®, incorporándose todos en el presente documento por referencia, derivados de GLP-1 tales como los desvelados en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), que se incorpora en el presente documento por referencia, así como agentes hipoglucemiantes
25 activos por vía oral.

Los agentes hipoglucemiantes activos por vía oral comprenden preferentemente imidazolinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, sensibilizantes a la insulina, inhibidores de la α -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo, agentes de apertura de canales
30 de potasio tales como los desvelados en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), que se incorporan en el presente documento por referencia, o mitiglinida, o un bloqueante de canales de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagón tales como los desvelados en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo NordiskA/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que se incorporan en el
35 presente documento por referencia, agonistas de GLP-1 tales como los desvelados en el

documento WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que se incorporan en el presente documento por referencia, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o de la glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa-3) compuestos modificadores del metabolismo de lípidos tales como agentes antilipidémicos, compuestos que disminuyen la ingestión de alimento, agonistas de PPAR (receptor activado por proliferador del peroxisoma) y RXR (receptor retinoide X), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

10 En una realización de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como N^{eB29}-tetradecanoil-des(B30)-insulina humana, Asp^{B28}-insulina humana, Lys^{B28}Pro^{B29}-insulina humana, Lantus®, o una preparación mixta que comprende uno o más de estos.

15 En una realización adicional de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida, gliclazida o gliburida.

En otra realización de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformina.

20 En otra realización más de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

En otra realización más de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con un agente sensibilizante a la insulina de tiazolidinodiona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174, o los compuestos desvelados en los documentos WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), que se incorporan en el presente documento por referencia.

30 En otra realización más de la invención los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un agente sensibilizante a la insulina, por ejemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos desvelados en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 (Dr. Reddy's Research Foundation) y WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), que se incorporan al presente documento por referencia.

35

En una realización adicional de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de la α -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.

5 En otra realización adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida, BTS-67582 o repaglinida.

En otra realización más de la invención los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con nateglinida.

10 En otra realización más, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antihiperlipidémico o agente antilipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

15 En otra realización más de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antilipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

20 En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo, en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

25 Además, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antihipertensores. Los ejemplos de agentes antihipertensores son bloqueantes β tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloquenates de los canales de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo y bloqueantes α tales como doxazosina, urapidil, prazosina y terazosina. Pueden hacerse referencias adicionales a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Edición, Gennaro, Ed., Mack
30 Publishing Co., Easton, PA, 1995,

Debería entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos mencionados anteriormente y, opcionalmente, una o más de otras sustancias activas se considera dentro del alcance de la presente invención.

35

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la invención pueden administrarse en solitario o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis individuales o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con
5 vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como las desveladas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para su administración por cualquier vía adecuada tal como las vías oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), prefiriéndose la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá del estado general y de la edad del sujeto a tratar, de la naturaleza de la afección a tratar y del ingrediente activo seleccionado.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, pueden prepararse con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o pueden formularse para proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo, tal como una liberación sostenida o prolongada de acuerdo con
20 procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

25 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles, así como polvos estériles a reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes del uso. También se contempla que las formulaciones inyectables de liberación prolongada están dentro del alcance de la presente invención.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos, implantes, etc.

30 Una dosificación oral típica está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg peso corporal al día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg peso corporal al día y, más preferentemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg peso corporal al día, administrada en una o más dosificaciones tal como 1 a 3 dosificaciones. La dosificación exacta dependerá de la
35 frecuencia y modo de administración, sexo, edad, peso y estado general del sujeto a tratar, la

naturaleza y gravedad de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante a tratar, y otros factores evidentes para los expertos en la materia.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Una forma farmacéutica típica para administración oral una o más veces al día, tal como 1 a 3 veces al día, puede 5 contener de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg y, más preferentemente, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para vías parenterales, tales como la administración intravenosa, intratecal, 10 intramuscular y similar, las dosis típicamente son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para administración oral.

Los compuestos de la presente invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un ejemplo es una sal de adición de ácidos de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un 15 compuesto de fórmula (I) contiene una base libre dichas sales se preparan de una forma convencional por tratamiento de una solución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, ácidos orgánicos e inorgánicos. Se han mencionado anteriormente ejemplos representativos. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen al anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como ión sodio o amonio. 20

Para administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los nuevos compuestos de fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o cacahuete. Dichas soluciones acuosas deberían tamponarse convenientemente si es necesario y el diluyente líquido hacerse primero isotónico con solución salina o glucosa 25 suficiente. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos inertes o cargas, 30 solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos. Son ejemplos de vehículos sólidos lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa. Son ejemplos de vehículos líquidos jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno o agua. De forma similar, el vehículo o diluyente puede 35 incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como

monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, en solitario o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación de los nuevos compuestos de fórmula (I) y los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran después fácilmente en una diversidad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración desveladas.

5 Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma farmacéutica unitaria por procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica.

10 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que puede incluir un excipiente adecuado. Estas formulaciones pueden estar en forma de polvos o gránulos, como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

15 Si se usa un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede comprimirse, ponerse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulo, o puede estar en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero habitualmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede ser en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una solución o suspensión líquida acuosa o no acuosa.

20 Un comprimido típico, que puede prepararse por técnicas de preparación de comprimidos convencionales, puede contener:

Núcleo:

Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	5,0 mg
Lactosum Ph. Eur.	67,8 mg
Celulosa microcristalina (Avicel)	31,4 mg
Amberlite® IRP88*	1,0 mg
Magnesii stearas Ph. Eur.	c.s.

Recubrimiento:

Hidroxipropilmetilcelulosa	aprox.	9 mg
Mywacett 9-40 T**	aprox.	0,9 mg

* Polacrilina potásica NF, disgregante de comprimido, Rohm y Haas.

** Monoglicérico acilado usado como plastificante para recubrimiento de película.

Si se desea la composición farmacéutica de la invención puede comprender el compuesto de fórmula (I) en combinación con sustancias farmacológicamente activas

adicionales tales como las descritas en lo anterior.

EJEMPLOS

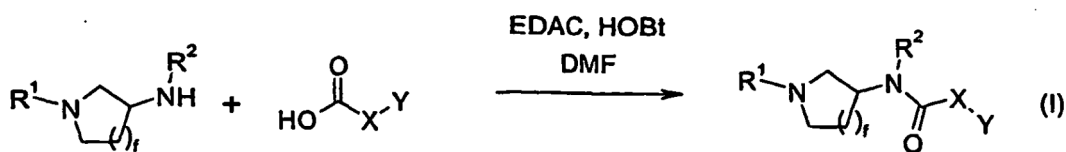
En los ejemplos, se entiende que los siguientes términos tienen los siguientes significados generales:

- 5 DCM: diclorometano
 DIPEA: diisopropiletilamina
 DMF: *N,N*-dimetilformamida
 DMSO: dimetilsulfóxido
 THF: tetrahidrofurano

10 Los espectros de RMN se registraron en instrumentos Bruker de 300 MHz y 400 MHz. La HPLC-EM se realizó en un instrumento Perkin Elmer (API 100). La columna usada fue X-Terra C18, 5 μ m, 50 x 3 mm, y la elución se realizó a 1,5 ml/min a temperatura ambiente con un gradiente de acetonitrilo del 5% al 90% en agua con ácido trifluoroacético al 0,01% durante 7,5 min.

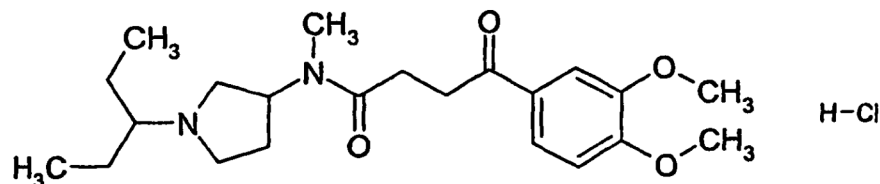
15 Procedimiento General (A)

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento general (A):

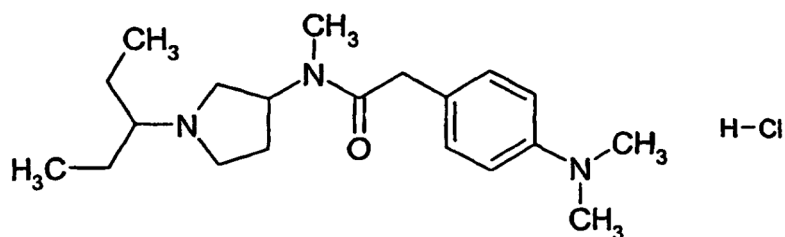


20 A una mezcla del ácido (150 mmol), DMF (200 ml) y *N*-hidroxibenzotriazol (40,6 g, 301 mmol) se le añadió una solución de clorhidrato de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (28,8 g, 150 mmol) en DMF (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se añadió una solución de la diamina (150 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentró a presión reducida y el residuo se distribuyó entre acetato de etilo (1,0 l) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1,0 l). Las

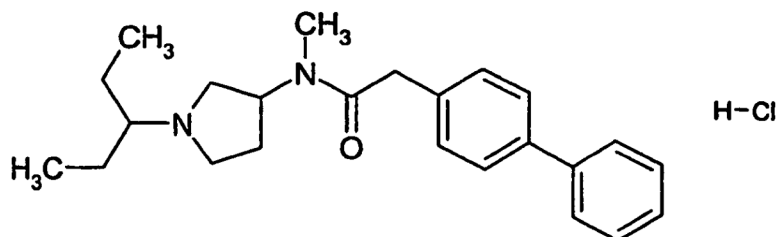
25 fases se separaron, la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró y el residuo se disolvió de nuevo en ácido clorhídrico acuoso 1 M (150 ml). La solución se concentró y el residuo se secó por co-evaporación con etanol. La recristalización del residuo en etanol produjo el compuesto de fórmula (Ia).

Ejemplo 1 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 4-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metil-4-oxobutiramida

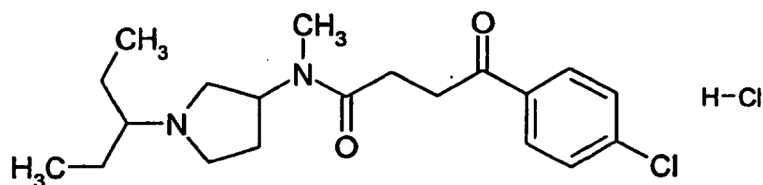
5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,92 (m, 6H), 1,70 (m, 4H), 1,95-2,30 (m, 2H), 2,52-3,65 (m, 12H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,90-5,20 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,68 (d a, $J = 8$ Hz, 1H), 10,70 (m, 1H); HPLC-EM: m/z 391 (MH^+); Fr: 2,40 min.

Ejemplo 2 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 2-(4-dimetilaminofenil)-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida

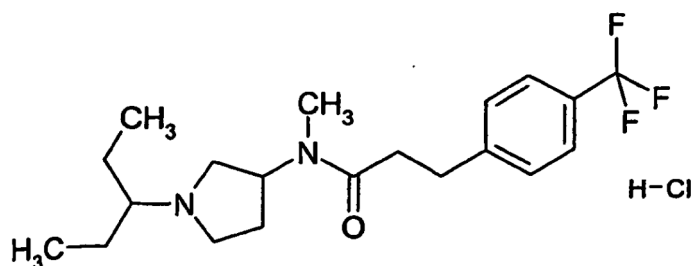
10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,90 (m, 6H), 1,70 (m, 4H), 1,95-2,18 (m, 2H), 2,75-3,90 (m, 16H), 4,90-5,20 (m, 1H), 7,27-7,60 (m, 4H), 10,40-11,20 (m, 1H); HPLC-EM: m/z 332 (MH^+); Fr: 1,73 min.

Ejemplo 3 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 2-bifenil-4-il-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida

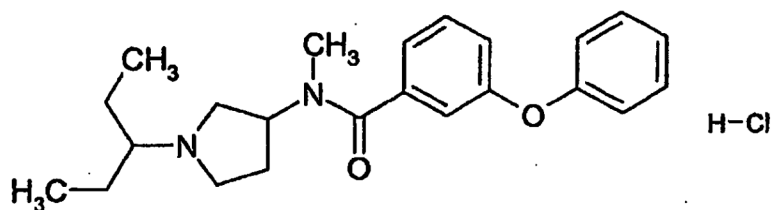
15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,90 (m, 6H), 1,70 (m, 4H), 1,96-2,20 (m, 2H), 2,75-3,90 (m, 10H), 4,90-5,15 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,59-7,68 (m, 4H), 10,10-10,90 (m, 1H); HPLC-EM: m/z 365 (MH^+); Fr: 3,77 min.

Ejemplo 4 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 4-(4-clorofenil)-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metil-4-oxobutiramida

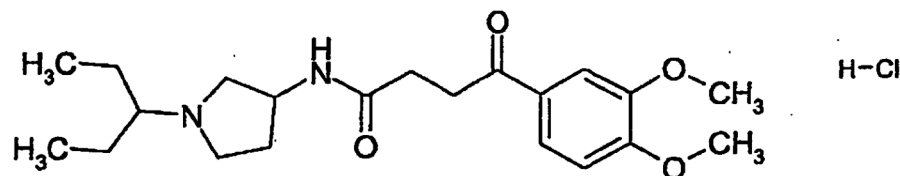
5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,90 (m, 6H), 1,70 (m, 4H), 1,95-2,20 (m, 2H), 2,67-3,63 (m, 12H), 4,85-5,15 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 10,3-11,1 (m, 1H); HPLC-EM: m/z 367 (MH^+); Fr: 3,00 min.

Ejemplo 5 (procedimiento general (A))Clorhidrato de *N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metil-3-(4-trifluorometilfenil)propionamida

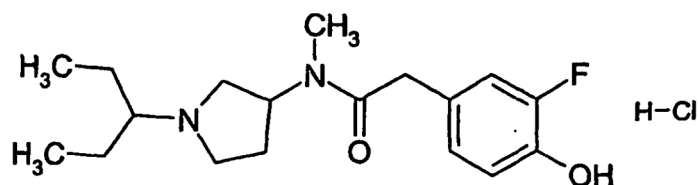
10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,90 (m, 6H), 1,70 (m, 4H), 1,90-2,20 (m, 2H), 2,67-3,63 (m, 12H), 4,78-5,22 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 10,4-11,1 (m, 1H); HPLC-EM: m/z 372 (MH^+); Fr: 3,50 min.

Ejemplo de Referencia 6 (procedimiento general (A))Clorhidrato de *N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metil-3-fenoxibenzamida

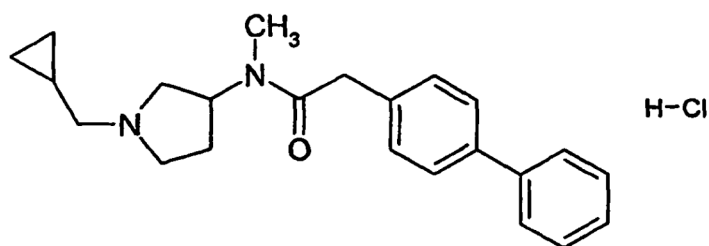
15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 0,90 (m, 6H), 1,70 (m, 4H), 2,00-2,30 (m, 2H), 2,85-3,70 (m, 8H), 4,45-5,20 (m, 1H), 6,90-7,21 (m, 6H), 7,40-7,50 (m, 3H), 10,2-11,0 (m, 1H); HPLC-EM: m/z 368 (MH^+); Fr: 3,33 min.

Ejemplo 7 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 4-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-4-oxobutiramida

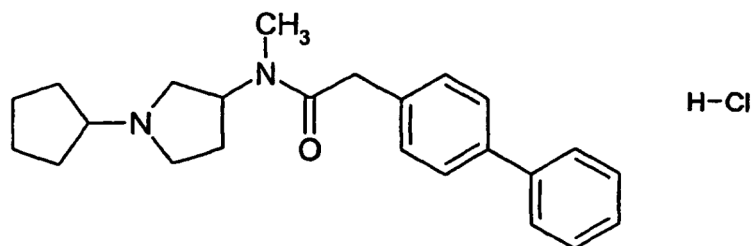
5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,93 (t a, *J* = 7 Hz, 6H), 1,69 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 2,10-2,35 (m, 1H), 2,47 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2,92 (m, 0,5H), 3,12 (m, 1H), 3,23 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,25-3,70 (m, 3,5H), 3,81 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,35 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,68 (dd, *J* = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 7 Hz, 0,5 H), 8,52 (d, *J* = 7 Hz, 0,5 H), 10,35 (m, 1H); HPLC-EM: *m/z* 377 (MH⁺); Fr: 1,79 min.

Ejemplo 8 (procedimiento general (A))10 Clorhidrato de *N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-*N*-metilacetamida

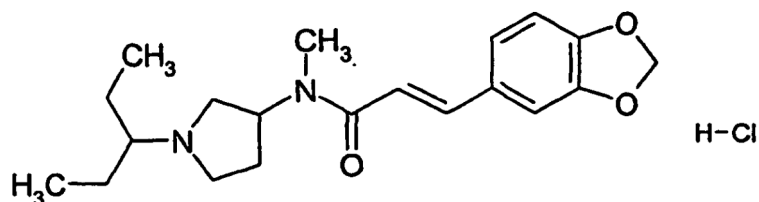
15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,90 (m, 6H), 1,70 (m, 4H), 1,90-2,20 (m, 2H), 2,70-3,25 (m, 10H), 4,85-5,15 (m, 1H), 6,78-7,10 (m, 3H), 9,70 (s a, 1H), 10,25-11,05 (m, 1H); HPLC-EM: *m/z* 323 (MH⁺); Fr: 1,63 min.

15 **Ejemplo 9** (procedimiento general (A))Clorhidrato de 2-bifenil-4-il-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida

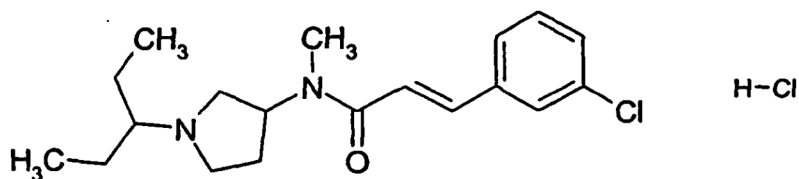
20 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,38 (m, 2H), 0,59 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 2,00-2,25 (m, 2H), 2,70-4,00 (m, 11H), 4,88-5,09 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,46 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,59-7,66 (m, 4H), 10,55-11,30 (m, 1H); HPLC-EM: *m/z* 349 (MH⁺); Fr: 2,94 min.

Ejemplo 10 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 2-bifenil-4-il-*N*-(1-ciclopentilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida

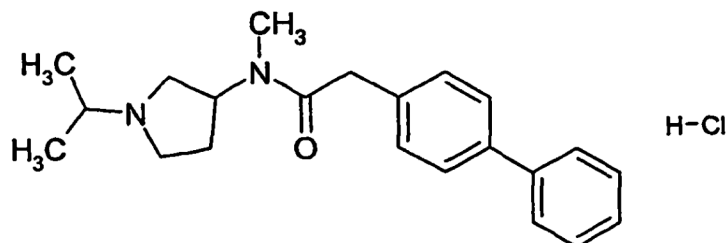
5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,53 (m, 2H), 1,72 (m, 4H), 1,85-2,19 (m, 4H), 2,70-4,00 (m, 10H), 4,85-5,29 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,46 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7,59-7,66 (m, 4H), 10,90-11,60 (m, 1H); HPLC-EM: *m/z* 363 (MH⁺); Fr: 2,86 min.

Ejemplo 11 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacrilamida

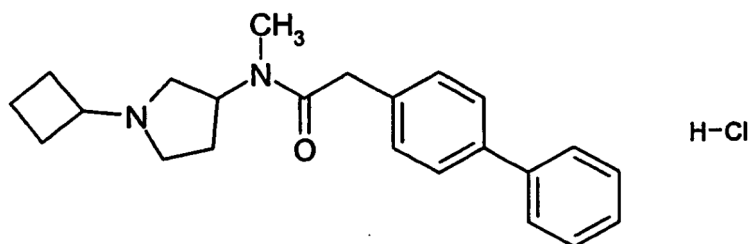
10 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,90 (m, 6H), 1,73 (m, 4H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,80-4,05 (m, 8H), 5,05-5,22 (m, 1H), 6,07 (s, 2H), 6,91-7,18 (m, 3H), 7,40-7,47 (m, 2H), 10,40-11,20 (m, 1H); HPLC-EM: *m/z* 345 (MH⁺); Fr: 2,36 min.

Ejemplo 12 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 3-(3-clorofenil)-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacrilamida

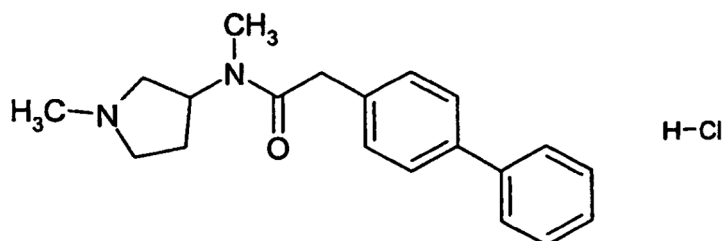
15 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,90 (m, 6H), 1,73 (m, 4H), 2,05-2,30 (m, 2H), 2,85-3,70 (m, 8H), 5,05-5,22 (m, 1H), 7,21-7,52 (m, 4H), 7,68 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 10,20-11,05 (m, 1H); HPLC-EM: *m/z* 335 (MH⁺); Fr: 3,07 min.

Ejemplo 13 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 2-bifenil-4-il-*N*-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,28 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 1,95-2,20 (m, 2H), 2,76-3,87 (m, 10H), 4,92-5,25 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,59-7,66 (m, 4H), 10,80-11,50 (m, 1H); HPLC-EM: m/z 337 (MH^+); Fr: 3,07 min.

Ejemplo 14 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 2-bifenil-4-il-*N*-(1-ciclobutilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida

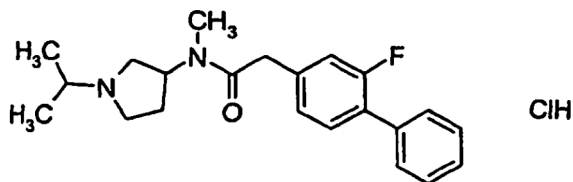
10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,64-1,86 (m, 2H), 1,95-2,40 (m, 6H), 2,70-3,85 (m, 10H), 4,80-5,25 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,46 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,59-7,66 (m, 4H), 11,20-11,80 (m, 1H); HPLC-EM: m/z 349 (MH^+); Fr: 3,07 min.

Ejemplo 15 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 2-bifenil-4-il-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,93-2,30 (m, 2H), 2,73-2,87 (m, 3H), 2,90-3,68 (m, 7H), 3,70-3,90 (m, 2H), 4,85-5,15 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,44 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,59-7,66 (m, 4H), 10,80-11,60 (m, 1H); HPLC-EM: m/z 309 (MH^+); Fr: 3,27 min.

Ejemplo 16 (procedimiento general (A))

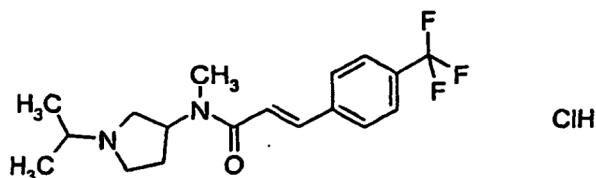
Clorhidrato de 2-(2-fluorobifenil-4-il)-N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-N-metilacetamida



5 RMN ¹H (DMSO-d₆) 8,1,28 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,09 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 3,20-3,63 (m, 3H), 3,78-3,88 (m, 2H), 4,93 (m, 0,5 H), 5,18 (m, 0,5H), 7,25-7,55 (m, 8H), 10,70-11,45 (m, 1H); HPLC-EM: m/z 355 (MH⁺); Fr: 3,60 min.

Ejemplo 17 (procedimiento general (A))

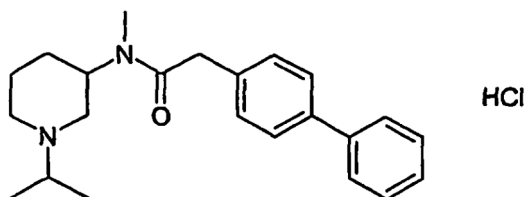
Clorhidrato de N-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-N-metil-3-(4-trifluorometilfenil)acrilamida



10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,31 (d, J = 7 Hz, 6H), 2,13 (m, 2H), 2,88-3,70 (m, 8H), 5,00-5,40 (m, 1H), 7,28-7,61 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,97 (m, 2H), 10,95-11,75 (m, 1H); HPLC-EM: m/z 341 (MH⁺); Fr: 3,47 min.

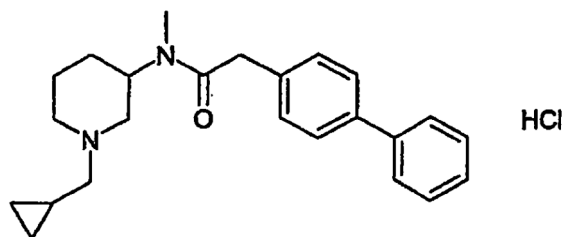
Ejemplo 18 (procedimiento general (A))

Clorhidrato de 2-bifenil-4-il-N-(1-isopropilpiperidin-3-il)-N-metil-acetamida

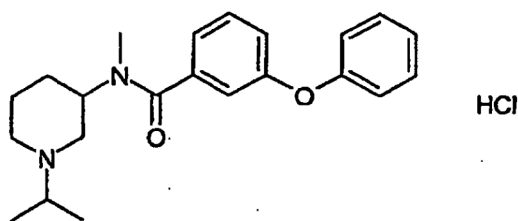


15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,26 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,38 (m, 1H), 2,7-3,55 (m, 11H), 3,65-4,05 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 7,34 (dd, 2H), 7,4-7,54 (m, 3H), 7,55-7,69 (m, 4H), 10,03 (s, 0,5H), 11,09 (s, 0,5H); C₂₃ H₃₀ N₂ O, HCl + 1,25 mol H₂O Calc.: C 67,15 H 8,18 N 6,54 Encontrado: C 67,46 H 8,25 N 6,84,

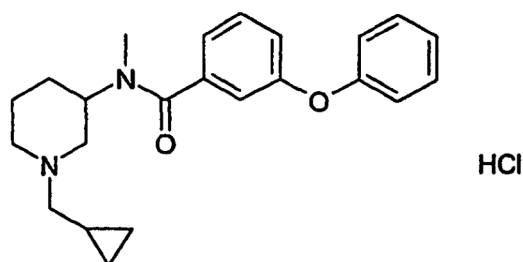
20

Ejemplo 19 (procedimiento general (A))Clorhidrato de 2-bifenil-4-il-*N*-(1-ciclopropilmetil-piperidin-3-il)-*N*-metil-acetamida

5 RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,38 (m, 2H), 0,63 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 1,35-2,02 (m, 4H), 2,65-3,55 (m, 9H), 3,71-4,02 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 7,33 (dd, 2H), 7,42-7,52 (m, 3H), 7,57-7,68 (m, 4H), 10,38 (s ancho, 0,5H), 11,30 (s ancho, 0,5H); HPLC-EM: *m/z* 363 (MH⁺); Fr: 3,70 min.

Ejemplo de Referencia 20 (procedimiento general (A))Clorhidrato de *N*-(1-isopropil-piperidin-3-il)-*N*-metil-3-fenoxi-benzamida

10 RMN ¹H (CDCl₃) de la base libre δ 1,00 (m, 6H), 1,3-1,9 (m, 4H), 1,97 (t, 1H), 2,22 (t, 1H), 2,6-3,0 (m, 6H), 3,60-3,83 (m, 1H), 6,9-7,16 (m, 6H), 7,30-7,40 (m, 3H); HPLC-EM: *m/z* 353 (MH⁺); Fr: 2,78 min.

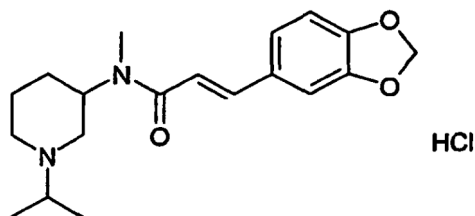
Ejemplo de Referencia 21 (procedimiento general (A))Clorhidrato *N*-(1-ciclopropilmetil-piperidin-3-il)-*N*-metil-3-fenoxi-benzamida

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,45 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,2-2,55 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,93 (dd, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,88 (m, 0,5 H), 4,15 (m, 0,5 H), 6,95-7,10 (m, 5H), 7,15 (t, 1H), 7,33-7,42 (m, 3H), 12,10 (s ancho, 1H); HPLC-EM: *m/z* 365 (MH⁺); Fr: 2,80 min.

20

Ejemplo 22 (procedimiento general (A))

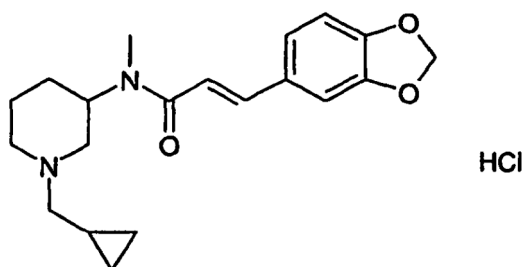
Clorhidrato de 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(1-isopropil-piperidin-3-il)-N-metil-acrilamida



5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,45 (m, 6H), 1,8-2,15 (m, 4H), 2,35-2,85 (m, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,20-3,55 (m, 4H), 3,96 (m, 0,5H), 4,15 (m, 0,5H), 5,38 (m, 0,5H), 6,00 (s ancho, 2H), 6,60 (m, 0,5H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,27-7,75 (m, 2H), 11,85 (s ancho, 0,5H), 12,75 (s ancho, 0,5H); HPLC-EM: *m/z* 331 (MH⁺); Fr: 2,11 min.

Ejemplo 23 (procedimiento general (A))

Clorhidrato de 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(1-ciclopropilmetil-piperidin-3-il)-N-metilacrilamida



10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,45 (m, 2H), 0,80 (d, 2H), 1,31 (m, 1H), 1,70-2,15 (m, 4H), 2,27-3,36 (m, 8H), 3,38-4,15 (m, 3H), 5,23 (m, 0,5H), 6,00 (m, 2H), 6,60 (m, 0,5H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,94-7,09 (m, 1H), 7,27-7,75 (m, 2H), 12,13 (s ancho, 0,5H), 12,97 (s ancho, 0,5H); HPLC-EM: *m/z* 343 (MH⁺); Fr: 2,22 min.

15 PROCEDIMIENTOS FARMACOLÓGICOS

La capacidad de los compuestos para interactuar con el receptor de histamina H₃ puede determinarse mediante los siguientes ensayos de unión *in vitro*.

Ensayo de unión I

20 El ligando agonista del receptor H₃ R-α-metil[³H]histamina (RAMHA) se incubó con membranas celulares de corteza de rata aisladas a 25°C durante 1 hora, seguido de filtración de la incubación a través de filtros Whatman GF/B. Se midió la radiactividad retenida en los filtros usando un contador beta.

Se decapitaron ratas Wistar macho (150-200 g) y se extirpó rápidamente por disección la corteza cerebral y se congeló inmediatamente en nieve carbónica. El tejido se mantuvo a

-80°C hasta la preparación de la membrana. Durante la preparación de la membrana, el tejido se mantuvo en hielo todo el tiempo. La corteza cerebral de rata se homogeneizó en 10 volúmenes (p/p) de tampón Hepes enfriado en hielo (Hepes 20 mM, MgCl₂ 5 mM, pH 7,1 (KOH) + bacitracina 1 mg/ml) usando un homogeneizador Ultra-Turrax durante 30 segundos.

5 El homogeneizado se centrifugó a 140 g en 10 min. El sobrenadante se transfirió a un nuevo tubo de ensayo y se centrifugó durante 30 min a 30000 g. El sedimento se resuspendió en 5-10 ml de tampón Hepes, se homogeneizó y se centrifugó durante 10 min a 30000 g. Esta etapa de centrifugación corta se repitió dos veces. Después de la última centrifugación, el sedimento se resuspendió en 2-4 ml de tampón Hepes y se determinó la concentración de proteína. Las
10 membranas se diluyeron hasta una concentración de proteína de 5 mg/ml usando tampón Hepes, se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta su uso.

Se mezclaron 50 µl de compuesto de ensayo, 100 µl de membrana (200 µg/ml), 300 µl de tampón Hepes y 50 µl de R-α-metil[³H]histamina (1 nM) en un tubo de ensayo. Los compuestos a ensayar se disolvieron en DMSO y se diluyeron adicionalmente en H₂O a las
15 concentraciones deseadas. Se diluyeron radioligando y membranas en tampón Hepes + bacitracina 1 mg/ml. La mezcla se incubó durante 60 min a 25°C. La incubación se terminó por adición de 5 ml de NaCl al 0,9% enfriado en hielo, seguida de filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B pretratados durante 1 hora con polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavaron con 2 x 5 ml de NaCl enfriado en hielo. A cada filtro se le añadieron 3 ml de cóctel de
20 escintilación y la radiactividad retenida se midió con un contador beta Packard Tri-Carb.

Los valores de CI₅₀ se calcularon por análisis de regresión no lineal de curvas de unión (6 puntos mínimo) usando el programa de Windows GraphPad Prism, programa informático GraphPad, Estados Unidos.

Ensayo de unión II

25 El receptor H3 humano se clonó por PCR y se subclonó en el vector de expresión pcDNA3. Se generaron células que expresaban de forma estable el receptor H3 por transfección de los vectores de expresión de H3 en células HEK 293 y uso de G418 para seleccionar clones de H3. Los clones H3-HEK 293 humanos se cultivaron en DMEM (GIBCO-BRL) con glutamax, suero fetal de ternera al 10%, penicilina/estreptavidina al 1% y G418 1
30 mg/ml a 37°C y CO₂ al 5%. Antes de recogerlas, las células confluentes se aclararon con PBS y se incubaron con Versene (proteinasas, GIBCO-BRL) durante aproximadamente 5 min. Las células se lavaron abundantemente con PBS y DMEM y la suspensión celular se recogió en un tubo y se centrifugó durante 5-10 min a 420 g en una Heraeus Sepatech Megafuge 1.0. El sedimento se resuspendió en 10-20 volúmenes de tampón Hepes (Hepes 20 mM, MgCl₂ 5 mM,
35 pH 7,1 (KOH)) y se homogeneizó durante 10-20 segundos usando un homogeneizador Ultra-

Turrax. El homogeneizado se centrifugó durante 30 min a 30000 g. El sedimento se resuspendió en 5-10 ml de tampón Hepes, se homogeneizó 5-10 segundos con el Ultra-Turrax y se centrifugó durante 10 min a 30000 g. Después de esta etapa de centrifugación, el sedimento de membrana se resuspendió en 2-4 ml de tampón Hepes, se homogeneizó con una jeringa u homogeneizador de teflón y se determinó la concentración de proteína. Las membranas se diluyeron hasta una concentración de proteína de 1-5 mg/ml en tampón Hepes, se dividieron en alícuotas y se mantuvieron a -80°C hasta su uso.

Se incubaron alícuotas de la suspensión de membrana durante 60 min a 25°C con [¹²⁵I]-yodoproxifán 30 pM, un compuesto conocido con gran afinidad por el receptor H3, y el compuesto de ensayo a diversas concentraciones. La incubación se interrumpió por dilución con medio enfriado en hielo seguida de filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B pretratados durante 1 hora con polietilenimina al 0,5%. La radiactividad retenida en los filtros se contó usando un contador gamma automático Cobra II. La radiactividad de los filtros es indirectamente proporcional a la afinidad de unión del compuesto ensayado. Los resultados se analizaron por análisis de regresión no lineal.

Cuando se ensayan, los presentes compuestos de fórmula (I) generalmente muestran una alta afinidad de unión al receptor de histamina H3.

Ensayo funcional I

La capacidad de los compuestos para interaccionar con el receptor de histamina H3 como agonistas, agonistas inversos y/o antagonistas se determinan mediante un ensayo funcional *in vitro* que utiliza membranas de células HEK 293 que expresan los receptores H3 humanos.

El receptor H3 se clonó por PCR y se subclonó en el vector de expresión pcDNA3. Se generaron células que expresan de forma estable receptor H3 por transfección de los vectores de expresión de H3 en células HEK 293 y uso de G418 para seleccionar clones H3. Los clones H3-HEK293 humanos se cultivaron en DMEM con glutamax, suero fetal de ternera al 10%, penicilina/estreptavidina al 1% y G418 1 mg/ml a 37°C y CO₂ al 5%.

Las células que expresaban receptor H3 se lavaron una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se recogieron usando Versene (GIBCO-BRL). Se añadió PBS y las células se centrifugaron durante 5 min a 364 g. El sedimento celular se resuspendió en tampón de estimulación a una concentración de 1×10^8 células/ml. La acumulación de AMPc se midió usando el ensayo de AMPc Flash Plate® (NEN™ Life Science Products). El ensayo se realizó en general como se describe por el fabricante. En resumen, se añadieron 50 µl de suspensión celular a cada pocillo del Flashplate que también contiene 25 µl de isoprenalina 40 µM, para estimular la generación de AMPc, y 25 µl de compuesto de ensayo (agonistas o

agonistas inversos solamente, o agonistas y antagonistas en combinación). El ensayo puede procesarse en “modo agonista”, que significa que el compuesto de ensayo se añade, en concentración creciente, por sí solo a las células, y se mide el AMPc. Si el AMPc aumenta, es un agonista inverso, si el AMPc no cambia es un antagonista neutro y si el AMPc disminuye es un agonista. El ensayo también puede procesarse en el “modo antagonista”, que significa que se añade un compuesto de ensayo, en concentraciones crecientes, junto con concentraciones crecientes de un agonista H3 conocido (por ejemplo, RAMHA). Si el compuesto es un antagonista, concentraciones crecientes del mismo causan un desplazamiento hacia arriba en las curvas de respuesta a la dosis del agonista de H3. El volumen final en cada pocillo es de 100 μ l. Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO y se diluyen en H₂O. La mezcla se agita durante 5 min y se deja reposar durante 25 min a temperatura ambiente. La reacción se interrumpe con 100 μ l de “Mezcla de Detección” por pocillo. Después, las placas se sellan con plástico, se agitan durante 30 min, se dejan reposar durante una noche y, por último, se cuenta la radiactividad en el contador gamma automático Topcounter Cobra II. Los valores de CE₅₀ se calculan por análisis de regresión no lineal de las curvas de respuesta a la dosis (6 puntos mínimo) usando Graph-Pad Prism. Los valores Kb se calculan por análisis de la representación de Schild.

Ensayo funcional II

La capacidad de los compuestos para unirse e interactuar con el receptor H3 humano, de mono o de rata como agonistas, agonistas inversos y/o antagonistas se determina mediante un ensayo funcional denominado ensayo de [³⁵S]GTP γ S.

El receptor H3 humano tiene la secuencia siguiente:

Met-Glu-Arg-Ala-Pro-Pro-Asp-Gly-Pro-Leu-Asn-Ala-Ser-Gly-Ala-Leu-Ala-Gly-Glu-Ala-Ala-Ala-Ala-Gly-Gly-Ala-Arg-Gly-Phe-Ser-Ala-Ala-Trp-Thr-Ala-Val-Leu-Ala-Ala-Leu-Met-Ala-Leu-Leu-Ile-Val-Ala-Thr-Val-Leu-Gly-Asn-Ala-Leu-Val-Met-Leu-Ala-Phe-Val-Ala-Asp-Ser-Ser-Leu-Arg-Thr-Gln-Asn-Asn-Phe-Phe-Leu-Leu-Asn-Leu-Ala-Ile-Ser-Asp-Phe-Leu-Val-Gly-Ala-Phe-Cys-Ile-Pro-Leu-Tyr-Val-Pro-Tyr-Val-Leu-Thr-Gly-Arg-Trp-Thr-Phe-Gly-Arg-Gly-Leu-Cys-Lys-Leu-Trp-Leu-Val-Val-Asp-Tyr-Leu-Leu-Cys-Thr-Ser-Ser-Ala-Phe-Asn-Ile-Val-Leu-Ile-Ser-Tyr-Asp-Arg-Phe-Leu-Ser-Val-Thr-Arg-Ala-Val-Ser-Tyr-Arg-Ala-Gln-Gln-Gly-Asp-Thr-Arg-Arg-Ala-Val-Arg-Lys-Met-Leu-Leu-Val-Trp-Val-Leu-Ala-Phe-Leu-Leu-Tyr-Gly-Pro-Ala-Ile-Leu-Ser-Trp-Glu-Tyr-Leu-Ser-Gly-Gly-Ser-Ser-Ile-Pro-Glu-Gly-His-Cys-Tyr-Ala-Glu-Phe-Phe-Tyr-Asn-Trp-Tyr-Phe-Leu-Ile-Thr-Ala-Ser-Thr-Leu-Glu-Phe-Phe-Thr-Pro-Phe-Leu-Ser-Val-Thr-Phe-Phe-Asn-Leu-Ser-Ile-Tyr-Leu-Asn-Ile-Gln-Arg-Arg-Thr-Arg-Leu-Arg-Leu-Asp-Gly-Ala-Arg-Glu-Ala-Ala-Gly-Pro-Glu-Pro-Pro-Pro-Glu-Ala-Gln-Pro-Ser-Pro-Pro-Pro-Pro-Pro-Gly-Cys-Trp-Gly-Cys-Trp-Gln-Lys-Gly-His-Gly-Glu-Ala-Met-Pro-Leu-His-Arg-Tyr-Gly-Val-Gly-Glu-Ala-Ala-Val-Gly-Ala-Glu-Ala-Gly-Glu-Ala-Thr-Leu-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Val-Ala-Ser-Pro-Thr-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Ser-Arg-Gly-Thr-Glu-Arg-Pro-Arg-Ser-Leu-Lys-Arg-Gly-Ser-Lys-Pro-Ser-Ala-Ser-Ser-Ala-Ser-Leu-Glu-Lys-Arg-Met-Lys-Met-Val-Ser-Gln-Ser-Phe-Thr-Gln-Arg-Phe-Arg-Leu-Ser-Arg-Asp-Arg-Lys-Val-Ala-Lys-Ser-Leu-Ala-Val-Ile-Val-Ser-Ile-Phe-Gly-Leu-Cys-Trp-Ala-Pro-Tyr-Thr-Leu-Leu-Met-Ile-Ile-Arg-Ala-Ala-Cys-His-Gly-His-Cys-Val-Pro-Asp-Tyr-Trp-Tyr-Glu-Thr-Ser-Phe-Trp-Leu-Leu-Trp-Ala-Asn-Ser-Ala-Val-Asn-Pro-Val-Leu-Tyr-Pro-Leu-Cys-His-His-Ser-Phe-Arg-Arg-Ala-Phe-Thr-Lys-Leu-Leu-Cys-Pro-Gln-Lys-Leu-Lys-Ile-Gln-Pro-His-Ser-Ser-Leu-Glu-His-Cys-Trp-Lys

El receptor H3 de mono tiene la secuencia siguiente:

Met-Glu-Arg-Ala-Pro-Pro-Asp-Gly-Pro-Leu-Asn-Ala-Ser-Gly-Ala-Leu-Ala-Gly-Glu-Ala-Ala-Ala-Ala-Gly-Gly-Ala-Arg-Gly-Phe-Ser-Ala-Ala-Trp-Thr-

Ala-Val-Leu-Ala-Ala-Leu-Met-Ala-Leu-Leu-Ile-Val-Ala-Thr-Val-Leu-Gly-Asn-Ala-Leu-Val-Met-Leu-Ala-Phe-Val-Ala-Asp-Ser-Ser-Leu-Arg-Thr-Gln-Asn-Asn-Phe-Phe-Leu-Leu-Asn-Leu-Ala-Ile-Ser-Asp-Phe-Leu-Val-Gly-Ala-Phe-Cys-Ile-Pro-Leu-Tyr-Val-Pro-Tyr-Val-Leu-Thr-Gly-Arg-Trp-Thr-Phe-Gly-Arg-Gly-Leu-Cys-Lys-Leu-Trp-Leu-Val-Val-Asp-Tyr-Leu-Leu-Cys-Thr-Ser-Ser-Ala-Phe-Asn-Ile-Val-Leu-Ile-Ser-Tyr-Asp-Arg-Phe-Leu-Ser-Val-Thr-Arg-Ala-Val-Ser-Tyr-Arg-Ala-Gln-Gln-Gly-Asn-Thr-Arg-Arg-Ala-Val-Arg-Lys-Met-Leu-Leu-Val-Trp-Val-Leu-Ala-Phe-Leu-Leu-Tyr-Gly-Pro-Ala-Ile-Leu-Ser-Trp-Glu-Tyr-Leu-Ser-Gly-Gly-Ser-Ser-Ile-Pro-Glu-Gly-His-Cys-Tyr-Ala-Glu-Phe-Phe-Tyr-Asn-Trp-Tyr-Phe-Leu-Ile-Thr-Ala-Ser-Thr-Leu-Glu-Phe-Phe-Thr-Pro-Phe-Leu-Ser-Val-Thr-Phe-Phe-Asn-Leu-Ser-Ile-Tyr-Leu-Asn-Ile-Gln-Arg-Arg-Thr-Arg-Leu-Arg-Leu-Asp-Gly-Ala-Arg-Glu-Ala-Gly-Gly-Pro-Glu-Pro-Pro-Pro-Glu-Ala-Gln-Pro-Ser-Pro-Pro-Pro-Pro-Pro-Gly-Cys-Trp-Gly-Cys-Trp-Gln-Lys-Gly-His-Gly-Glu-Ala-Met-Pro-Leu-His-Arg-Tyr-Gly-Val-Gly-Glu-Ala-Ala-Ala-Gly-Ala-Glu-Ala-Gly-Glu-Thr-Ala-Leu-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Ala-Ala-Ser-Pro-Thr-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Ser-Arg-Gly-Thr-Glu-Arg-Pro-Arg-Ser-Leu-Lys-Arg-Gly-Ser-Lys-Pro-Ser-Ala-Ser-Ser-Ala-Ser-Leu-Glu-Lys-Arg-Met-Lys-Met-Val-Ser-Gln-Ser-Phe-Thr-Gln-Arg-Phe-Arg-Leu-Ser-Arg-Asp-Arg-Lys-Val-Ala-Lys-Ser-Leu-Ala-Val-Ile-Val-Ser-Ile-Phe-Gly-Leu-Cys-Trp-Ala-Pro-Tyr-Thr-Leu-Leu-Met-Ile-Ile-Arg-Ala-Ala-Cys-His-Gly-His-Cys-Val-Pro-Asp-Tyr-Trp-Tyr-Glu-Thr-Ser-Phe-Trp-Leu-Leu-Trp-Ala-Asn-Ser-Ala-Val-Asn-Pro-Val-Leu-Tyr-Pro-Leu-Cys-His-His-Ser-Phe-Arg-Arg-Ala-Phe-Thr-Lys-Leu-Leu-Cys-Pro-Gln-Lys-Leu-Lys-Ile-Gln-Pro-His-Ser-Ser-Leu-Glu-Gln-Cys-Trp-Lys

El receptor H3 de rata tiene la secuencia siguiente:

Met-Glu-Arg-Ala-Pro-Pro-Asp-Gly-Leu-Met-Asn-Ala-Ser-Gly-Thr-Leu-Ala-Gly-Glu-Ala-Ala-Ala-Ala-Gly-Gly-Ala-Arg-Gly-Phe-Ser-Ala-Ala-Trp-Thr-Ala-Val-Leu-Ala-Ala-Leu-Met-Ala-Leu-Leu-Ile-Val-Ala-Thr-Val-Leu-Gly-Asn-Ala-Leu-Val-Met-Leu-Ala-Phe-Val-Ala-Asp-Ser-Ser-Leu-Arg-Thr-Gln-Asn-Asn-Phe-Phe-Leu-Leu-Asn-Leu-Ala-Ile-Ser-Asp-Phe-Leu-Val-Gly-Ala-Phe-Cys-Ile-Pro-Leu-Tyr-Val-Pro-Tyr-Val-Leu-Thr-Gly-Arg-Trp-Thr-Phe-Gly-Arg-Gly-Leu-Cys-Lys-Leu-Trp-Leu-Val-Val-Asp-Tyr-Leu-Leu-Cys-Ala-Ser-Ser-Val-Phe-Asn-Ile-Val-Leu-Ile-Ser-Tyr-Asp-Arg-Phe-Leu-Ser-Val-Thr-Arg-Ala-Val-Ser-Tyr-Arg-Ala-Gln-Gln-Gly-Asp-Thr-Arg-Arg-Ala-Val-Arg-Lys-Met-Ala-Leu-Val-Trp-Val-Leu-Ala-Phe-Leu-Leu-Tyr-Gly-Pro-Ala-

Ile-Leu-Ser-Trp-Glu-Tyr-Leu-Ser-Gly-Gly-Ser-Ser-Ile-Pro-Glu-Gly-His-Cys-Tyr-Ala-Glu-Phe-Phe-Tyr-Asn-Trp-Tyr-Phe-Leu-Ile-Thr-Ala-Ser-Thr-Leu-Glu-Phe-Phe-Thr-Pro-Phe-Leu-Ser-Val-Thr-Phe-Phe-Asn-Leu-Ser-Ile-Tyr-Leu-Asn-Ile-Gln-Arg-Arg-Thr-Arg-Leu-Arg-Leu-Asp-Gly-Gly-Arg-Glu-Ala-Gly-Pro-Glu-Pro-Pro-Pro-Asp-Ala-Gln-Pro-Ser-Pro-Pro-Pro-Ala-Pro-Pro-Ser-Cys-Trp-Gly-Cys-Trp-Pro-Lys-Gly-His-Gly-Glu-Ala-Met-Pro-Leu-His-Arg-Tyr-Gly-Val-Gly-Glu-Ala-Gly-Pro-Gly-Val-Glu-Ala-Gly-Glu-Ala-Ala-Leu-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Ala-Ala-Ala-Ser-Pro-Thr-Ser-Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Ser-Arg-Gly-Thr-Glu-Arg-Pro-Arg-Ser-Leu-Lys-Arg-Gly-Ser-Lys-Pro-Ser-Ala-Ser-Ser-Ala-Ser-Leu-Glu-Lys-Arg-Met-Lys-Met-Val-Ser-Gln-Ser-Ile-Thr-Gln-Arg-Phe-Arg-Leu-Ser-Arg-Asp-Lys-Lys-Val-Ala-Lys-Ser-Leu-Ala-Ile-Ile-Val-Ser-Ile-Phe-Gly-Leu-Cys-Trp-Ala-Pro-Tyr-Thr-Leu-Leu-Met-Ile-Ile-Arg-Ala-Ala-Cys-His-Gly-Arg-Cys-Ile-Pro-Asp-Tyr-Trp-Tyr-Glu-Thr-Ser-Phe-Trp-Leu-Leu-Trp-Ala-Asn-Ser-Ala-Val-Asn-Pro-Val-Leu-Tyr-Pro-Leu-Cys-His-Tyr-Ser-Phe-Arg-Arg-Ala-Phe-Thr-Lys-Leu-Leu-Cys-Pro-Gln-Lys-Leu-Lys-Val-Gln-Pro-His-Gly-Ser-Leu-Glu-Gln-Cys-Trp-Lys

5 El ensayo mide la activación de proteínas G por catálisis del intercambio de 5'-difosfato de guanosina (GDP) por 5'-trifosfato de guanosina (GTP) en la subunidad α . Las proteínas G unidas a GTP se disocian en dos subunidades, $G\alpha_{GTP}$ y $G\beta\gamma$, que a su vez regulan enzimas intracelulares y canales iónicos. El GTP se hidroliza rápidamente por la subunidad $G\alpha$ (GTPasas) y la proteína G se desactiva y está lista para un nuevo ciclo de intercambio de GTP. Par estudiar la función de la activación del receptor acoplado a proteína G (GPCR) inducida por ligando mediante un aumento en el intercambio de nucleótido guanina en las proteínas G,

se determina la unión de [³⁵S]-guanosina-5'-O-(3-tio)trifosfato ([³⁵S]GTPγS), un análogo no hidrolizado de GTP. Este proceso puede controlarse *in vitro* por incubación de membranas celulares que contienen el receptor H3 acoplado a proteína G con GDP y [³⁵S]GTPγS. Se obtienen membranas celulares a partir de células CHO que expresan de forma estable el receptor H3 humano o a partir de células HEK 293 que expresan de forma estable el receptor H3 de rata o de mono. Las células se lavaron dos veces en PBS, se recogieron con PBS + EDTA 1 mM, pH 7,4, y se centrifugaron a 280 g durante 5 min. El sedimento celular se homogeneizó en 10 ml de tampón Hepes enfriado en hielo (Hepes 20 mM, EDTA 10 mM, pH 7,4 (NaOH)) usando un homogeneizador Ultra-Turrax durante 30 segundos y se centrifugó durante 15 min a 30000 g. Después de esta etapa de centrifugación, el sedimento de membrana se resuspendió en 10 ml de tampón Hepes enfriado en hielo (Hepes 20 mM, EDTA 0,1 mM, pH 7,4 (NaOH)) y se homogeneizó como se ha descrito anteriormente. Este procedimiento se repitió dos veces excepto por la última etapa de homogeneización, se determinó la concentración de proteína y las membranas se diluyeron a una concentración de proteína de 2 mg/ml, se dividieron en alícuotas y se mantuvieron a -80°C hasta su uso.

Para estudiar la presencia y la potencia de un agonista inverso/antagonista, se añadió el ligando agonista de receptor H3 R-α-metilhistamina (RAMHA). La capacidad del compuesto de ensayo para contrarrestar el efecto de RAMHA se midió. Cuando se estudia el efecto de un agonista, no se añade RAMHA al medio de ensayo. El compuesto de ensayo se diluyó en el tampón de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 120 mM, MgCl₂ 10 mM, pH 7,4 (NaOH)) a diversas concentraciones, seguido de la adición de RAMHA 10⁻⁸ nM (sólo en el caso en el que se examine un agonista inverso/antagonista), GDP 3 μM, 2,5 μg de membranas, 0,5 mg de perlas SPA y [³⁵S]GTPγS 0,1 nM y se incubó durante 2 horas con agitación ligera a temperatura ambiente. Para el receptor H3 de rata y mono se usaron 10 μg de membranas incluyendo saponina 10 μg/ml. Las placas se centrifugaron a 420 g durante 10 min y se midió la radiactividad usando un Top-counter. Los resultados se analizaron mediante una regresión no lineal y se determinó el valor de CI₅₀.

RAMHA y otros agonistas de H3 estimulan la unión de [³⁵S]GTPγS a membranas que expresan el receptor H3. En el ensayo de agonista inverso/antagonista, la capacidad de cantidades crecientes de compuesto de ensayo para inhibir la unión de [³⁵S]GTPγS aumentada por RAMHA 10⁻⁸ M se mide como una disminución en la señal de radiactividad. El valor de CI₅₀ determinado para un antagonista es la capacidad de este compuesto para inhibir el efecto de RAMHA 10⁻⁸ M el 50%. En el ensayo de agonista, la capacidad de cantidades crecientes de compuesto de ensayo se mide como un aumento en la señal de radiactividad. El valor de CE₅₀ determinado para un agonista es la capacidad de este compuesto para aumentar la señal el

50% de la señal máxima que se obtiene por RAMHA 10^{-5} M.

Preferentemente, los agonistas y antagonistas de acuerdo con la invención tienen un valor de CI_{50}/CE_{50} según se determina por uno o más de los ensayos de menos de 10 μ M, más preferentemente de menos de 1 μ M y aún más preferentemente de menos de 500 nM, tal como de menos de 100 nM.

El modelo de rata de alimentación programada en jaula abierta

La capacidad de los presentes compuestos para reducir peso se determinó usando el modelo de rata de alimentación programada en jaula abierta *in vivo*.

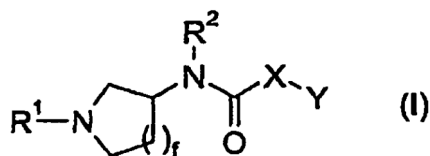
Se adquirieron ratas macho Sprague-Dawley (SD) de edad de aproximadamente mes y medio a 2 meses y un peso de aproximadamente 200-250 g en Møllegaard Breeding and Research Centre A/S (Denmark). A su llegada se dejó que se aclimatasen algunos días antes de colocarlas en jaulas de plástico abiertas individuales. Se habituaron a la presencia de alimento (pienso de rata en gránulos Altromin) en su propia jaula solamente durante 7 horas por la mañana de 07:30 a 14:30, todos los días de la semana. El agua está presente *ad limitum*. A medida que el consumo de alimentos se estabilizaba después de 7 a 9 días, los animales estaban listos para usarse.

Cada animal se usó sólo una vez para evitar efectos de transmisión entre tratamientos. Durante las sesiones de ensayo, el compuesto de ensayo se administró por vía intraperitoneal o por vía oral 30 min antes del comienzo de las sesiones. A un grupo de animales se le administró el compuesto de ensayo a diferentes dosis y a un grupo de animales de control se les administró un vehículo. Se controló la ingestión de agua y alimento a 1, 2 y 3 horas post-administración.

Cualquier efecto secundario puede descubrirse rápidamente (rodar sobre sí mismas, pelaje erizado, etc.) puesto que los animales se mantienen en jaulas de plástico transparentes para permitir un control continuo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



5 en la que

R¹ representa

- hidrógeno,
- alquilo C₁₋₈, alquenilo C₃₋₈ o alquinilo C₃₋₈,
que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,

10 ▪ cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, bicicloalquilo C₄₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o cicloalquenil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃,

que puede estar opcionalmente sustituido en cualquier posición con uno o más átomos de halógeno,

R² representa alquilo C₁₋₆,

15 f es 0, 1 ó 2,

X representa -(CH₂)_m-C(=O)-, -(CH₂)_m- o -CH=CH-, en la que m es 1, 2, 3 ó 4,

Y es

(a) arilo o heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

20 halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alcanóilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR³R⁴ y -O(C=O)NR³R⁴, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical -O-(CH₂)₁₋₃-O-,

25 en la que R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcanóilo C₁₋₆ o arilo, o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁₋₆ y aril-alcoxi C₁₋₆, en la que los restos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

30 seleccionados entre

halógeno, nitro, ciano, hidroxil, alcanóilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, trifluorometilo,

trifluorometoxi, $-NR^5R^6$ y $-O(C=O)NR^5R^6$, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$, en la que R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcanoílo C_{1-6} o arilo, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo, piperidilo o azepanilo, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

(b) cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{5-8} , que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

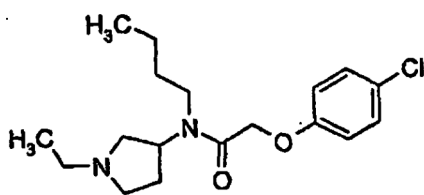
alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y halógeno,

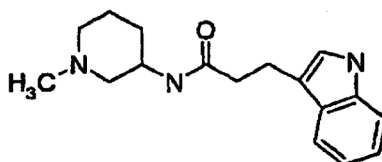
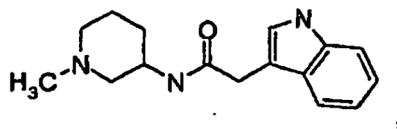
arilo y ariloxi, en la que los restos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre

halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcanoílo C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^7R^8$ y $-O(C=O)NR^7R^8$, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$,

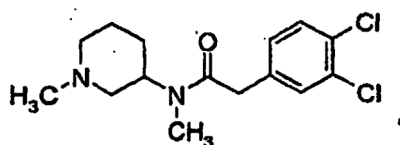
en la que R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , alcanoílo C_{1-6} o arilo, o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo, piperidilo o azepanilo, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

así como cualquier diastereómero, enantiómero o forma tautomérica del mismo, incluyendo mezclas de éstos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que el compuesto no pueda ser





o



- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que f es 1.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es alquilo C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₇, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno.
- 10 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R¹ es alquilo C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o cicloalquilo C₃₋₇.
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹ es alquilo C₁₋₈.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R¹ es 1-etilpropilo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R¹ es 2-propilo.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R¹ es cicloalquilo C₃₋₇.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R¹ es ciclobutilo o ciclopentilo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es metilo.

5 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es $-(CH_2)_2-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$ o $-CH=CH-$.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y es arilo, que puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido en la reivindicación 1.

10

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que Y es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido en la reivindicación 1.

15

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que Y es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos de

- alcoxi C_{1-6} , $-NR^3R^4$, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo, en la que R^3 y R^4 son como se han definido en la reivindicación 1,
- dos sustituyentes en posiciones adyacentes formando un radical $-O-(CH_2)_{1-3}-O-$, o
- fenilo o fenoxi, que puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido en la

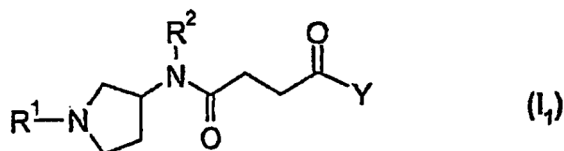
20

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que Y es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos de

- alcoxi C_{1-6} , $-NR^3R^4$, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo, en la que R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,
- dos sustituyentes en posiciones adyacentes formando un radical $-O-CH_2-O-$, o
- fenilo o fenoxi.

25

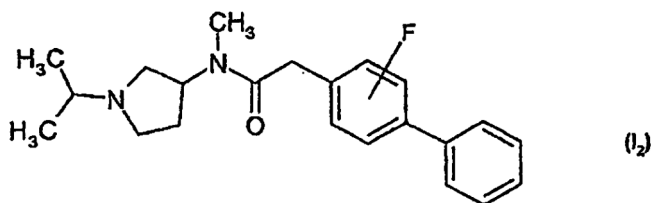
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general (I₁):



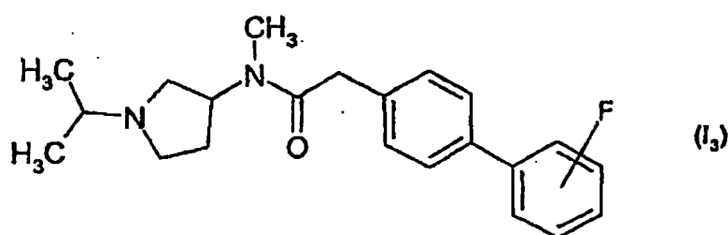
30

en la que R^1 , R^2 e Y son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general (I₂):



18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general (I₃):



5

19. Un compuesto seleccionado entre:

- 4-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metil-4-oxobutilamida,
 2-(4-dimetilaminofenil)-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida,
 10 2-bifenil-4-il-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida,
 4-(4-clorofenil)-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metil-4-oxobutiramida,
N-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metil-3-(4-trifluorometilfenil)propionamida,
 4-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-4-oxobutiramida,
 15 2-bifenil-4-il-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacetamida,
 2-bifenil-4-il-*N*-(1-ciclopentilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida,
 3-benzo[1,3]dioxol-5-il-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacrilamida,
 3-(3-clorofenil)-*N*-[1-(1-etilpropil)pirrolidin-3-il]-*N*-metilacrilamida,
 2-bifenil-4-il-*N*-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida,
 20 2-bifenil-4-il-*N*-(1-metilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida,
 2-(3-fluorobifenil-4-il)-*N*-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida,
 2-(2-fluorobifenil-4-il)-*N*-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida,
 2-(2'-fluorobifenil-4-il)-*N*-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida,
 2-(3'-fluorobifenil-4-il)-*N*-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida
 25 2-(4'-fluorobifenil-4-il)-*N*-(1-isopropilpirrolidin-3-il)-*N*-metilacetamida,

N-(1-Isopropilpirrolidin-3-il)-N-metil-3-(4-trifluorometilfenil)acrilamida

2-Bifenil-4-il-N-(1-isopropil-piperidin-3-il)-N-metil-acetamida

2-Bifenil-4-il-N-(1-ciclopropilmetil-piperidin-3-il)-N-metil-acetamida

3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(1-isopropil-piperidin-3-il)-N-metil-acrilamida

5 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(1-ciclopropilmetil-piperidin-3-il)-N-metil-acrilamida

así como cualquier diastereómero, enantiómero o forma tautomérica de los mismos, incluyendo mezclas de éstos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 20. Una combinación de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y una o más sustancias activas adicionales.

15 21. Una composición farmacéutica que comprende, como un principio activo, al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una combinación como se ha definido en la reivindicación 20 junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 21 en una forma de dosificación unitaria, que comprende de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg y especialmente de preferencia de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 20.

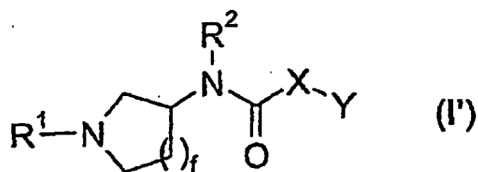
25 23. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una combinación como se ha definido en la reivindicación 20, o una composición como se ha definido en la reivindicación 21 ó 22, para su uso como un medicamento.

30 24. Un compuesto, combinación o composición de acuerdo con la reivindicación 23 para su uso en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con el receptor de histamina H3 seleccionado entre: la reducción de peso; el tratamiento de sobrepeso u obesidad; la supresión del apetito o para la inducción de la saciedad; la prevención y/o tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con sobrepeso u obesidad; la prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como bulimia y atracones de comida; el tratamiento de la TAG; el tratamiento de la diabetes tipo 2; el retraso o prevención de la progresión de la TAG a diabetes tipo 2; el retraso o prevención de la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina; el tratamiento de rinitis

35

alérgica, úlcera o anorexia; o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, narcolepsia o trastorno por déficit de atención.

25. Un compuesto de fórmula general (I'):



5

en la que

R¹ representa

- hidrógeno,
- alquilo C₁₋₈, alquenilo C₃₋₈ o alquinilo C₃₋₈,
- que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno,
- cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₃₋₇, bicicloalquilo C₄₋₈, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃ o cicloalquenil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃,
- que puede estar opcionalmente sustituido en cualquier posición con uno o más átomos de halógeno,

10

15 R² representa alquilo C₁₋₆,

f es 0, 1 ó 2,

X representa -(CH₂)_m-(Z)_n-(CH₂)_o-,

m y o son independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4,

n es 0 ó 1,

20 Z es -O-, -C(=O)-, -CH(OH)-, -C(=N-OH)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -CH=CH- o -C≡C-,

Y es

(a) arilo o heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

25

halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcanóilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR³R⁴ y -O(C=O)NR³R⁴, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical -O-(CH₂)₁₋₃-O-,

en la que R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcanóilo C₁₋₆ o arilo, o R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

30

arilo, ariloxi, aril-alquilo C₁₋₆ y aril-alcoxi C₁₋₆, en la que los restos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre

5 halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcanóilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR⁵R⁶ y -O(C=O)NR⁵R⁶, o en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical -O-(CH₂)₁₋₃-O-, en la que R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcanóilo C₁₋₆ o arilo, o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo, piperidilo o azepanilo, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

10 (b) cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquénico C₅₋₈, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre

15 • alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y halógeno,

• arilo y ariloxi, en la que los restos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre

20 halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcanóilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR⁷R⁸ y -O(C=O)NR⁷R⁸, o

en la que dos sustituyentes en posiciones adyacentes forman un radical -O-(CH₂)₁₋₃-O-,

25 en la que R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, alcanóilo C₁₋₆ o arilo, o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo azetidínico, pirrolidinilo, piperidilo o azepanilo, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros,

así como cualquier diastereómero o enantiómero del mismo, incluyendo mezclas de éstos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con el receptor de histamina H3 seleccionado entre: la 30 reducción de peso; el tratamiento del sobrepeso u obesidad; la supresión del apetito o para la inducción de la saciedad; la prevención y/o tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con el sobrepeso o la obesidad; la prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación tales como bulimia y atracones de comida; el tratamiento de la TAG; el tratamiento de la diabetes tipo 2; el retraso o prevención de la progresión de la TAG a diabetes 35 tipo 2; el retraso o prevención de la progresión de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a

diabetes tipo 2 que requiere insulina; el tratamiento de la anorexia; o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, narcolepsia o trastorno por déficit de atención.

- 5 26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 o el compuesto, combinación o composición de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la cantidad eficaz del compuesto está en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg y especialmente de preferencia de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg al día.