



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 768**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03722314 .6**
86 Fecha de presentación : **19.05.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1513842**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

54 Título: **Hexahidropirrolo(1,2-a)piracinas, octahidropirido(1,2-a)piracinas y decahidropirazino(1,2-a)acepinas sustituidas.**

30 Prioridad: **06.06.2002 DK 2002 00863**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es: **NOVO NORDISK A/S**
Novo Allé
2880 Bagsvaerd, DK

72 Inventor/es: **Pesche, Bernd y**
Hohlweg, Rolf

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 283 768 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

Hexahidropirrolo(1,2-a)piracinas, octahidropirido(1,2-a)piracinas y decahidropirazino(1,2-a)acepinas sustituidas.

5 La presente invención se refiere a nuevas hexahidropirrolo[1,2-a]piracinas, octahidropirido[1,2-a]piracinas y decahidropirazino[1,2-a]acepinas sustituidas, la utilización de estos compuestos como composiciones farmacéuticas, composiciones farmacéuticas comprendiendo los compuestos, y un procedimiento de tratamiento que utiliza estos compuestos y composiciones. Los presentes compuestos exhiben una afinidad de enlace elevada y selectiva al receptor de la histamina H3 indicando una actividad antagonística, agonística inversa o agonística con respecto al receptor de la histamina H3. Como resultado, los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados al receptor de la histamina H3.

Antecedentes de la presente invención

15 La existencia del receptor de la histamina H3 es conocida desde hace varios años y el receptor es interesante actualmente para el desarrollo de nuevos medicamentos. Recientemente, el receptor de la histamina H3 humana ha sido clonado. El receptor de la histamina H3 es un auto-receptor presináptico localizado a la vez en el sistema nervioso central y periférico, la piel y en órganos tales como los pulmones, el intestino, probablemente el bazo y el tracto gastrointestinal. Pruebas recientes sugieren que el receptor de H3 exhibe una actividad intrínseca constitutiva, *in vitro* así como *in vivo* (es decir que es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Se ha demostrado que el receptor de la histamina H3 regula la liberación de histamina e igualmente otros neurotransmisores tales como la serotonina y la acetilcolina. En consecuencia se supone que un antagonista o agonista inverso del receptor de la histamina H3 aumenta la liberación de estos neurotransmisores en el cerebro. Un agonista del receptor de la histamina H3, por el contrario, entraña una inhibición de la biosíntesis de la histamina y una inhibición de la liberación de histamina e igualmente otros neurotransmisores tales como la serotonina y la acetilcolina. Estos descubrimientos sugieren que los agonistas, los agonistas inversos y los antagonistas del receptor de la histamina H3 pueden ser mediadores importantes de la actividad neuronal. En consecuencia, el receptor de la histamina H3 es un objetivo importante para nuevas terapias.

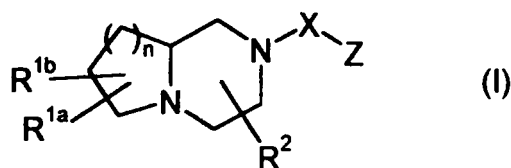
30 Varias publicaciones describen la preparación y la utilización de agonistas y antagonistas de la histamina H3. La mayoría de éstos son derivados de imidazol. Sin embargo, recientemente, ciertos ligandos desprovistos de imidazol del receptor de la histamina H3 han sido descritos (ver, por ejemplo, Linney *et al.*, *J. Med. Chem.* 2000, 43; páginas 2362 a 2370; US 6 316 475, WO 01/66534, WO 01/74810).

35 En vista del interés de la técnica en cuanto a los agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor de la histamina H3, nuevos compuestos que interactúen con el receptor de la histamina H3 podrían ser una contribución muy deseable en la técnica. La presente invención proporciona tal contribución a la técnica basándose en el descubrimiento de que una nueva clase de hexahidropirrolo[1,2-a]piracinas, octahidropirido[1,2-a]piracinas y decahidropirazino[1,2-a]acepinas sustituidas tiene una afinidad elevada y específica y eficacia en el receptor de la histamina H3. Anteriormente se han preparado compuestos que tienen una cierta similitud con los compuestos de la presente invención y se han estudiado sus propiedades biológicas, ver Decosta *et al.*, *J. Med. Chem.* 36 (16) páginas 2311 a 2320 (1993) y Bromidge *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12 (10) páginas 1357 a 1360 (2002). Sin embargo, estas referencias no describen que estos compuestos puedan tener una actividad antagonística o agonística con respecto al receptor de la histamina H3.

45 Debido a su interacción con el receptor de la histamina H3, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de una gran variedad de estados y enfermedades en los cuales una interacción con el receptor de la histamina H3 es beneficiosa. De este modo, los compuestos pueden hallar una utilización, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico, del sistema cardiovascular, del sistema pulmonar, del sistema gastrointestinal y del sistema endocrinológico.

Resumen de la presente invención

55 La presente invención se refiere a un compuesto teniendo la fórmula general (I):



65 donde

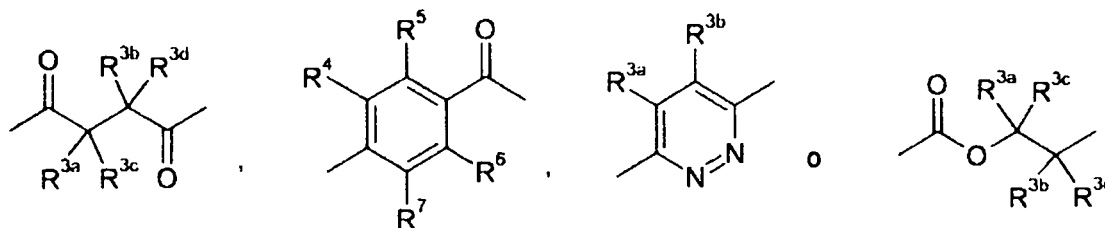
n es igual a 1, 2 ó 3;

ES 2 283 768 T3

R^{1a} y R^{1b} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} o fluoro,

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{3-8} ,

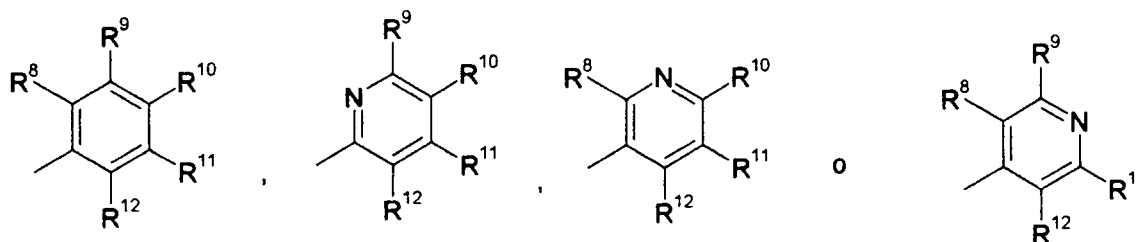
X es



R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} , o R^{3a} y R^{3b} , R^{3a} y R^{3c} o R^{3c} y R^{3d} pueden ser tomados juntos para formar un puente alqueno C_{1-6} ,

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} ,

Z es



R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son independientemente

- hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, carboxi, guanidino, o amidino,
- alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfino C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilcarbonilo C_{3-8} , cicloalqueno C_{3-8} , arilo, arilsulfonilo, arilsulfino o ariltio, cada uno pudiendo ser opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre un grupo ciano, nitro, halógeno, carboxi, guanidino, amidino, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-NR^{13}R^{14}$, $-NHC(=O)R^{15}$ o $-C(=O)NR^{13}R^{14}$,
- $-NR^{13}R^{14}$, $-NHC(=O)R^{15}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-NHC(=O)OR^{16}$ o $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, o

R^8 y R^9 , R^9 y R^{10} , R^{10} y R^{11} , o R^{11} y R^{12} pueden ser tomados juntos para formar un puente seleccionado entre alqueno C_{1-6} , $-O-(CH_2)_o-O-$ y $-O-(CH_2)_o-$,

o es iguala 1, 2, 3, 4 ó 5;

R^{13} , R^{14} y R^{15} son independientemente hidrógeno o

arilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{3-8} ,

cada uno pudiendo ser opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre un grupo ciano, nitro y halógeno,

R^{16} es

un arilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{3-8} ,

cada uno pudiendo ser opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre un grupo ciano, nitro y halógeno,

así como cualquier forma diastereomera o enantiomera o tautomérica de éstos incluyendo sus mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

Definiciones

En las fórmulas estructurales dadas aquí y a lo largo de la presente descripción, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término “halógeno” designa F, Cl, Br o I.

El término “alquilo C₁₋₆” como se utiliza aquí representa un grupo hidrocarburo saturado, ramificado o rectilíneo teniendo de 1 a 6 átomos de carbono. Normalmente, los grupos alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y análogos.

El término “alqueno C₂₋₆” tal como se utiliza aquí representa un grupo hidrocarburo ramificado o rectilíneo teniendo de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Los grupos alqueno C₂₋₆ típicos incluyen, pero sin limitarse a etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1,3-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo; 1-hexenilo, 2-hexenilo, 1-etilprop-2-enilo; 1,1-(dimetil)prop-2-enilo; 1-etilbut-3-enilo; 1,1-(dimetil)but-2-enilo, y análogos.

El término “alquino C₂₋₆” tal como se utiliza aquí representa un grupo hidrocarburo ramificado o rectilíneo teniendo de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace. Normalmente, los grupos alquino C₂₋₆ incluyen, pero sin limitarse a vinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, isopropinilo, 1,3-butadinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 1-etilprop-2-inilo, 1,1-(dimetil)prop-2-inilo, 1-etilbut-3-inilo, 1,1-(dimetil)but-2-inilo, y análogos.

El término “alcoxi C₁₋₆” tal como se utiliza aquí designa el radical O-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo C₁₋₆ es como se define arriba. Ejemplos representativos son el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi y análogos.

El término “alquiltio C₁₋₆” tal como se utiliza aquí designa el radical -S- alquilo C₁₋₆, adonde el alquilo C₁₋₆ representa los grupos hidrocarburo saturados, ramificados o rectilíneos teniendo 1 a 6 átomos de carbono como se define arriba. Ejemplos representativos son el metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, hexiltio, y análogos.

El término “alquilsulfonilo C₁₋₆” tal como se utiliza aquí designa el radical -S(=O)₂-alquilo C₁₋₆, donde el alquilo C₁₋₆ representa los grupos hidrocarburo saturados, ramificados o rectilíneos teniendo de 1 a 6 átomos de carbono como se define arriba. Ejemplos representativos son el metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, y análogos.

El término “alquilsulfonilo C₁₋₆” tal como se utiliza aquí designa el radical -S(=O)alquilo C₁₋₆, adonde el alquilo C₁₋₆ representa los grupos hidrocarburo saturados, ramificados o rectilíneos teniendo de 1 a 6 átomos de carbono como se define arriba. Ejemplos representativos son el metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, y análogos.

El término “cicloalquilo C₃₋₈” tal como se utiliza aquí representa un grupo monocíclico, carbocíclico teniendo de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos representativos son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y análogos.

El término “cicloalqueno C₃₋₈” tal como se utiliza aquí representa un grupo monocíclico, carbocíclico, no aromático teniendo de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Ejemplos representativos son el ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y análogos.

El término “arilo” tal como se utiliza aquí está destinado a incluir los sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos tales como fenilo, bifenililo, naftilo, antraceno, fenantraceno, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno y análogos. El arilo está igualmente destinado a incluir los derivados parcialmente hidrogenado de los sistemas carbocíclicos enumerados arriba. Ejemplos no limitativos de tales derivados parcialmente hidrogenados son el 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo y análogos.

Algunos de los términos definidos arriba pueden aparecer más de una vez en la fórmulas estructurales, y ante tal aparición cada término debe ser definido independientemente del otro.

El término “opcionalmente sustituido” tal como se utiliza aquí significa que los grupos en cuestión no son sustituidos o son sustituidos por uno o varios de los sustituyentes específicos. Cuando los grupos en cuestión son sustituidos por más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes.

El término “tratamiento” tal como se utiliza aquí significa la atención médica y la cura de un paciente con objeto de combatir una enfermedad, un trastorno o un estado. El término está destinado a incluir el retraso de la progresión de la enfermedad, trastorno o estado, el alivio o mitigación de síntomas y de complicaciones, y/o la cura y la eliminación de la enfermedad, del trastorno o del estado. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Descripción de la presente invención

En un modo de realización de la presente invención, n es igual a 1.

5 En otro modo de realización, n es igual a 2.

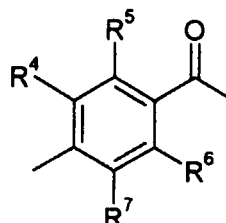
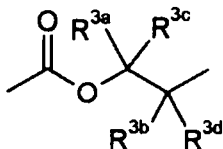
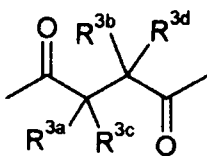
En otro modo más de realización, R^{1a} y R^{1b} son hidrógeno.

En otro modo de realización más, R² es hidrógeno.

10

En un modo de realización complementario, X es

15



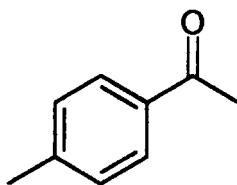
20

donde R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se define para la fórmula (I).

25

En otro modo de realización más X es -C(=O)-CH₂-CH₂-C(=O)-, -C(=O)-O-CH₂-CH₂- o

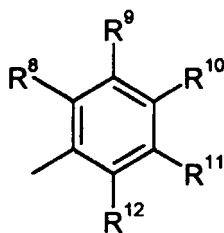
30



35

En otro modo de realización más, Z es

40



45

50

donde R⁸ a R¹² son como se define para la fórmula (I).

En un modo de realización de ésta, R⁸ a R¹² son independientemente

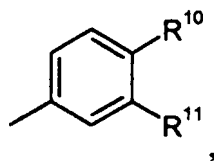
55

- hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, carboxi, guanidino, o amidino,
- alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, arilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo o ariltio, cada uno pudiendo ser opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre un grupo ciano, nitro, halógeno, carboxi, guanidino, amidino, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR¹³R¹⁴; -NHC(=O)R¹⁵ o -C(=O)NR¹³R¹⁴; y en el cual el arilo es seleccionado entre fenilo, bifenililo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluoreno, indenilo, pentaleno, azuleno; 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, o 1,4-dihidronaftilo,
- -NR¹³R¹⁴; -NHC(=O)R¹⁵; -C(=O)NR¹³R¹⁴; -NHC(=O)OR¹⁶ o -C(=O)NR¹³R¹⁴, o

65

R⁴ y R⁹, R⁹ y R¹⁰, R¹⁰ y R¹¹, o R¹¹ y R¹² pueden ser tomados juntos para formar un puente seleccionado entre alqueno C₁₋₆, -O-(CH₂)_o-O- y -O-(CH₂)_o-.

En otro modo más de realización Z es



donde R^{10} y R^{11} son como se ha definido para la fórmula (I).

15 En un modo de realización de ésta, R^{10} y R^{11} son independientemente hidrógeno, alcoxi C_{1-6} , halógeno o trifluorometilo.

En otro modo de realización de ésta, al menos uno entre R^{10} y R^{11} es diferente del hidrógeno.

20 Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se desea que cualquier énantiómero, tales como énantiómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de éstos esté incluido en el ámbito de la presente invención.

25 Además, cuando se presenta un doble enlace o un sistema de anillo total o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con una capacidad de rotación limitada en la molécula, se pueden formar diastereómeros. Se desea que cualquier diastereómero, tales como diastereómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de éstos, estén incluidos en el ámbito de la presente invención.

30 Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir bajo diferentes formas tautoméricas y se desea que cualquier forma tautomérica, que los compuestos son capaces de formar, esté incluida en el ámbito de la presente invención.

35 La presente invención engloba igualmente sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Estas sales incluyen sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales amónicas y amónicas alquiladas. Las sales de adición ácidas incluyen sales de ácidos orgánicos así como ácidos inorgánicos. Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos apropiados incluyen los ácidos clorhídrico, hidrobromico, hidroyódico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y análogos. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos apropiados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maléico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamóico, bismetileno salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzóico, glutámico, benzenosulfónico, p-toluenosulfónico y análogos. Otros ejemplos de sales de adición de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables indicadas en el documento J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, que se incorpora aquí como referencia. Ejemplos de sales metálicas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, magnesio y análogos. Ejemplos de sales amónicas y amónicas alquiladas incluyen sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, detilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y análogos.

45 Asimismo se han considerado como sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables los hidratos, que los presentes compuestos son capaces de formar.

50 Las sales de adición ácidas pueden ser obtenidas en forma de productos directos de la síntesis de compuestos. Como alternativa, la base libre puede ser disuelta en un solvente apropiado conteniendo el ácido apropiado, y la sal aislada por evaporación del solvente o por separación de otro modo de la sal y del solvente.

55 Los compuestos de la presente invención pueden formar los productos de solvatación con solventes de bajo peso molecular estándares utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia. Estos productos de solvatación se consideran igualmente previstos en el ámbito de la presente invención.

60 Los compuestos reivindicados pueden igualmente ser utilizados en forma de profármacos los cuales, en el momento de la administración, sufren una conversión química a través de procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicas activas. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los presentes compuestos, que pueden ser fácilmente convertidos *in vivo* en el compuesto requerido teniendo la fórmula (I). Los procedimientos tradicionales para la selección y la preparación de derivados de profármacos adaptados están descritos, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

65 Los compuestos de la presente invención interactúan con el receptor de la histamina H3 y son en consecuencia útiles para el tratamiento de una gran variedad de estados y de enfermedades en los cuales las interacciones con el receptor de la histamina H3 son beneficiosas.

ES 2 283 768 T3

En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto teniendo la fórmula general (I) así como cualquier forma diastereómera o enantiómera o tautomérica de éste incluyendo sus mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para una utilización como composición farmacéutica.

5 La invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas que comportan, como ingrediente activo, al menos un compuesto teniendo la fórmula (I) o cualquier forma diastereómera o enantiómera o tautomérica de éste incluyendo sus mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de éste junto con uno o varios soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

10 Además, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto teniendo la fórmula general (I) así como cualquier forma diastereómera o enantiómera o tautomérica de éste incluyendo sus mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos y enfermedades asociadas al receptor de la histamina H3.

15 El presente caso se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados al receptor de la histamina H3, cuyo método comprende la administración a un sujeto teniendo necesidad de éste de una cantidad eficaz de un compuesto teniendo la fórmula (I) o cualquier forma diastereómera o enantiómera o tautomérica de éste incluyendo sus mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de éste o una composición farmacéutica que comporte éste.

20 En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos teniendo una actividad antagonista o una actividad agonista inversa con respecto al receptor de la histamina H3 que pueden en consecuencia ser útiles para el tratamiento de una gran variedad de estados y de trastornos en los cuales un bloqueo del receptor de la histamina H3 es beneficioso.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos teniendo una actividad agonista con respecto al receptor de la histamina H3 y que pueden en consecuencia ser útiles para el tratamiento de una gran variedad de condiciones y trastornos en los cuales la activación del receptor de la histamina H3 es beneficioso.

30 En un modo preferido de realización de la presente invención, los presentes compuestos son utilizados para la preparación de una composición farmacéutica para la reducción de peso.

En un modo preferido de realización de la presente invención, los presentes compuestos son utilizados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de sobrepeso y obesidad.

35 En otro modo preferido de realización de la presente invención, los presentes compuestos son utilizados para la preparación de una composición farmacéutica para la supresión del apetito o la inducción de saciedad.

40 En otro modo preferido de realización de la presente invención, los presentes compuestos son utilizados para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de trastornos y enfermedades asociadas al sobrepeso y la obesidad tales como la aterosclerosis, hipertensión, intolerancia a la glucosa (IGT), diabetes, especialmente diabetes de tipo 2 ((NIDDM) (diabetes mellitus no insulino dependiente)), dislipidemia, enfermedad coronaria, enfermedad vesicular, osteoartritis y diversos tipos de cáncer tales como cáncer de endometrio, mama, próstata y colon.

45 En aún otro modo más preferido de realización de la presente invención, los presentes compuestos son utilizados para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de trastornos de la alimentación tales como la bulimia y la hiperfagia bulímica.

50 En otro modo preferido de realización de la presente invención, los presentes compuestos son utilizados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la IGT.

55 En otro modo preferido de realización de la presente invención, los presentes compuestos son utilizados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Este tratamiento incluye entre otros el tratamiento con objeto de retrasar o de prevenir la progresión de la IGT en la diabetes de tipo 2 así como de retrasar o prevenir la progresión de una diabetes de tipo 2 no insulino dependiente en una diabetes de tipo 2 insulino dependiente.

60 Los compuestos de la presente invención pueden igualmente ser utilizados para el tratamiento de trastornos de las vías aéreas tales como el asma, anti diarréicos y para la modulación de la secreción de ácido gástrico.

Además, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades asociadas a la regulación del sueño e insomnio y para el tratamiento de la narcolepsia y del trastorno de déficit de atención.

65 Además, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizado como estimulantes del SNC o como sedantes.

Los presentes compuestos pueden igualmente ser utilizados para el tratamiento de estados asociados a la epilepsia. Además, los presentes compuestos pueden ser utilizados para el tratamiento de la cinetosis y del vértigo. Además, pue-

ES 2 283 768 T3

den ser útiles como reguladores de la secreción hipotalamo-hipofisaria, antidepresores, moduladores de la circulación cerebral, y para el tratamiento del síndrome del colon irritable.

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden además ser útiles para el tratamiento de la migraña, ver McLeod *et al.*, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 287 (1998), páginas 43 a 50, y para el tratamiento del infarto del miocardio, ver Mackins *et al.*, *Expert Opinion on Investigational Drugs* (2000), páginas 2537 a 2542.

En otro aspecto de la presente invención, el tratamiento de un paciente con ayuda de los presentes compuestos es combinado con dieta y/o ejercicio.

En otro aspecto de la presente invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con una o varias otras sustancias activas en cualquier proporción(es) adecuada(s). Estos otros agentes activos pueden ser seleccionados entre agentes antiobesidad, antidiabéticos, antidislipídemicos, agentes antihipertensores, agentes para el tratamiento de complicaciones derivadas de la diabetes o asociadas a ella y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos derivados de la obesidad o asociados a ella.

De este modo, en otro aspecto de la presente invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con uno o varios agentes antiobesidad o agentes de regulación del apetito.

Estos agentes pueden ser seleccionados del grupo constituido por agonistas de CART (producto de transcripción 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 de liberación de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de enlace al factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas adrenérgicos de B3 tales como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ40140, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona de concentración de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de reabsorción de serotonina tales como fluoxetina, seroxat o citalopram, inhibidores de reabsorción de noradrenalina y serotonina, compuestos de serotonina y noradrenergicos mezclados, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, factores de crecimiento tales como prolactina o lactógeno placentario, compuestos de liberación de hormona de crecimiento, agonistas de TRH (hormona de liberación de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína de desacoplamiento 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptor activado por proliferador de peroxisoma), moduladores de RXR (receptor de retinoide X), agonistas de TR B, inhibidores de AGRP (proteína relacionada al Agouti), antagonistas opioides (tales como naltrexona), exendina-4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar.

En un modo de realización de la presente invención, el agente anti-obesidad es leptina.

En otro modo de realización de la presente invención, el agente anti-obesidad es dexamfetamina o anfetamina.

En otro modo de realización, el agente antiobesidad es fenfluramina o dexfenfluramina.

En otro modo de realización, el agente antiobesidad es sibutramina.

En otro modo de realización, el agente antiobesidad es orlistat.

En otro modo de realización, el agente anti-obesidad es mazindol o fentermina.

En aún otro modo de realización, el agente antiobesidad es fendimetracina, dietilpropion, fluoxetina, bupropion, topiramato o ecopipam.

En aún otro modo de realización, el agente antiobesidad es una hormona de crecimiento, un factor de crecimiento como prolactina o lactógeno placentario, o un compuesto de liberación de hormona de crecimiento.

En aún otro aspecto, los presentes compuestos son administrados en combinación con uno o varios agentes anti-diabéticos.

Los agentes antidiabéticos de interés incluyen la insulina, análogos y derivados de insulina tales como aquellos descritos en los documentos EP 0 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana N^{B29}-tetradecanoil des (B30), EP 0 214 826 y EP 0 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana Asp^{B28}, US 5 504 188 (Eli Lilly), por ejemplo insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, EP 0 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus[®], los cuales se incorporan aquí como referencia, derivados de GLP-1 tales como aquellos descritos en WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), que se incorpora aquí como referencia, así como agentes hypoglicémicos oralmente activos.

ES 2 283 768 T3

Los agentes hipoglicémicos oralmente activos comprenden preferiblemente imidazolinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinedionas, tiazolidinedionas, sensibilizadores de insulina, inhibidores de α -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo agentes de apertura del canal de potasio tales como aquellos descritos en WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) que se incorporan aquí como referencia, o mitiglinida, o un bloqueador del canal de potasio, como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagon tales como aquellos descritos en WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que se incorporan aquí como referencia, agonistas de GLP-1 tales como aquellos descritos en WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que se incorporan aquí como referencia, inhibidores de DPP-IV (dipeptidilpeptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (proteína tirosinafosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en el estímulo de la gluconeogénesis y/o glicogenólisis, moduladores de absorción de glucosa, inhibidores de GSK-3 (glicógeno sintasa quinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo lipídico tales como los agentes antilipidérmicos, compuestos que reducen la absorción de alimentos, agonistas de PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisoma) y RXR (receptor del retinoide X), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

En un modo de realización de la presente invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, como insulina humana N^{B29}-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp^{B28}, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, Lantus®, o una preparación mixta que comporte uno o varios de éstos.

En otro modo de realización de la presente invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, glibenclamida, glipicida, glibepirida, gliclacida o gliburida.

En otro modo de realización de la presente invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con biguanida, por ejemplo metformina.

En aún otro modo de realización de la presente invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con meglitinida, por ejemplo repaglinida o nateglinida.

En aún otro modo de realización de la presente invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con un insulinosensibilizante de tiazolidinediona por ejemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174 o los compuestos descritos en WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), que se incorporan aquí como referencia.

En aún otro modo de realización de la presente invención, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con un medicamento insulinosensibilizante 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 descritos en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63 92, 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 aquí como referencia.

En otro modo de realización de la presente invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa por ejemplo voglibosa, emiglitalo, miglitol o acarbosa.

En otro modo de realización de la presente invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo tolbutamida, glibendamida, glipicida, gliclacida, BTS-67582 o repaglinida.

En aún otro modo de realización de la presente invención, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con nateglinida.

En aún otro modo de realización, los presentes compuestos son administrados en combinación con un agente antihiperlipidémico o agente antilipidémico, por ejemplo colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrothioxina.

En aún otro modo de realización de la presente invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con un agente antilipidémico, por ejemplo colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrothioxina.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con más de uno de los compuestos mencionados arriba, 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; etcétera.

Además, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con uno o varios agentes antihipertensores. Ejemplos de agentes antihipertensores son los bloqueadores β tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima de conversión de angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueadores del canal de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamil, y bloqueadores α tales como doxazosina, urapidil, prazosina y terazosina. Se puede hacer una referencia complementaria a Remington: The Science and Practice of Pharmacy; 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA; 1995.

Debe entenderse que toda combinación apropiada de los compuestos según la presente invención con una dieta y/o ejercicio, uno o varios de los compuestos mencionados arriba y opcionalmente una o varias otras sustancias activas es considerada incluida en el ámbito de la presente invención.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en combinación con soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden ser formuladas con soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualquier adyuvante o excipiente conocido en las técnicas tradicionales tales como aquellas descritas en Remington: The Science et Practice of Pharmacy; 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA; 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser formuladas de manera específica para la administración por cualquier vía apropiada tal como por vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo la vía oral la preferida. Se apreciará que la vía preferida estará en función del estado general y de la edad del sujeto a tratar, de la naturaleza del estado a tratar y del ingrediente activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas para una administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, tabletas, gráneas, píldoras, comprimidos, polvos y gránulos. Cuando resulte apropiado, éstas pueden ser preparadas con ayuda de revestimientos tales como revestimientos entéricos o pueden ser formuladas de manera que proporcionen una liberación controlada del ingrediente activo tal como una liberación sostenida o prolongada conforme a los métodos bien conocidos en la técnica.

Las formas de dosificación líquidas para una administración oral incluyen las soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para una administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas estériles así como polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su utilización. Las formulaciones inyectables por depósito son igualmente consideradas como incluidas en el ámbito de la presente invención.

Otras formas de administraciones apropiadas incluyen supositorios, aerosoles, pomadas, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos, implantes etcétera.

Una dosificación oral típica está en el margen de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrado en una o varias dosificaciones tales como 1 a 3 dosificaciones. La dosificación exacta estará en función de la frecuencia y del modo de administración, del sexo, de la edad, del peso y del estado general del sujeto tratado, de la naturaleza y de la severidad del estado tratado y cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para el experto en la materia.

Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente bajo una forma de dosificación unitaria por los métodos conocidos por el experto en la materia. Una forma de dosificación unitaria típica para una administración oral, una o varias veces al día como 1 a 3 veces por día, puede contener de 0,05 a aproximadamente 1 000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para las vías parenterales, tales como una administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similar, normalmente las dosis se encuentran en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis utilizada para la administración oral.

Los compuestos de la presente invención son generalmente utilizados como sustancia libre o como sal farmacéuticamente aceptable de ésta. Un ejemplo es una sal de adición ácida de un compuesto teniendo la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto teniendo la fórmula (I) contiene una base libre, tales sales son preparadas clásicamente tratando una solución o suspensión de una base libre teniendo la fórmula (I) con ayuda de un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ejemplos representativos están mencionados arriba. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto teniendo un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adaptado como un ión de sodio o amonio.

ES 2 283 768 T3

Para la administración parenteral se pueden utilizar las soluciones de los nuevos compuestos teniendo la fórmula (I) en una solución acuosa estéril, propilenglicol o aceite de sésamo o de cacahuete acuoso. Estas soluciones acuosas implican ser tamponadas de manera apropiada si fuera necesario y haciendo el diluyente líquido en primer lugar isotónico con ayuda de una solución salina o glucosa suficiente. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para una administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles utilizados se encuentran todos fácilmente disponibles a través de técnicas estándares conocidas por los expertos en la materia.

Los soportes farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, una solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos. Los ejemplos de soportes sólidos son lactosa, sulfato de calcio natural, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres alquílicos inferiores de celulosa. Ejemplos de soportes líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno o agua. De manera similar, el soporte o diluyente puede incluir cualquier materia de liberación prolongada conocida en el ámbito, tal como gliceril monoestearato o gliceril distearato, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los nuevos compuestos teniendo la fórmula (I) y los soportes farmacéuticamente aceptables son entonces fácilmente administrados según una variedad de formas de dosificación adaptadas a las vías de administración descritas. Los formulaciones pueden ser presentadas convenientemente bajo una forma de dosificación unitaria por métodos conocidos en el ámbito de la farmacia.

Las formulaciones de la presente invención adaptadas a una administración oral pueden ser presentadas en forma de unidades diferenciadas tales como cápsulas o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo y pudiendo incluir un excipiente adecuado. Estas formulaciones pueden tener la forma de un polvo o de gránulos, como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de una emulsión aceite en agua o agua en aceite.

Si se utiliza un soporte sólido para una administración oral, la preparación puede ser puesta en tableta, colocada en una cápsula de gelatina dura bajo una forma pulverulenta o de gránulo o puede estar bajo la forma de un comprimido o de una pastilla. La cantidad de soporte sólido variará ampliamente pero estará habitualmente en de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se utiliza un soporte líquido, la preparación puede estar bajo la forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda o un líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Una tableta típica, que puede ser preparada a través de técnicas de formación de tabletas tradicionales, puede contener:

Núcleo:

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

Revestimiento:

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

* Polacrilina potásica NF, desintegrante para tableta, Rohm y Haas.

** Monoglicérido acilado utilizado como plastificante para un revestimiento de película.

Si se desea, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener el compuesto teniendo la fórmula (I) en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas tales como aquellas descritas arriba.

Ejemplos

HPLC (Método A)

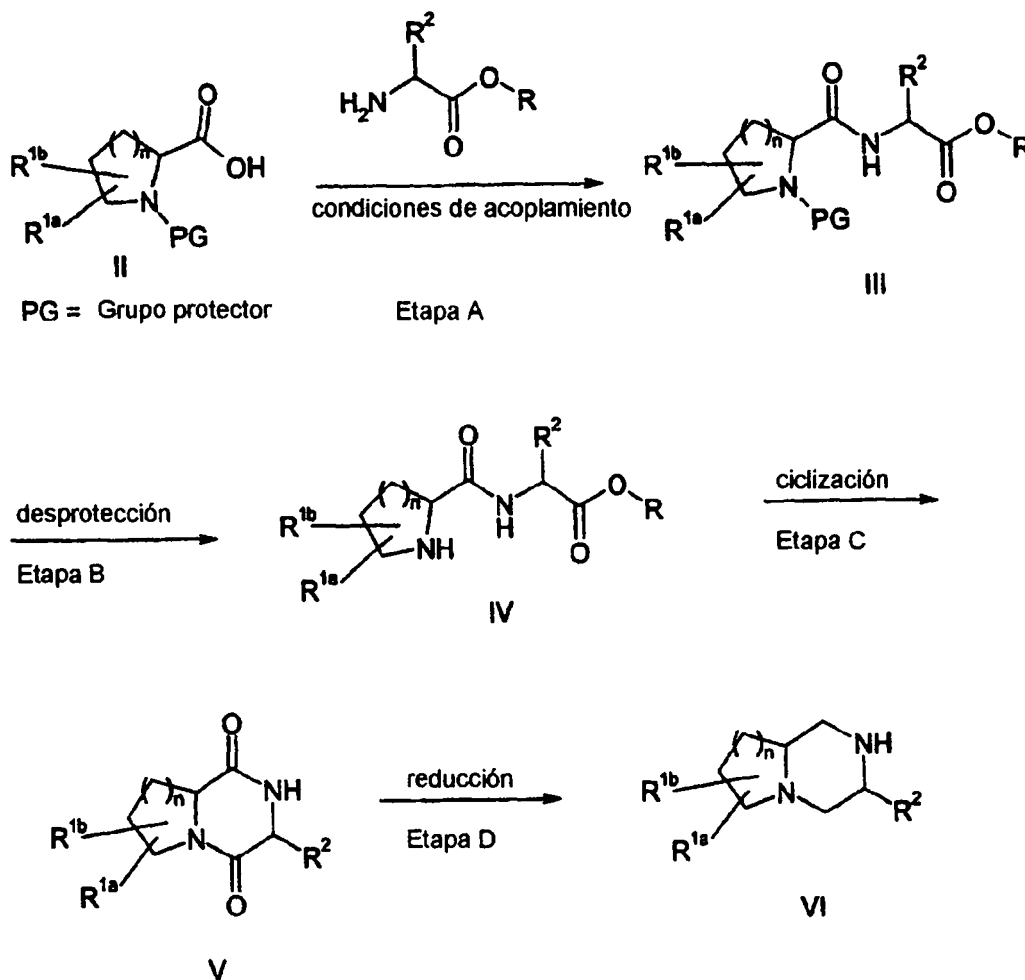
5 El análisis en fase inversa fue efectuado utilizando las detecciones UV a 214 y 254 nm sobre una columna de sílice C-18 de 4,6 mm x 150 mm 218TP54, que fue eluida a 1 ml/min a 42°C. La columna fue equilibrada con ayuda de acetonitrilo al 5%, agua al 85% y 10% de una solución de ácido trifluoroacético al 0,5% en agua y eluida por un gradiente lineal pasando del acetonitrilo al 5%, agua al 85% y 10% de una solución de ácido trifluoroacético al 0,5% al acetonitrilo al 90% y 10% de una solución de ácido trifluoroacético al 0,5% en 15 min.

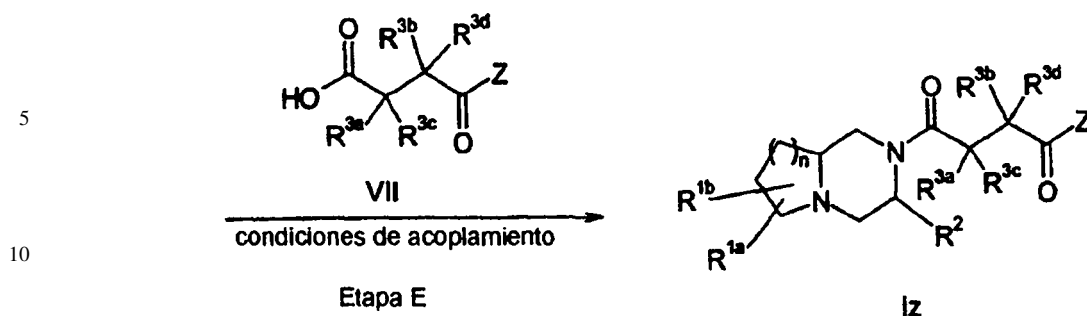
HPLC (Método B)

15 El análisis en fase inversa fue efectuado utilizando un sistema Alliance Waters 2695 provisto de un detector de doble banda Waters 2487. Se recogieron las detecciones UV utilizando una columna Symmetry C18, de 3,5 µm, 3,0 mm x 100 mm. La columna fue eluida con un gradiente lineal de acetonitrilo 5-90%, agua 90-0%, y ácido trifluoroacético 5% (1,0%) en agua durante 8 min con un caudal de 1,0 ml/min.

Procedimiento General (A)

20 Un compuesto teniendo la fórmula (Iz) según la invención puede ser preparado según el procedimiento general (A) tal y como se ilustra abajo:





15 donde R^{1a} , R^{1b} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^2 , n , y Z son como se ha definido para la fórmula (I).

Etapa A

20 Un componente amino teniendo la fórmula (II), que está protegido en el grupo amino con un grupo protector (PG) adecuado conocido por el experto en la materia y descrito en la literatura (por ejemplo Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W., Wuts, P.G.M.; 2ª edición, John Wiley & Sons, New York) es hecho reaccionar con un éster de aminoácido o una sal apropiada de éste bajo condiciones de acoplamiento de amida conocidas por el experto en la materia, por ejemplo en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado como una carbodiimida apropiada sola o una carbodiimida apropiada en combinación con un agente auxiliar adecuado como 1-hidroxibenzotriazol; 1-hidrox-

25 7-azabenzotriazol, o 3-hidroxi-3H-dihidro-benzo[d][1,2,3]triacin-4-ona, opcionalmente en presencia de una base tal como diisopropiletilamina o trietilamina para dar una amida teniendo la fórmula (III), donde R es el residuo de un alcohol o fenol arbitrario.

Etapa B

30 El grupo protector de la amina es eliminado por un procedimiento conocido en la literatura (por ejemplo Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W., Wuts, P.G.M.; 2ª edición, John Wiley & Sons, New York) para dar la amina teniendo la fórmula (IV).

Etapa C

35 Se puede efectuar la ciclización que produce un compuesto teniendo la fórmula (V) en presencia de una base tal como una trietilamina o diisopropilamina a una temperatura adecuada.

Etapa D

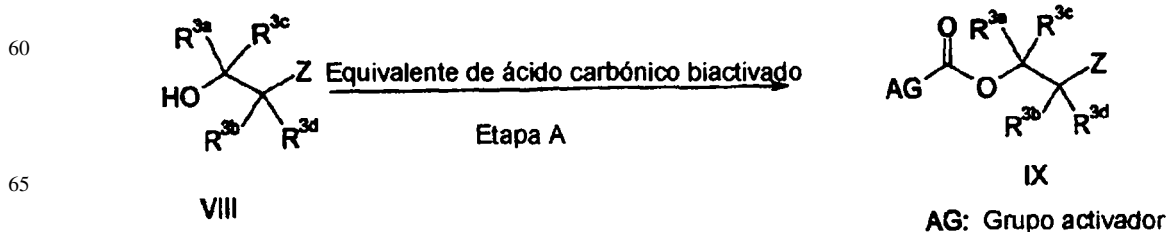
40 Una reducción con ayuda de un agente de reducción adecuado, como un hidruro de aluminio y de litio tiene como resultado la formación de un compuesto bicíclico teniendo la fórmula (VI).

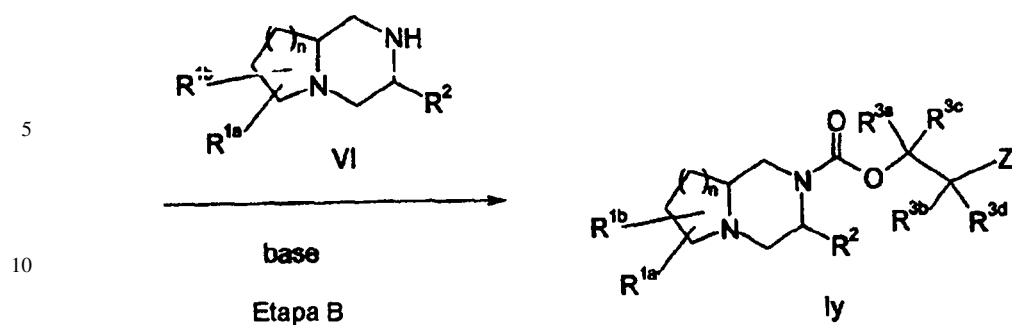
Etapa E

45 Un acoplamiento con un ácido adecuado (VII) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado conocido por el experto en la materia como, por ejemplo, una carbodiimida adecuada sola o en combinación con un agente auxiliar adecuado tal como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidrox-7-azabenzotriazol, o 3-hidroxi-3H-dihidrobenzo[d][1,2,3]triacin-4-ona, opcionalmente en presencia de una base tal como una diisopropiletilamina o trietilamina provee un compuesto teniendo la fórmula (Iz).

Procedimiento General (B)

55 Un compuesto teniendo la fórmula (Iy) según la presente invención puede ser preparado según el procedimiento general (B) tal y como se ilustra abajo





donde R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , n y Z son como se ha definido para la fórmula (I).

Etapa A

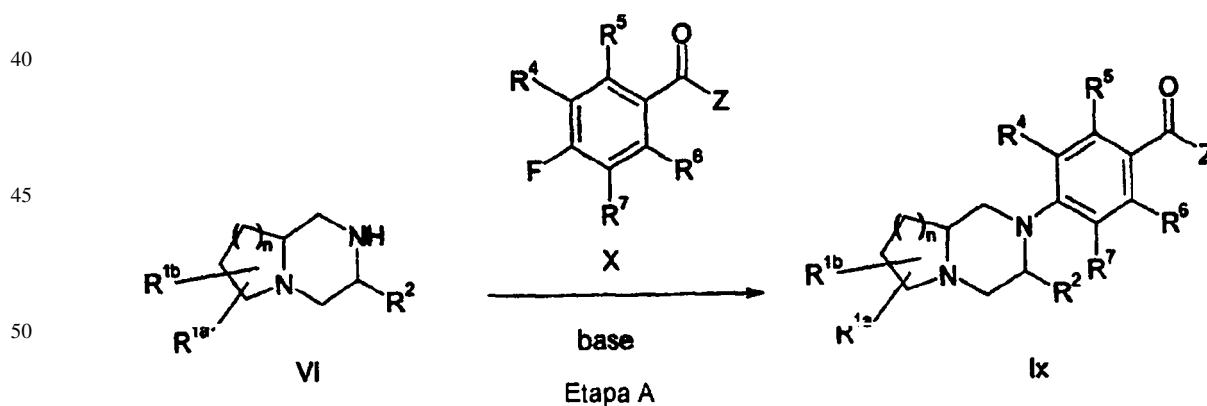
20 Un alcohol teniendo la fórmula general (VIII) es hecho reaccionar con un equivalente de ácido carbónico biactivado conocido por el experto en la materia, por ejemplo 4-nitrofenil clorofornato, carbonildiimidazol o trifosgeno, para dar un equivalente de éster de carbono activado (IX).

Etapa B

25 El compuesto teniendo la fórmula (IX) es hecho reaccionar con la amina (VI) a una temperatura adecuada en presencia de una base tal como diisopropiletilamina o trietilamina para generar un compuesto teniendo la fórmula (Iy).

Procedimiento General (C)

35 Un compuesto teniendo la fórmula (Ix) puede ser preparado según el procedimiento general (C) tal y como se ilustra abajo



donde R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , n y Z son como se ha definido para la fórmula (I).

Etapa A

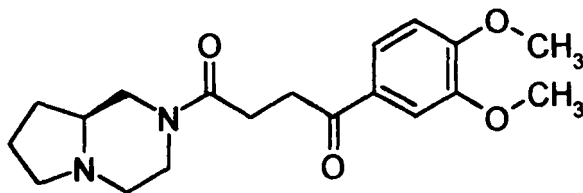
60 El compuesto teniendo la fórmula (VI) es hecho reaccionar con un fluoruro teniendo la fórmula (X) en presencia de una base adecuada tal como una trietilamina, diisopropiletilamina, o terc-butiltetrametilguanidina en un solvente adecuado como dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, *N*-metilpirrolidina, tetrahydrofurano o diclorometano a una temperatura adecuada para proveer el compuesto teniendo la fórmula (Ix).

ES 2 283 768 T3

Ejemplo 1

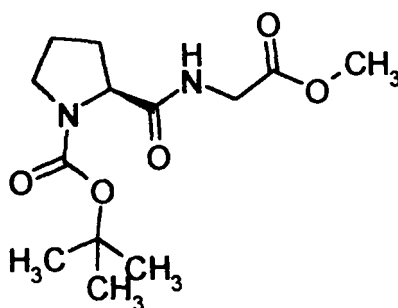
(Procedimiento general (A))

5 *1-(3,4-Dimetoxifenil)-4-((S)-hexahidropirrolol[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona*



Etapa A

15 *Éster terc-butílico del ácido (S)-2-(((metoxicarbonil)metil)carbamoil)pirrolidino-1-carboxílico*



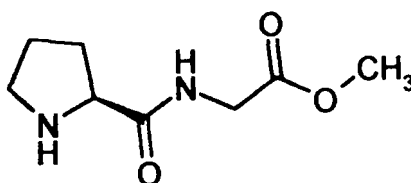
20
25
30
35 A 0°C, se añadió hidrocloreto de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcabodiimida (8,82 g, 40 mmol) a una solución de 1-hidroxibenzotriazol (6,21 g, 46 mmol) y una prolina protegida por BOC (10,0 g, 46 mmol) en una mezcla de *N,N*-dimetilformamida (60 ml) y diclorometano (60 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 30 min a 0°C. Posteriormente se añadieron hidrocloreto de éster metílico de glicina (5,77 g, 46 mmol) y etildiisopropilamina (24 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas, mientras era calentada hasta la temperatura ambiente. Se diluyó con ayuda de etilacetato (300 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10% de sulfato de hidrógeno y sodio (300 ml). Se extrajo la fase acuosa con etilacetato (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio (200 ml) y secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue retirado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash sobre sílice (200 g), utilizando etilacetato como eluyente, para dar 10,25 g de éster terc-butílico del ácido (S)-2-(((metoxicarbonil)metil)carbamoil)pirrolidino-1-carboxílico.

40
45 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,50 (s, 9 H); 1,80-2,40 (m, 4 H); 3,20-3,60 (m, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 3,90-4,45 (m, 3 H); 6,55 (br, 1 H).

Etapa B

50 *Sal ácida trifluoroacética de éster metílico del ácido [(((S)-pirrolidino-2-carbonil)amino)acético*

55 TFA



60
65 Se añadió ácido trifluoroacético (50 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-2-(((metoxicarbonil)metil)carbamoil)pirrolidino-1-carboxílico (10,25 g, 36 mmol) en diclorometano (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,25 hora. Se retiró el solvente al vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano (50 ml). Se retiró el solvente al

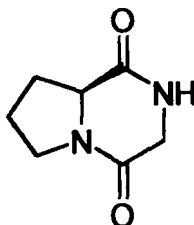
ES 2 283 768 T3

vacío. Este último procedimiento fue repetido una vez, para dar 15,4 g de la sal de ácido trifluoroacético cruda del éster metílico del ácido [((*S*)-pirrolidino-2-carbonil)amino]acético, que fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,05 (m, 3 H); 2,50 (m, 1 H); 3,50 (m, 2 H); 3,75 (s, 3 H); 4,05 (ABX, 2 H); 4,75 (m, 1 H); 7,80 (t, 1 H); 10,60 (br, 2 H).

Etapa C

(S)-Hexahidropirrol[1,2-*a*]piracino-1,4-diona

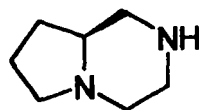


Se añadió una trietilamina (75 ml, 540 mmol) a una solución de sal ácida trifluoroacética cruda de éster metílico del ácido [((*S*)-pirrolidino-2-carbonil)-amino]acético (15,4 g), que fue aislado en la etapa anterior, en metanol (300 ml). La mezcla de reacción fue calentada por reflujo durante 16 horas. Se enfrió a temperatura ambiente. El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue suspendido en 2-propanol (150 ml). La precipitación fue aislada y secada al vacío para dar 4,38 g de (*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]piracino-1,4-diona.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1,85 (m, 3 H); 2,15 (m, 1 H); 3,35 (m, 2 H); 3,55 (dd, 1 H); 4,00 (d, 1 H); 4,15 (m, 1 H); 8,05 (br, 1 H).

Etapa D

Sal de dihidrocloruro de (*S*)-octahidro-pirrol[1,2-*a*]piracina



Se añadió (*S*)-hexahidropirrol[1,2-*a*]piracino-1,4-diona (3,08 g, 20 mmol) a una solución de 1,0 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (100 ml, 100 mmol). La mezcla fue calentada por reflujo durante 1,5 hora. Se enfrió a 0°C. Se añadió agua (5 ml) cuidadosamente gota a gota. Se añadió una solución de 1 N de hidróxido de sodio en el agua (5 ml) cuidadosamente gota a gota. Se añadió agua (10 ml). Se dejó reposar la mezcla de reacción durante 16 horas. Se retiró la precipitación por filtración a través un tapón de celita. Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (60 ml) al producto de la filtración. Se retiró el solvente al vacío. Se disolvió el residuo en etilacetato. Se retiró el solvente al vacío, para dar 5,0 g de la sal de dihidrocloruro crudo de (*S*)-octahidropirrol[1,2-*a*]piracina, que fue utilizado para la etapa siguiente sin más purificación.

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1,70-2,35 (m, 4 H); 3,00-4,15 (m, 9 H).

Etapa E

A 0°C, se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (479 mg, 2,5 mmol) a una solución de ácido 3-(3,4-dimetoxibenzoil)propiónico (596 mg, 2,5 mmol) y 3-hidroxi-3*H*-dihidrobenzo[d]-[1,2,3]triacin-4-ona (408 mg, 2,5 mmol) en una mezcla de diclorometano (10 ml) y *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 25 min a 0°C. Posteriormente se añadieron una solución de la sal de hidrocloreuro crudo de (*S*)-octahidropirrol[1,2-*a*]piracina en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) y etil-diisopropilamina (3,0 ml, 17,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas, mientras se calentaba hasta la temperatura ambiente. Se diluyó con etilacetato (200 ml) y se lavó con ayuda de una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio. La fase acuosa fue extraída con ayuda de etilacetato (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue retirado al vacío. El producto crudo fue purificado por HPLC sobre una columna en fase invertida C18, utilizando una mezcla de ácido trifluoroacético al 1% en agua y acetonitrilo como eluyente, para dar 148 mg del compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃, 2 grupos de señales): δ 1,45 (m, 1 H); 1,60-2,10 (m, 4 H); 2,15 y 2,45 (ambos m, juntos 3 H) 2,85 (m, 3 H); 3,10 (m, 2 H); 2,25 y 4,05 (m y d, juntos 3 H); 3,91 (s, 3 H); 3,93 (s, 3 H); 4,60 y 4,75 (ambos d, juntos 1 H); 6,90 (d, 1 H); 7,60 (s, 1 H); 7,70 (d, 1 H); HPLC (método A): elución a 6,27 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 347; Hallado: 347.

ES 2 283 768 T3

El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreto, disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

C₁₉H₂₆N₂O₄ ·HCl·H₂O (346,43·3,46·18,02):

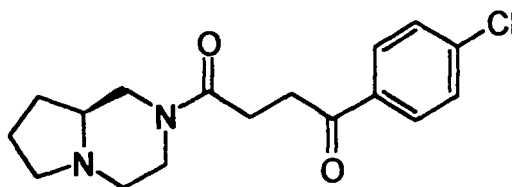
Calc.: C 56,92 H 7,29 N 6,99;

Hallado: C 56,91 H 6,89 N 6,77.

Ejemplo 2

(Procedimiento general (A))

1-(4-Clorofenil)-4-((S)-hexahidropirrol[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona



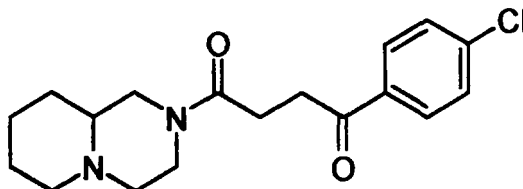
Se preparó 279 mg del compuesto del título como se ha descrito para el 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-((S)-hexahidropirrol[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona, utilizando ácido 3-(4-clorobenzoil)propiónico en lugar de ácido 3-(3,4-dimetoxibenzoil)propiónico. ¹H NMR (CDCl₃, 2 grupos de señales): δ 1,45 (m, H); 1,70-2,05 y 2,15 (ambos m, juntos 6 H); 2,40 y 2,70-3,00 (ambos m, juntos 3 H); 3,00-3,20 y 3,20-3,40 (ambos m, juntos 5 H); 3,93 y 4,05 (ambos d, juntos 1 H); 4,60 y 4,70 (ambos d, juntos 1 H); 7,40 (d, 2 H); 7,95 (d, 2 H); HPLC (Método A): elución a 7,66 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 321; Hallado: 321.

El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreto disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

Ejemplo 3

(Procedimiento general (A))

1-(4-Clorofenil)-4-(octahidropirido[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona



Se preparó 463 mg del compuesto del título como se ha descrito para el 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-((S)-hexahidropirrol[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona, utilizando ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidino-2-carboxílico en lugar de una prolina protegida por BOC y ácido 3-(4-clorobenzoil)propanoico en lugar del ácido 3-(3,4-dimetoxibenzoil)propiónico. ¹H NMR (CDCl₃, 2 grupos de señales): δ 1,10-2,50 (m, 9 H); 2,60-3,00 (m, 5 H); 3,20-3,40 (m, 3 H); 3,75 y 3,90 (ambos d, juntos 1 H); 4,40 y 4,52 (ambos d, juntos 1 H); 7,40 (d, 2 H); 8,00 (d, 2 H); HPLC (método A): elución a 7,79 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 335; Hallado: 335.

El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreto, disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

C₁₈H₂₃ClN₂O₂·HCl·1/2H₂O (334.85•36.46•1/218.02):

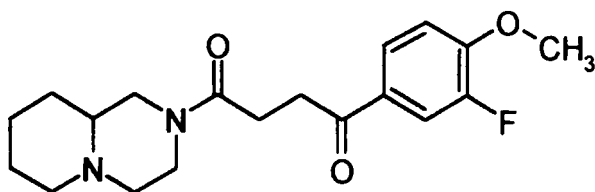
Calc.: C 56,85 H 6,63 N 7,37;

Hallado: C 56,96 H 6,57 N 7,35.

Ejemplo 4

(Procedimiento general (A))

1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-(octahidropirido[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona



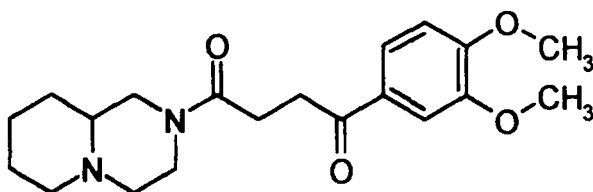
Se preparó 12 mg del compuesto del título como se ha descrito para la 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-((S)-hexahidropirrol[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona, utilizando ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico en lugar de una prolina protegida por BOC y ácido 3-(4-metoxi-3-fluorobenzoil)propanoico en lugar del ácido 3-(3,4-dimetoxibenzoil)propanoico. ¹H NMR (CDCl₃, 2 grupos de señales): δ 1,25 (m, 2 H); 1,55-2,50 (m, 8 H); 2,85 (m, 5 H); 3,30 (m, 2 H); 3,75 y 3,90 (dt y d, juntos 1 H); 3,98 (s, 3 H); 4,40 y 4,55 (dt, y d, juntos 1 H); 7,00 (t, 1 H); 7,75 (d, 1 H); 7,85 (d, 1 H); HPLC (método A): elución a 7,23 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 349; Hallado: 349.

El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreto, disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

Ejemplo 5

(Procedimiento general (A))

1-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(octahidropirido[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona



Se preparó 360 mg del compuesto del título como se ha descrito para el 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-((S)-hexahidropirrol[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona, utilizando el ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidino-2-carboxílico en lugar de una prolina protegida por BOC.

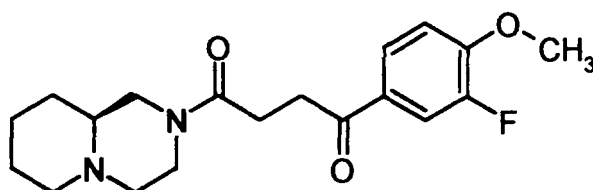
¹H NMR (CDCl₃, 2 grupos de señales): δ 1,10-1,95, 2,00-2,30, y 2,40 (m, m, y t, juntos 10 H); 2,65-2,95 (m, 4 H); 3,20- 3,45 (m, 3 H); 3,75 y 3,90 (d y m, juntos 1 H); 3,95 (s, 3 H); 3,97 (s, 3 H); 4,40 y 4,45 (ambos d, juntos 1 H); 6,90 (d, 1 H); 7,55 (s, 1 H); 7,70 (d, 1 H); HPLC (método A): elución a 6,52 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 361; Hallado: 361.

El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreto disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

C₂₀H₂₈N₂O₄·HCl (360,46·36,46):**Calc.:** C 60,52 H 7,36 N 7,06;**Hallado:** C 58,90 H 7,12 N 6,82.

Ejemplo 6

(Procedimiento general (A))

1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-((S)-octahidropirido[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona

Se preparó 380 mg del compuesto del título como se ha descrito para la 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-((S)-hexahidropirrol[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona, utilizando ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperindino-2-carboxílico en lugar de una prolina protegida por BOC y ácido 3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)propiónico en lugar del ácido 3-(3,4-dimetoxibenzoil)propiónico.

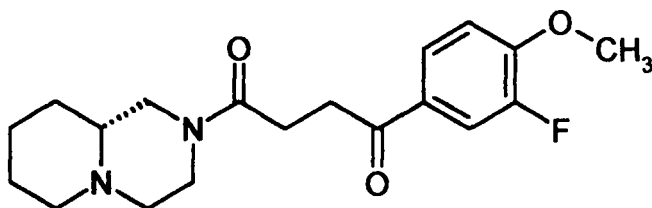
¹H NMR (CDCl₃, 2 grupos de señales): δ 1,25 (m, 2 H); 1,50-2,45 (m, 8 H); 2,85 (m, 5 H); 3,20-3,45 (d, 2 H); 3,75 y 3,90 (ambos m, juntos 1 H); 3,95 (s, 3 H); 4,40 y 4,55 (ambos m, juntos 1 H); 7,00 (t, 1 H); 7,75 (d, 1 H); 7,85 (d, 1 H); HPLC (método A): elución a 7,27 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 349; Hallado: 349.

El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreto disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

C₁₉ H₂₅ N₂O₃·HCl·1/3H₂O (390,89):**Calc.:** C 58,38 H 6,88 N 7,17;**Hallado:** C 58,37 H 6,92 N 7,04.

Ejemplo 7

(Procedimiento general (A))

1-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-((R)-octahidropirido[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona

Se preparó 93 mg del compuesto del título como se ha descrito para la 1-(3,4-dimetoxifenil)-4-((S)-hexahidropirrol[1,2-a]piracin-2-il)butano-1,4-diona, utilizando ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidino-2-carboxílico en lugar de una prolina protegida por BOC y ácido 3-(3-fluoro-4-metoxibenzoil)propiónico en lugar del ácido 3-(3,4-dimetoxibenzoil)propiónico.

ES 2 283 768 T3

¹H NMR (CDCl₃, 2 grupos de señales): δ 1,25 (m, 2 H); 1,50-2,45 (m, 8 H); 2,85 (m, 5 H); 3,20-3,45 (d, 2 H); 3,75 y 3,90 (ambos m, juntos 1 H); 3,95 (s, 3 H); 4,40 y 4,55 (ambos m, juntos 1 H); 7,00 (t, 1 H); 7,75 (d, 1 H); 7,85 (d, 1 H); HPLC (método A): elución a 7,20 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 349; Hallado: 349.

5 El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreto disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

10 **C₁₉H₂₅N₂O₃·HCl·1/3H₂O (390,89):**

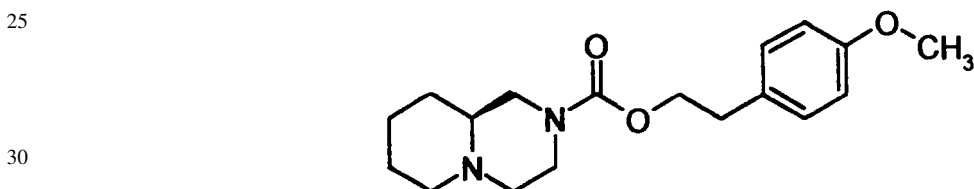
Calc.: C 58,38 H 6,88 N 7,17;

15 **Found: C 58,37 H 6,92 N 7,04.**

Ejemplo 8

20 (Procedimiento general (B))

Éster 2-(4-metoxifenil)etílico del ácido (S)-octahidropirido[1,2-a]piracino-2-carboxílico



Preparación de (S)-Octahidropirido[1,2-a]piracina (VI)



La sal de dihidrocloruro de (S)-octahidropirido[1,2-a]piracina fue preparada como se ha descrito en las etapas A a D del ejemplo 1 utilizando ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidinocarboxílico en lugar de una prolina protegida por BOC.

45 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1,1,40-2,00 (m, 6 H); 2,90-3,60 (m, 9 H); 10,20 (br, 2 H); 12,15 (br, 1 H).

Etapa A

50 Se añadió cloroformato de 4-nitrofenilo (103 mg, 0,51 mmol) a una solución de 2-(4-metoxifenil)etanol (78 mg, 0,51 mmol) y piridina (0,082 ml, 1,02 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (3 x 30 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio.

55 Etapa B

60 El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en acetonitrilo y añadido a una suspensión de sal de dihidrocloruro de (S)-octahidropirido[1,2-a]piracina (138 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (0,62 ml, 4,48 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con etilacetato (70 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno y sodio (50 ml). La solución acuosa fue extraída con etilacetato (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue retirado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash sobre sílice (30 g), utilizando diclorometanolmetanolamoníaco acuoso al 25% (100:10:1) como eluyente. El residuo fue disuelto en etilacetato (30 ml). Se extrajo con una solución acuosa al 10% de hidrógeno sulfato de sodio (20 ml). La solución acuosa se hizo básica con una solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con etilacetato (2 x 20 ml). Los extractos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio. El solvente fue retirado al vacío para dar 27 mg del compuesto del título.

65

ES 2 283 768 T3

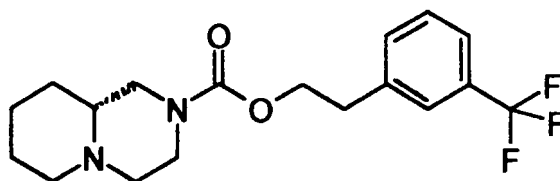
¹H NMR (CDCl₃): δ 1,10-1,40 (m, 2 H); 1,50-1,70 (m, 3 H); 1,70-1,90 (m, 2 H); 1,95-2,20 (m, 2 H); 2,50-3,10 (m, 4 H); 2,90 (t, 2 H); 3,80 (s, 3 H); 3,85-4,15 (m, 2 H); 4,25 (t, 2 H); 6,85 (d 2 H); 7,12 (d, 2 H); HPLC (método A): elución a 7,80 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 319; Hallado: 319.

5 El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreto disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

10 Ejemplo 9

(Procedimiento general (B))

15 Éster 2-(3-(trifluorometil)fenil)etílico del ácido (R)-octahidro-pirido[1,2-a]piracino-2-carboxílico



25 Se preparó 48 mg del compuesto del título como se ha descrito para el éster 2-(4-metoxifenil)etílico del ácido (S)-octahidropirido[1,2-a]piracino-2-carboxílico utilizando 2-(3-(trifluorometil)-fenil)etanol en lugar de 2-(4-metoxifenil)etanol.

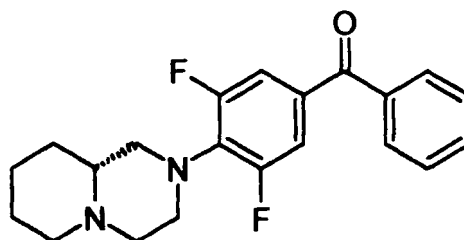
30 ¹H NMR (CDCl₃, dos grupos de señales): δ 1,05-1,40 (m, 2 H); 1,40-1,70 (m, 3 H); 1,70-1,95 (m, 2 H); 1,95-2,25 (m, 2 H); 2,55 (m, 1 H); 2,70 (m, 1 H); 2,85 (m, 1 H); 3,00 (m, 3 H); 3,75, 3,95, y 4,05 (todos los m, juntos 2 H); 4,30 (m, 2 H); 7,45 (m, 2 H); 7,50 (m, 2 H); HPLC método A: elución a 9,09 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 357; Hallado: 357.

35 El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreto disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

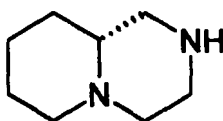
40 Ejemplo 10

(Procedimiento general (C))

45 [3,5-Difluoro-4-((R)-octahidropirido[1,2-a]piracino-2-il)fenil]-[fenil]metanona



55 (R)-Octahidropirido[1,2-a]piracina



60 La sal de dihidrocloreto de (R)-octahidro-pirido[1,2-a]piracina fue sintetizada de manera análoga a la sal de dihidrocloreto de (S)-octahidropirido[1,2-a]piracina, utilizando ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidino-2-carboxílico en lugar de una prolina protegida por BOC.

ES 2 283 768 T3

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,35-1,95 (m, 6 H); 2,85-3,60 (m, 9 H); 10,25, 10,45, y 12,25 (todos los br, juntos 3 H).

Etapa A

5 Se calentó una mezcla de sal de dihidrocloruro de (*R*)-octahidropirido[1,2-*a*]piracina (300 mg, 1,41 mmol), trietilamina (1,17 ml, 8,46 mmol) y 3,4,5-trifluorobenzofenona (332 mg, 1,41 mmol, comercialmente disponible (en, por ejemplo, Interchim, Francia) en dimetilsulfóxido (5 ml) a 120°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y diluida con una solución de carbonato de potasio (2,0 g) en agua (50 ml). Se extrajo con etilacetato (30 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue retirado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash sobre sílice (40 g), utilizando en primer lugar etilacetato/heptano (1:1, 500 ml) y después diclorometano/metanol/amoníaco acuoso al 25% (100:10:1) como eluyente, para dar 132 mg del compuesto del título.

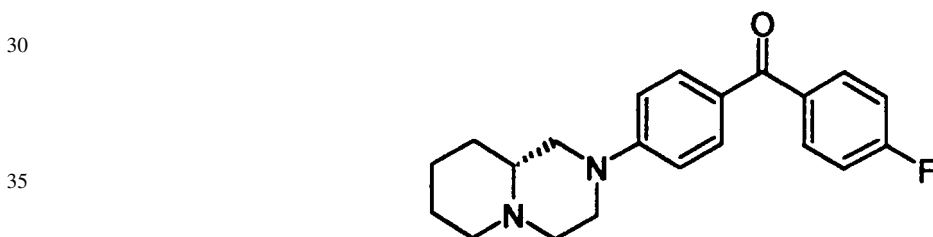
15 ¹H NMR (CDCl₃, 2 grupos de señales): δ 1,25 (m, 2 H); 1,55 (d, 1 H); 1,65 (m, 2 H); 1,80 (d, 1 H); 2,10 (m, 2 H); 2,45 (td, 1 H); 2,80 (d, 1 H); 2,90 (d, 1 H); 3,05 (t, 1 H); 3,25 (d, 1 H); 3,45 (m, 1 H); 3,50 (t, 1 H); 7,35 (m, 2 H); 7,50 (m, 2 H); 7,60 (t, 1 H); 7,75 (d, 2H); HPLC método B: elución a 4,25 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 357; Hallado: 357.

20 El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreuro disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

Ejemplo 11

25 (Procedimiento general (C))

(4-Fluorofenil)-[4-((R)-octahidropirido[1,2-a]piracin-2-il)fenil]metanona



40 Se preparó 340 mg del compuesto del título como se ha descrito para [3,5-difluoro-4-((*R*)-octahidropirido[1,2-*a*]piracin-2-il)fenil]-[fenil]metanona, utilizando 4,4'-difluorobenzofenona en lugar de 3,4,5-trifluorobenzofenona.

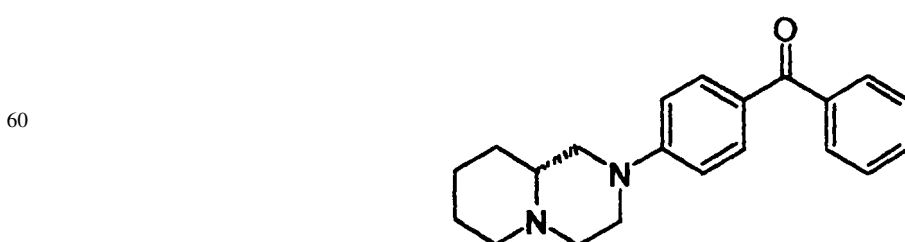
45 ¹H NMR (CDCl₃, 2 grupos de señales): δ 1,35 (m, 2 H); 1,65 (m, 3 H); 1,80 (m, 1 H); 2,05 (m, 2 H); 2,35 (m, 1 H); 2,65 (m, 1 H); 3,40 (m, 2 H); 3,10 (m, 1 H); 3,65 (d, 1 H); 3,80 (d, 1 H); 6,90 (d, 2 H); 7,15 (t, 2 H); 7,75 (m, 4 H); HPLC método A: elución a 8,46 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 339; Hallado: 339.

El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreuro disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

Ejemplo 12

(Procedimiento general (C))

{[4-((R)-Octahidropirido[1,2-a]piracin-2-il)fenil]}-[fenil]metanona



Se preparó 180 mg del compuesto del título como se ha descrito para [3,5-difluoro-4-((*R*)-octahidropirido[1,2-*a*]piracin-2-il)fenil]-[fenil]metanona, utilizando 4-fluorobenzofenona en lugar de 3,4,5-trifluorobenzofenona.

ES 2 283 768 T3

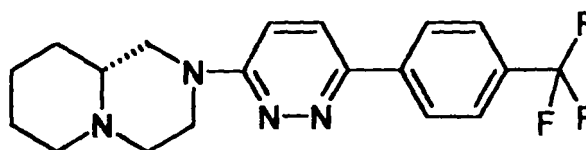
¹H NMR (CDCl₃, 2 grupos de señales): δ 1,30 (m, 2 H); 1,65 (m, 3 H); 1,80 (m, 1 H); 2,05 (m, 2 H); 2,35 (dt, 2 H); 2,65 (m, 1 H); 2,90 (m, 2 H); 3,10 (dt, 1 H); 3,65 (d, 1 H); 3,80 (d, 1 H); 6,90 (d, 2 H); 7,45 (m, 2 H); 7,55 (m, 1 H); 7,75 (m, 2 H); 7,80 (d, 2 H); HPLC método A: elución a 8,12 min; MS: Calculado para [M+H]⁺: 321; Hallado: 321.

El compuesto del título fue transformado en su sal de hidrocloreuro disolviéndolo en etilacetato (5 ml). Se añadió una solución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etilacetato (2 ml). El solvente fue retirado al vacío. El residuo fue disuelto en metanol (20 ml) y etilacetato (20 ml). El solvente fue retirado al vacío.

Ejemplo 13

(Procedimiento general (#))

(R)-2-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridacin-3-il]-octahidro-pirido[1,2-a]piracina



Se calentó una mezcla de sal de dihidrocloreuro de *(R)*-octahidropirido[1,2-a]piracina (649 mg, 3,05 mmol), diisopropiletilamina (1,17 ml, 6,72 mmol), 3-cloro-6-(4-trifluorometilfenil)-piridacina (290 mg, 1,12 mmol) y dimetilsulfóxido (1 ml) en un recipiente cerrado a 160°C durante 40 min. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua (2 x 15 ml) y solución salina (15 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio. El solvente fue retirado al vacío para dar 398 mg del compuesto del título como base libre.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (t amplio, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 2,00-2,14 (m, 2H), 2,34 (dt, 1 H), 2,81 (dd, 1 H), 2,90 (d amplio, 2H), 3,25 (dt, 1H), 4,32 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

HPLC-MS: *m/z* 362,8 (MH⁺); Rt: 2,66 min.

Métodos farmacológicos

La capacidad de los compuestos de interactuar con el receptor de la histamina H3 puede ser determinada a través de los siguientes ensayos de enlace *in vitro*.

Ensayo de enlace I

El ligando agonista del receptor de H3 R- α -metil[3H]histamina (RAMHA) es incubado con membranas-células de corteza de rata aisladas a 25°C durante 1 hora, seguido de una filtración del producto de incubación a través de filtros GF/B de Whatman. La radioactividad retenida sobre los filtros es medida utilizando un contador beta.

Se decapitan las ratas machos alistar (150-200 g) y se disecciona rápidamente la corteza cerebral y se congela inmediatamente sobre hielo seco. El tejido es mantenido a -80°C hasta la preparación membranaria. Durante la preparación membranaria, el tejido es mantenido sobre hielo en todo momento. La corteza cerebral de la rata es homogeneizada en 10 volúmenes (p/p) de un tampón Hepes enfriado sobre hielo (Hepes 20 mM, 5 mM de MgCl₂, pH 7,1 (KOH) + 1 mg/ml de bacitracina) utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax durante 30 segundos. El producto de homogeneización es centrifugado a 140 g en 10 min. El sobrenadante es trasladado a un nuevo tubo de ensayo y centrifugado durante 30 min a 30 000 g. El granulado es nuevamente suspendido en 5-10 ml de un tampón Hepes, homogeneizado y centrifugado durante 10 min a 30 000 g. Esta corta etapa de centrifugación es repetida dos veces. Después de la última centrifugación, el granulado es nuevamente suspendido en 2-4 ml de un tampón Hepes y se determina la concentración proteínica. Las membranas son diluidas hasta una concentración proteínica de 5 mg/ml utilizando un tampón Hepes, separadas en partes alícuotas y almacenadas a -80°C hasta su utilización.

50 μ l del compuesto de ensayo, 100 μ l de membrana (200 μ g/ml), 300 μ l de un tampón Hepes y 50 μ l de R- α -metil[3H]histamina (1 nM) son mezclados en un tubo de ensayo. Los compuestos a ensayar son disueltos en DMSO y diluidos además en H₂O hasta las concentraciones requeridas. El radioligando y las membranas son diluidos en un tampón Hepes + 1 mg/ml de bacitracina. La mezcla es incubada durante 60 min a 25°C. La incubación se termina añadiendo 5 ml de NaCl al 0,9% enfriada sobre hielo, seguido de una filtración rápida a través de filtros GF/B de Whatman previamente tratados durante 1 hora con polietileneimina al 0,5%. Los filtros son lavados con 2 x 5 ml de NaCl enfriado sobre hielo. A cada filtro se añade 3 ml de un cóctel de escintilación y se mide la radioactividad retenida con un contador beta Tri-Carb de Packard.

ES 2 283 768 T3

Se calculan los valores IC_{50} mediante un análisis de regresión no lineal de curvas de enlace (6 puntos mínimo) utilizando el programa de Windows GraphPad Prism, GraphPad software, EEUU.

Ensayo de enlace II

5 El receptor de H3 humano es clonado por PCR y subclonado en el vector de expresión ADNcp 3. Se generan células que expresan de manera estable el receptor de H3 transfectando los vectores de expresión de H3 en células HEK 293 y utilizando G418 para seleccionar los clones de H3. Los clones de H3-HEK 293 humano son cultivados en DMEM (GIBCO-BRL) con glutamax, suero de ternero fetal al 10%, penicilina/estreptavidina al 1% y 1 mg/ml de G418 a 37°C y CO₂ al 5%. Antes de la recuperación, las células confluentes son enjuagadas con PBS e incubadas con Versene (proteinasas, GIBCO-BRL) durante aproximadamente 5 min. Las células son enjuagadas con PBS y DMEM y la suspensión celular recogida en un tubo y centrifugada durante 5-10 min a 420 g en un dispositivo Heraeus Sepatech Megafuge 1.0. El granulado es nuevamente suspendido en 10-20 volúmenes de tampón Hepes (Hepes 20 mM, 5 mM de MgCl₂, pH 7,1 (KOH) y homogeneizado durante 10-20 segundos utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax. El producto de homogenización es centrifugado durante 30 min a 30 000 g. El granulado es nuevamente suspendido en 5-10 ml de un tampón Hepes, homogeneizado 5-10 segundos con Ultra-Turrax y centrifugado durante 10 min a 30 000 g. Después de esta etapa de centrifugación, el granulado membranario es nuevamente suspendido en 2-4 ml de un tampón Hepes, homogeneizado con ayuda de una jeringa o de un homogeneizador de Teflón, y la concentración proteínica determinada. Las membranas son diluidas hasta una concentración proteínica de 1-5 mg/ml en un tampón Hepes, separadas en partes alícuotas y mantenidas a -80°C hasta su utilización.

Partes alícuotas de la suspensión membranaria son incubadas durante 60 min a 25°C con 30 pM [¹²⁵I]-yodoproxifan, un compuesto conocido que tiene una fuerte afinidad para el receptor de H3, y el compuesto de ensayo a diversas concentraciones. La incubación es detenida por dilución con un medio enfriado sobre hielo, seguido de una filtración rápida a través de filtros GR/B de Whatman durante 1 hora con una polietileneimina al 0,5%. La radioactividad retenida sobre los filtros es contada utilizando un contador gamma automático Cobra II. La radioactividad de los filtros es indirectamente proporcional a la afinidad de enlace del compuesto ensayado. Los resultados son analizados por un análisis de regresión no lineal.

En los ensayos, los presentes compuestos teniendo la fórmula (I) muestran en general una afinidad de enlace elevada al receptor de la histamina H3.

Ensayo Funcional I

La capacidad de los compuestos para interactuar con el receptor de la histamina H3 como agonistas, agonistas inversos y/o antagonistas, es determinada por un ensayo funcional *in vitro* utilizando las membranas provenientes de células HEK 293 que expresan los receptores de H3 humanos.

El receptor de H3 es donado por PCR y subclonado en el vector de expresión ADNcp 3. Se generan células que expresan de manera estable el receptor de H3 transfectando los vectores de expresión de H3 en células HEK 293 y utilizando G418 para seleccionar los clones de H3. Los clones de H3-HEK 293 humana son cultivados en DMEM con glutamax, suero de ternero fetal al 10%, penicilina/estreptavidina al 1% y 1 mg/ml de G418 a 37°C y CO₂ a 5%.

Las células de expresión del receptor de H3 son lavadas una vez con ayuda de una solución salina taponada al fosfato (PBS) y recogidas utilizando Versene (GIBCO-BRL). Se añade PBS y las células son centrifugadas durante 5 min a 364 g. El granulado celular es nuevamente suspendido en un tampón de estimulación a una concentración de 1 x 10⁶ células/ml. Se mide la acumulación de AMPc utilizando el ensayo de AMPc Flash Plate® (NENT™ Life Science Products). El ensayo se efectúa generalmente como describe el fabricante. En resumen, se añade 50 µl de una suspensión celular en cada pocillo de la placa Flash Plate que contenía igualmente 25 µl de isoprenalina 40 µM, para estimular la generación de AMPc, y 25 µl del compuesto de ensayo (agonistas o agonistas inversos solos o un agonista y un antagonista en combinación). El ensayo puede ser efectuado en “modo agonista” lo que significa que el compuesto de ensayo es añadido, en concentración creciente, por sí mismo, 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 puede igualmente ser efectuado en “modo antagonista” lo que significa que un compuesto de ensayo es añadido, en concentraciones crecientes, junto con concentraciones crecientes de un agonista de H3 conocido (por ejemplo RAMHA). Si el compuesto es un antagonista, las concentraciones crecientes de éste provocan un desfase hacia la derecha de las curvas dosis-respuesta del agonista de H3. El volumen final en cada pocillo es de 100 µl. Los compuestos de ensayo son disueltos en DMSO y diluidos en H₂O. La mezcla es agitada durante 5 min, y dejada reposar durante 25 min a temperatura ambiente. La reacción es detenida con 100 µl por pocillo de una “Mezcla de Detección”. Las placas son entonces selladas con plástico, agitadas durante 30 min, dejadas reposar toda la noche, y por último se cuenta la radioactividad en el contador top gamma automático Cobra II. Se calculan los valores EC₅₀ por análisis de regresión no lineal de curvas dosis-respuesta (6 puntos mínimo) utilizando un Prisme GraphPad. Se calculan los valores en Kb por análisis de transferencia de Schild.

Ensayo Funcional II

Se determina la capacidad de los compuestos de ligarse e interactuar con el receptor de H3 de humano, de mono o de rata como agonistas, agonistas inversos y/o antagonistas, por un ensayo funcional, llamado ensayo [³⁵S]GTPγS.

5

El receptor de H3 humano tiene la secuencia siguiente:

10

**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**

65

El receptor de H3 de mono tiene la secuencia siguiente:

5 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-
 10 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-
 15 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-
 20 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-
 30 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-
 35 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-
 40 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-
 45 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-
 50 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-
 55 Leu-Leu-Cys-Pro-Gln-Lys-Leu-Lys-Ile-Gln-Pro-His-Ser-Ser-Leu-Glu-Gln-
 Cys-Trp-Lys

60

65

El receptor de H3 de rata tiene la secuencia siguiente:

5 **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-
10 **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-
15 **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-
20 **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-
25 **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-
30 **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-
35 **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-
40 **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-
45 **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-
50 **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-
55 **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

60 El ensayo mide la activación de proteínas G que cataliza el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina 5'-trifosfato (GTP) en la subunidad α . Las proteínas G ligadas a GTP se disocian en dos subunidades, $G\alpha_{GTP}$ y $G\beta\gamma$, que a su vez regulan las enzimas intracelulares y los canales iónicos. La GTP es rápidamente hidrolizada por la subunidad $G\alpha$ (GTPasas) y la proteína G es desactivada y está lista para un nuevo ciclo de intercambio de GTP. Para estudiar la función de la activación del receptor acoplado a la proteína G (GPCR) inducida por ligando a través de un aumento de un intercambio de nucleótido de guanina en las proteínas G, se determina el enlace de [³⁵S]-guanosina-5'-O-(3-tio)trifosfato ([³⁵S]GTP γ S), un análogo no hidrolizado de GTP. Este procedimiento puede ser vigilado *in vitro* incubando las membranas celulares conteniendo el receptor de H3 acoplado a la proteína G con GDP y ([³⁵S]GTP γ S).

ES 2 283 768 T3

Se obtienen membranas celulares a partir de células CHO que expresan de manera estable el receptor de H3 de humano o a partir de células HEK 293 que expresan de manera estable el receptor de H3 de rata o de mono. Las células son lavadas dos veces en PBS, recogidas con PBS + EDTA 1 mM, pH 7,4 y centrifugadas a 280 g durante 5 min. El granulado celular es homogeneizado en 10 ml de un tampón Hepes enfriado sobre hielo (Hepes 20 mM, EDTA 10 mM, pH 7,4 (NaOH) utilizando un homogeneizador Ultra-Turrax durante 30 segundos y centrifugado durante 15 min a 30 000 g. Después de esta etapa de centrifugación, el granulado membranario es suspendido nuevamente en 10 ml de un tampón Hepes enfriado sobre hielo (Hepes 20 mM, EDTA 0,1 mM, pH 7,4 (NaOH) y homogeneizado como se ha descrito arriba. Este procedimiento es repetido dos veces con excepción de la última etapa de homogenización, la concentración proteínica es determinada y las membranas son diluidas hasta una concentración proteínica de 2 mg/ml, separadas en partes alícuotas y mantenidas a -80°C hasta su utilización.

Con el fin de estudiar la presencia y la potencia de un agonista inverso/antagonista, se añade el ligando agonista del receptor de H3, R- α -metilhistamina (RAMHA). Se mide la capacidad del compuesto de ensayo para contrarrestar el efecto de RAMHA. Cuando se estudia el efecto de un agonista, no se añade RAMHA al medio de ensayo. El compuesto de ensayo es diluido 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 (solamente en caso de que se examine un agonista inverso/antagonista), GDP 3 μ M; 2,5 μ g de membranas, 0,5 mg de perlas SPA y [³⁵S] GTP γ S 0,1 nM e incubado durante 2 horas agitando ligeramente a temperatura ambiente. Para el receptor de H3 de rata y de mono se utilizan 10 μ g de membranas incluyendo 10 μ g/ml de saponina. Las placas son centrifugadas a 420 g durante 10 min y la radioactividad es medida utilizando un contador Top. Los resultados son analizados por una regresión no lineal y el valor IC₅₀ es determinado.

RAMHA y otros agonistas de H3 estimulan el enlace de [³⁵S] GTP γ S a las membranas que expresan el receptor de H3. En el ensayo de antagonista/agonista inverso, se mide la capacidad de las cantidades crecientes de compuesto de ensayo para inhibir el enlace de [³⁵S] GTP γ S aumentada por RAMHA 10⁸ M como una disminución de la señal de radioactividad. El valor IC₅₀ determinado para un antagonista es la capacidad de este compuesto para inhibir el efecto de RAMHA 10⁸ M al 50%. En el ensayo de agonista, se mide la capacidad de las cantidades crecientes de un compuesto de ensayo como un aumento de la señal de radioactividad. El valor EC₅₀ determinado para un agonista es la capacidad de este compuesto para aumentar la señal en un 50% de la señal máxima que se obtiene por RAMHA 10⁻⁵ M.

Preferiblemente, los antagonistas y agonistas según la presente invención tienen un valor IC₅₀/EC₅₀, según se ha determinado por uno o varios de los ensayos, de menos de 10 μ M, de manera más preferida de menos de 1 μ M, y de manera aún más preferida de menos de 500 nM, tal como menos de 100 nM.

El modelo de rata con alimentación programada en jaula abierta

Se determina la capacidad de los presentes compuestos de reducir el peso utilizando el Modelo de rata con alimentación programada en jaula abierta *in vivo*.

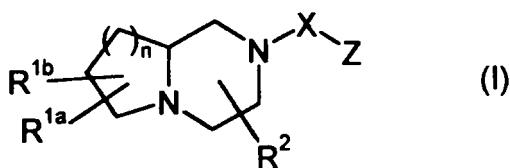
Se compraron ratas macho Sprague-Dawley (SD) de una edad de aproximadamente 1^{1/2} mes a 2 meses y de un peso de aproximadamente 200 a 500 g de Møllegaard Breeding and Research Centre A/S (Dinamarca). A su llegada, se les dejó unos días de aclimatación antes de colocarlos en jaulas de plástico abiertas individuales. Se habituaron a la presencia de alimentos (alimentación para ratas granulada de Altromin) en su jaula únicamente durante 7 horas por la mañana de 07 h 30 a 14 h 30 todos los días de la semana. El agua está presente a voluntad. Cuando se estabilizó el consumo de alimentos después de 7 a 9 días, los animales estuvieron listos para su utilización.

Cada animal fue utilizado una sola vez para evitar los efectos de contaminación entre tratamientos. Durante las sesiones de ensayo, el compuesto de ensayo es administrado por vía intraperitoneal u oral 30 min antes del inicio de las sesiones. Un grupo de animales recibe una administración del compuesto de ensayo a diferentes dosis y un grupo de control de animales recibe un vehículo. La ingesta de alimentos y de agua es vigilada a las 1, 2 y 3 horas después de la administración.

Se pueden descubrir rápidamente algunos efectos secundarios (balanceos, pelaje espeso etc.) puesto que los animales se mantienen en jaulas de plástico transparente para permitir una vigilancia continua.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto teniendo la fórmula general (I):



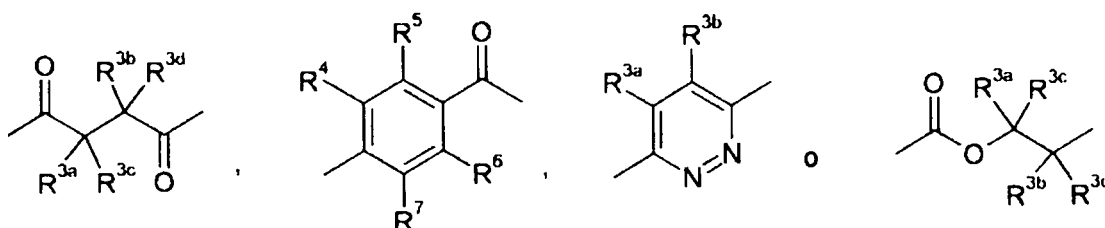
donde

15 n es igual a 1, 2 ó 3;

R^{1a} y R^{1b} son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈ o fluoro,

20 R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₃₋₈

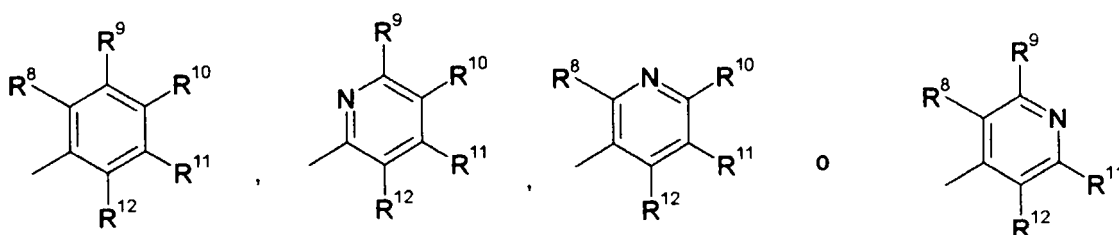
X es



35 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈, o R^{3a} y R^{3b}, R^{3a} y R^{3c} o R^{3c} y R^{3d} pueden ser tomados juntos para formar un puente alqueno C₁₋₆,

40 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈,

Z es



R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son independientemente

- 55
- hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, carboxi, guanidino, o amidino,
 - alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfino C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, arilo, arilsulfonilo, arilsulfino o ariltio,

60 cada uno pudiendo ser opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados de ciano, nitro, halógeno, carboxi, guanidino, amidino, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR¹³R¹⁴, -NHC(=O)R¹⁵ o -C(=O)NR¹³R¹⁴,

- 65
- -NR¹³R¹⁴, -NHC(=O)R¹⁵, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -NHC(=O)OR¹⁶ o -C(=O)NR¹³R¹⁴, o

R⁸ y R⁹, R⁹ y R¹⁰, R¹⁰ y R¹¹, o R¹¹ y R¹² pueden ser tomados juntos para formar un puente seleccionado entre alqueno C₁₋₆, -O-(CH₂)_o-O- y -O-(CH₂)_o-,

ES 2 283 768 T3

o es igual a 1, 2, 3, 4 ó 5;

R^{13} , R^{14} y R^{15} son independientemente hidrógeno o

5 arilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{3-8} ,

cada uno pudiendo ser opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre ciano, nitro y halógeno,

10 R^{16} es

arilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-8} o cicloalqueno C_{3-8} ,

15 cada uno pudiendo ser opcionalmente sustituido por uno o varios grupos seleccionados entre ciano, nitro y halógeno,

así como cualquier forma diastereómera o enantiómera o tautomérica de éstos incluyendo sus mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

20 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el cual n es igual a 1.

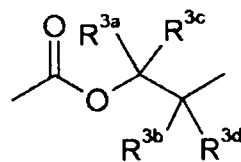
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el cual n es igual a 2.

25 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual R^{1a} y R^{1b} son hidrógeno.

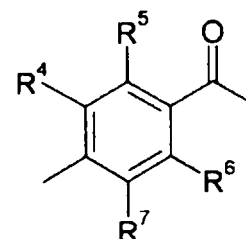
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual R^2 es hidrógeno.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual X es

30



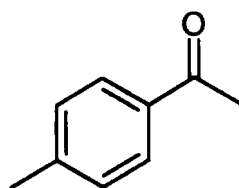
o



40 donde R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se ha definido en la reivindicación 1.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el cual X es $-C(=O)-CH_2-CH_2-C(=O)-$, $-C(=O)-O-CH_2-CH_2-$ o

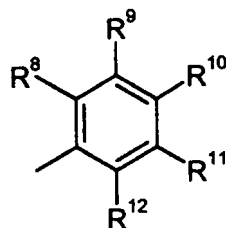
45



50

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual Z es

55



60

65 donde R^8 a R^{12} son como se ha definido en la reivindicación 1.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el cual R^8 a R^{12} son independientemente

ES 2 283 768 T3

- hidrógeno, ciano, nitro, halógeno, carboxi, guanidino, o amidino,
- alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfinilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈, cicloalqueno C₃₋₈, arilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo o ariltio,

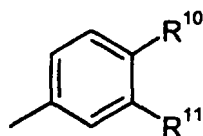
cada uno pudiendo ser opcionalmente sustituido por uno o varios grupos

seleccionados entre ciano, nitro, halógeno, carboxi, guanidino, amidino, trifluorometilo, trifluorometoxi, -NR¹³R¹⁴; -NHC(=O)R¹⁵ o -C(=O)NR¹³R¹⁴; y en el cual el arilo es seleccionado entre fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluoreno, indeno, pentaleno, azuleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, o 1,4-dihidronaftilo,

- -NR¹³R¹⁴, -NHC(=O)R¹⁵, -C(=O)NR¹³R¹⁴, -NHC(=O)OR¹⁶ o -C(=O)NR¹³R¹⁴, o

R⁴ y R⁹, R⁹ y R¹⁰, R¹⁰ y R¹¹, o R¹¹ y R¹² pueden ser tomados juntos para formar un puente seleccionado entre alqueno C₁₋₆, -O-(CH₂)_o-O- y -O-(CH₂)_o-.

10. Compuesto según la reivindicación 8, en el cual Z es



donde R¹⁰ y R¹¹ son como se ha definido en la reivindicación 1.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el cual R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, halógeno o trifluorometilo.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el cual al menos uno entre R¹⁰ y R¹¹ es distinto de hidrógeno.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para utilizar como composición farmacéutica.

14. Composición farmacéutica que comporta, como ingrediente activo, al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, junto con uno o varios soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14 en forma de dosificación unitaria, comprendiendo de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1 000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg y de manera particularmente preferida de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

16. Utilización de un compuesto teniendo la fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o de una forma diastereómera o enantiómera o tautomérica de éste incluyendo sus mezclas o una sal farmacéuticamente aceptable de éste para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos y de enfermedades asociadas al receptor de la histamina H₃.

17. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades y trastornos en los cuales la inhibición del receptor de la histamina H₃ tiene un efecto beneficioso.

18. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16, para la preparación de una composición farmacéutica teniendo una actividad antagonista con respecto a la histamina H₃ o una actividad agonista inversa con respecto a la histamina H₃.

19. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16, para la preparación de una composición farmacéutica destinada a la reducción de peso.

20. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16, para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de sobrepeso u obesidad.

21. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16, para la preparación de una composición farmacéutica destinada a la supresión del apetito o a la inducción de saciedad.

22. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de trastornos y de enfermedades asociadas con el sobrepeso o la obesidad.

ES 2 283 768 T3

23. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de trastornos de la alimentación tales como la bulimia y la hiperfagia bulímica.

5 24. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16 para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de IGT.

25. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16 para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la diabetes de tipo 2.

10 26. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16 para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso o la prevención de la progresión de IGT en la diabetes de tipo 2.

15 27. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16 para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso o la prevención de la progresión de la diabetes de tipo 2 que no insulinodependiente en diabetes de tipo 2 insulinodependiente.

20 28. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16 para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de enfermedades y trastornos en los cuales un estímulo del receptor de la histamina H3 tiene un efecto beneficioso.

29. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16 para la preparación de una composición farmacéutica teniendo una actividad agonista frente a la histamina H3.

25 30. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16 para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la rinitis alérgica, úlcera o anorexia.

31. Utilización de un compuesto según la reivindicación 16 para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, narcolepsia o trastorno de déficit de atención.

30

35

40

45

50

55

60

65