



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 077**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06830424 .5**

96 Fecha de presentación : **06.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1971605**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54

Título: **Derivados de pirrolo[2,3-b]piridina como moduladores del receptor H3.**

30

Prioridad: **16.12.2005 EP 05112317**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.08.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.08.2010

73

Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72

Inventor/es: **Nettekoven, Matthias y**
Roche, Olivier

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 344 077 T3

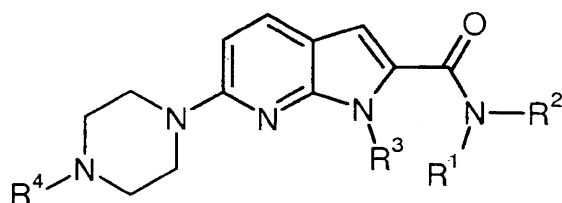
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirrolo[2,3-b]piridina como moduladores del receptor H3.

La presente invención se refiere a los nuevos derivados de 6-piperazinil-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridina, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su empleo como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son de utilidad en el tratamiento de la obesidad y otros trastornos.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general:



I

en donde

R¹ se selecciona de un grupo formado por
alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,
hidroxialquilo inferior,
alcoxialquilo inferior,
alquilsulfanilalquilo inferior,
dialquilaminoalquilo inferior
dialquilcarbamoilalquilo inferior

fenilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo inferior, halogenoalcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior, en donde el anillo de heteroarilalquilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

heterociclilo inferior, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos alquilo inferiores, y

heterociclilalquilo inferior, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos alquilo inferiores; o

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior,

fenilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior halógenoalcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, e hidroxialquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior, en donde el anillo de heteroarilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

5 heterociclilo inferior en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos alquilo inferiores, y

heterociclilalquilo inferior, en donde el anillo heterociclilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos alquilo inferiores; o

10 R^1 y R^2 , juntamente con el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos, forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente sin saturar de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente conteniendo otro heteroátomo seleccionado entre el nitrógeno, oxígeno, o azufre, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, estando dicho anillo heterocíclico saturado o parcialmente sin saturar, estando sin substituir o substituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, oxo, 15 fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo sin substituir o substituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxilo inferior y halógeno.

R^3 está seleccionado del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alcanilo inferior, cianoalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior, fenilsulfonilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, halogenoalcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

25 fenilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, halogenoalcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, halogenoalcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior, y

heteroarilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior o halógeno;

35 R^4 es alquilo inferior o cicloalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Los compuestos de fórmula I son antagonistas y/o agonistas inversos al receptor de la histamina 3 (receptor H3).

La histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) es uno de los neurotransmisores aminérgicos que están extensamente distribuidos a través de todo el cuerpo, por ejemplo el tracto gastrointestinal (Burks 1994 en Johnson L.R. ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract ("Fisiología del tracto gastrointestinal"), Raven Press, NY, pp 211-242). La histamina 45 regula una variedad de acontecimientos digestivos patofisiológicos como por ejemplo la secreción ácida gástrica, la motilidad intestinal (Leurs *et al.*, Br J. Pharmacol. 1991, 102, pp 179-185), respuestas vasomotoras, respuestas inflamatorias intestinales y reacciones alérgicas (Raithel *et al.*, Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133). En el cerebro de los mamíferos, la histamina se sintetiza en los cuerpos celulares histaminérgicos, que se encuentran centralmente en los núcleos tuberomamilares del hipotálamo basal posterior. A partir de allí, los cuerpos celulares 50 histaminérgicos se proyectan a varias regiones cerebrales (Panula *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984,81, 2572-2576; Inagaki *et al.*, J. Comp. Neurol 1988, 273, 283-300).

De acuerdo con el conocimiento actual, la histamina mediatiza todas sus acciones, tanto en el CNS como en el sistema periférico, a través de cuatro distintos receptores de histamina, los receptores H1, H2, H3 y H4 de la histamina.

55 Los receptores H3 se localizan predominantemente en el sistema nervioso central (CNS). Como autorreceptores, los receptores H3, inhiben constitutivamente la síntesis y secreción de la histamina a partir de las neuronas histaminérgicas (Arrang *et al.*, Nature 1983, 302, 832-837; Arrang *et al.*, Neuroscience 1987,23, 149-157). Como heteroreceptores, los receptores H3 modulan también la liberación de otros neurotransmisores como por ejemplo la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y la norepinefrina entre otros, tanto en el sistema nervioso central como en los órganos 60 periféricos, como por ejemplo, los pulmones, el sistema cardiovascular, y el tracto gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandina *et al.*, en The Histamine H3 Receptor ("El receptor H3 de la histamina") (Leurs RL y Timmermann H eds., 1998, pp 27-40), Elsevier, Amsterdam, The Netherlands). Los receptores H3 son constitutivamente activos, lo cual quiere decir que incluso sin histamina exógena, el receptor se activa 65 tónicamente. En el caso de un receptor inhibidor como por ejemplo el receptor H3, esta actividad inherente ocasiona la inhibición tónica de la liberación del neurotransmisor. Por lo tanto puede ser importante que un antagonista H3R tenga también una actividad agonista inversa tanto para los efectos de bloqueo de la histamina exógena como para cambiar el receptor de su forma constitutivamente activa (inhibidora) a un estado neutro.

La amplia distribución de los receptores H3 en el CNS de los mamíferos, indica el papel fisiológico de este receptor. Por esta razón se ha propuesto en varias indicaciones el objetivo de desarrollar su potencial terapéutico como un nuevo fármaco.

La administración de ligandos del H3R, como por ejemplo, antagonistas, agonistas inversos, agonistas o agonistas parciales, puede influir en los niveles de histamina o la secreción de neurotransmisores en el cerebro y la periferia y de esta forma poder ser útiles en el tratamiento de varios trastornos. Tales trastornos incluyen la obesidad, (Masaki *et al.*; Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748; Hancock *et al.*, European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197), trastornos cardiovascular como por ejemplo, el infarto agudo de miocardio, la demencia y trastornos cognitivos como por ejemplo el trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD) y la enfermedad de Alzheimer, trastornos neurológicos como la esquizofrenia, la depresión, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, y estremecimientos o convulsiones, trastornos del sueño, la narcolepsia, dolor, trastornos gastrointestinales, disfunción vestibular como por ejemplo el Morbus Meniere, abuso de fármacos y mareos de movimiento (Timmermann, J. Med. Chem. 1990, 33, 4-11).

Es por lo tanto un objeto de la presente invención, el proporcionar antagonistas o respectivamente agonistas inversos del receptor H3, selectivos, que actúan directamente. Dichos antagonistas/agonistas inversos son de utilidad como sustancias terapéuticamente activas, particularmente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3.

En la presente descripción, el término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, de preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con más preferencia de uno a diez átomos de carbono.

El término “alquilo inferior” o “alquilo de 1 a 8 átomos de carbono”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, de preferencia un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono, y con particular preferencia, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de cadena lineal y ramificada de 1 a 8 átomos de carbono son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, los pentilos isoméricos, hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, de preferencia el metilo y el etilo y con la mayor preferencia el metilo.

El término “alquenilo inferior” o “alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono”, solo o en combinación, significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 8, de preferencia hasta 6, con particular preferencia hasta 4, átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo son el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es el 2-propenilo.

El término “alquinilo inferior” o “alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono”, solo o en combinación, significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un enlace triple y hasta 8, de preferencia hasta 6, con particular preferencia hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquinilo son el etinilo, 1-propinilo ó 2-propinilo. Un ejemplo preferido es el 2-propinilo.

El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono” significa un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, como por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Especialmente preferido es el ciclopentilo.

El término “cicloalquilalquilo inferior” o “cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbonoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono”, se refiere a grupos alquilo inferior como se han definido más arriba, en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por cicloalquilo. Un ejemplo preferido es el ciclopropilmetilo.

El término “alcoxilo” se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado dado anteriormente. Ejemplos de grupos alcoxilo inferior son por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, butoxilo secundario y butoxilo terciario, de preferencia metoxilo y etoxilo, y con la mayor preferencia, el metoxilo.

El término “alcoxialquilo inferior” o “alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbonoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono” se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido más arriba, en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo alcoxilo, de preferencia metoxilo o etoxilo. Entre los grupos alcoxialquilo inferiores preferidos está el 2-metoxietilo o el 3-metoxipropilo.

El término “alquilsulfanilo” o “alquilsulfanilo de 1 a 8 átomos de carbono” se refiere al grupo R'-S-, en donde R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado dado anteriormente. Ejemplos de grupos alquilsulfanilo son por ejemplo el metilsulfanilo o el etilsulfanilo.

El término “alquilsulfanilalquilo inferior” o “alquilsulfanilo de 1 a 6 átomos de carbonoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono”, se refiere a grupos alquilo inferiores como se han definido más arriba en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo alquilsulfanilo, de preferencia metilsulfanilo. Un ejemplo de un grupo alquilsulfanilalquilo inferior preferido es el 2-metilsulfaniletilo.

ES 2 344 077 T3

El término “alquilsulfonilo” o “alquilsulfonilo inferior” se refiere al grupo $R'-S(O)_2-$, en donde R' es alquilo inferior, y el término “alquilo inferior” tiene el significado dado previamente. Ejemplos de grupos alquilsulfonilo son por ejemplo, el metilsulfonilo o el etilsulfonilo.

5 El término “fenilsulfonilo inferior” significa el grupo “fenil- $S(O)_2-$ ”.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, siendo los preferidos, el flúor, el cloro y el bromo.

10 El término “halogenoalquilo inferior” o “halogenoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono” se refiere a grupos alquilo inferiores como se ha definido más arriba en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un átomo de halógeno, de preferencia flúor o cloro, con mayor preferencia el flúor. Entre los grupos alquilo inferiores halogenados preferidos están el trifluorometilo, el difluorometilo, el trifluoroetilo, el fluorometilo y el clorometilo, siendo el trifluorometilo especialmente preferido.

15 El término “halogenoalcoxilo inferior” o “halogenoalcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono” se refiere a grupos alcoxilo inferior como se ha definido más arriba, en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxilo inferior está reemplazado por un átomo de halógeno, de preferencia flúor o cloro, con mayor preferencia el flúor. Entre los grupos alquilo inferiores halogenados preferidos están el trifluorometoxilo, difluorometoxilo, fluorometoxilo y clorometoxilo, siendo el trifluorometoxilo especialmente preferido.

20 El término “hidroxialquilo inferior” o “hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono”, se refiere a grupos alquilo inferiores como se ha definido más arriba, en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxialquilo inferiores son el hidroximetilo o el hidroxietilo.

25 El término “dialquilamino” se refiere al grupo $-NR'R''$, en donde R' y R'' son alquilo inferior, y el término “alquilo inferior” tiene el significado dado anteriormente. Un grupo dialquilamino preferido es el dimetilamino.

30 El término “dialquilaminoalquilo inferior” o “dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbonoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono”, se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido más arriba, en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo dialquilamino, de preferencia el dimetilamino. Un grupo dialquilaminoalquilo inferior preferido es el 3-dimetilaminopropilo.

35 El término “alcanoilo inferior” se refiere al grupo $-CO-R'$, en donde R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado dado anteriormente. Se prefiere el grupo $-CO-R'$, en donde R' es metilo con el significado de un grupo acetilo.

El término “carbamoilo” se refiere al grupo $-CO-NH_2$.

40 El término “dialquilcarbamoilo”, se refiere al grupo $-CO-NR'R''$, en donde R' y R'' son alquilo inferior, y el término “alquilo inferior” tiene el significado dado anteriormente. Un grupo dialquilcarbamoilo preferido es el dimetilcarbamoilo.

45 El término “dialquilcarbamoilalquilo inferior” o “dialquilcarbamoilo de 1 al 8 átomos de carbonoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono”, se refiere al grupos alquilo inferior como se ha definido más arriba, en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo dialquilcarbamoilo, de preferencia dimetilcarbamoilo.

50 El término “fenilalquilo inferior” o “fenilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono” se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido más arriba, en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo fenilo. Grupos fenilalquilo inferior preferidos son el bencilo o el fenetilo.

55 El término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, el cual puede comprender uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son por ejemplo el furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, o pirrolilo. Especialmente preferidos son el piridilo, tiazolilo y oxazolilo.

60 El término “heteroarilalquilo inferior” o “heteroariloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono” se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido más arriba, en los cuales por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo heteroarilo como se ha definido más arriba.

65 El término “heterociclilo” se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o parcialmente sin saturar, el cual puede comprender uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Ejemplos de anillos heterociclicos incluyen el piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo y tiomorfolinilo. Un grupo heterociclilo preferido es el piperidinilo o el tetrahidropiranilo.

El término “heterociclilalquilo inferior” o “heterociclilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono”, se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido más arriba, en los cuales por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo heterociclilo como se ha definido más arriba.

La expresión “forma un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre”, se refiere a un anillo N-heterocíclico saturado, el cual puede opcionalmente contener otro átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, como por ejemplo el azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o azepanilo. Un “anillo heterocíclico de 4, 5, 6, ó 7 miembros, parcialmente sin saturar”, significa un anillo heterocíclico como se ha definido más arriba el cual contiene un doble enlace, por ejemplo el 2,5-dihidropirrolilo o el 3,6-dihidro-2H-piridinilo. Un “anillo heterocíclico saturado o parcialmente sin saturar, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo” significa un anillo N-heterocíclico que contiene un grupo -S(O)- ó un grupo -SO₂-, por ejemplo el 1-oxotiomorfolinilo ó 1,1-dioxotiomorfolinilo. El anillo heterocíclico puede estar sin substituir o substituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo. El anillo heterocíclico puede estar también condensado con un anillo fenilo, estando dicho anillo fenilo sin substituir o substituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxilo inferior y halógeno. Ejemplos de dichos anillos heterocíclicos condensados son el 3,4-dihidro-1H-isoquinolina ó el 1,3-dihidroisoindol.

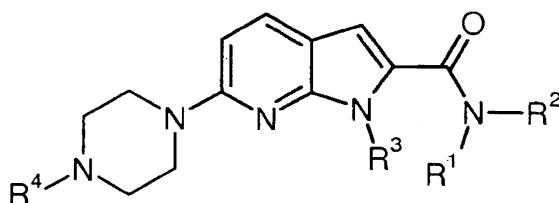
El término “oxo” significa que un átomo de C del anillo heterocíclico puede estar substituido por =O, significando así que el anillo heterocíclico puede contener uno o más grupos carbonilo (-CO-).

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, los cuales no son biológicamente o de otra manera, indeseables. Las sales están formadas por ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, de preferencia el ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido malónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico el ácido p-toluensulfónico, el ácido salicílico, la N-acetilcisteína y similares. Adicionalmente, estas sales pueden prepararse por adición de una base inorgánica o de una base orgánica, al ácido libre. Sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no están limitadas a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, y similares. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas substituidas incluyendo las aminas substituidas que se encuentran en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas intercambiadoras de iones básicos, tales como la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de polimina y similares. El compuesto de fórmula I puede también estar presente en forma de iones anfóteros. Sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de compuestos de fórmula I, son las sales de hidrocloreuro.

Los compuestos de fórmula I pueden estar también solvatados, por ejemplo hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del procedimiento de fabricación o puede tener lugar por ejemplo como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables incluye también los solvatos fisiológicamente aceptables.

“Isómeros” son compuestos que tienen las fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en la naturaleza o la secuencia del enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio reciben el nombre de “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares de otro, reciben el nombre de “diastereoisómeros”, y los estereoisómeros que no son imágenes especulares que se superponen, reciben el nombre de “enantiómeros” o algunas veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro substituyentes no idénticos, recibe el nombre de “centro quiral”.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general



I

en donde

R^1 se selecciona de un grupo formado por alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior,

fenilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo inferior, halogenoalcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior en donde el anillo de heteroarilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

heterociclilo inferior en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin substituir o substituido, con uno o dos grupos alquilo inferior, y

heterocicilalquilo inferior en donde el anillo de heterocicililo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos alquilo inferior,

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior,

fenilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior halógenoalcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, e hidroxialquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior, en donde el anillo de heteroarilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

heterociclilo inferior en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos alquilo inferiores, y

heterocicilalquilo inferior, en donde el anillo de heterocicililo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos alquilo inferiores; o

R^1 y R^2 juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente sin saturar de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente conteniendo otro heteroátomo seleccionado entre el nitrógeno, oxígeno, o azufre, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo, estando dicho anillo heterocíclico saturado o parcialmente sin saturar, sin substituir o substituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o

estando condensado con un anillo de fenilo, el cual anillo de fenilo está sin substituir o substituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxilo inferior y halógeno.

R^3 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alcanoilo inferior, cianoalquilo inferior, alquilsulfonilo inferior,

fenilsulfonilo en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, halogenoalcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, halogenoalcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior, halogenoalcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior, y

heteroarilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior o halógeno;

R⁴ es alquilo inferior o cicloalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos preferidos de fórmula I de la presente invención son compuestos de fórmula I, en donde

R¹ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior,

alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior, dialquilcarbamoilalquilo inferior,

fenilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo inferior, halogenoalcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

heteroarilalquilo inferior, en donde el anillo heteroarilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de alquilo inferior, halógeno, alcoxilo inferior e hidroxialquilo inferior,

heterociclilo inferior en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos alquilo inferior, y

heterociclilalquilo inferior, en donde el anillo heterociclilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos alquilo inferior;

y R² es hidrógeno o alquilo inferior.

Los más preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, en donde R¹ es alquilo inferior o cicloalquilo, con aquellos compuestos, en donde R¹ se selecciona del grupo formado por etilo, n-propilo e i-propilo, o con aquellos compuestos en donde R¹ es ciclopentilo o ciclohexilo, siendo especialmente preferidos.

Además, se prefieren los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, en donde R¹ y R² juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente sin saturar, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, opcionalmente conteniendo además un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo,

siendo dicho anillo heterocíclico saturado o parcialmente sin saturar, sin substituir o substituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo o estando condensado con un anillo fenilo estando dicho anillo fenilo sin substituir o substituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxilo inferior y halógeno.

Dentro de este grupo se prefieren aquellos compuestos en donde R¹ y R² juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo formado por morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepan, piperazina, azetidina, tórmorfina y 3,6-dihidro-2H-piridina, estando dicho anillo heterocíclico sin substituir o substituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o estando condensado con un anillo de fenilo, el cual anillo de fenilo está sin substituir o substituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxilo inferior, y halógeno.

Especialmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula I en donde R¹ y R² juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo formado por la pirrolidina, piperidina, morfolina y azepan, en donde dicho anillo heterocíclico está sin substituir o substituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo.

Con más preferencia, R¹ y R² juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo formado por la pirrolidina, 3-hidroxipirrolidina, 2-cianopirrolidina, 2-isopropilpirrolidina, morfolina, piperidina, 3-metilpiperidina, 2-metilpiperidina, 3,5-dimetilpiperidina, 3,3-difluoropiperidina, 4,4-difluoropiperidina, 4-metoxipiperidina, 3-hidroxipiperidina y azepan.

Además, se prefieren aquellos compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, en los cuales R³ se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior y cianoalquilo inferior.

ES 2 344 077 T3

Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula I, en los cuales R^3 es hidrógeno.

También son preferidos los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, en los cuales R^4 es cicloalquilo. Especialmente preferidos son aquellos compuestos de fórmula I en donde R^4 es ciclopentilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula I de acuerdo con la invención, son aquellos en los que R^4 es alquilo inferior, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos en donde R^4 es isopropilo.

Compuestos preferidos de fórmula I de la presente invención son los siguientes:

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
ciclohexilamida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico,
azepan-1-il-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-metanona,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,
ciclopentilamida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-2-carboxílico,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-metanona,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-metanona,
propilamina del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico,
(S)-1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo,
ciclohexil-isopropil-amida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-metanona,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-il]-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
dietilamida del ácido [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, constituyen individualmente versiones preferidas de la presente invención.

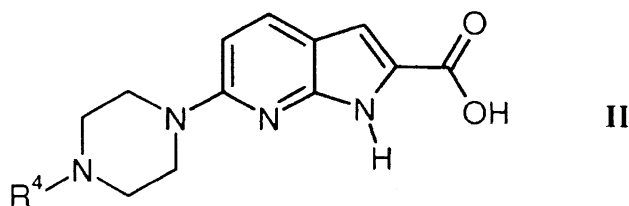
Los compuestos de fórmula I pueden formar sales de adición ácida con ácidos, como por ejemplo ácidos convencionales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el hidrocloreuro, el hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato, y metansulfonato. Son preferidas las sales de hidrocloreuro. También los solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula I y sus sales forman parte de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros como por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo mediante resolución de los racematos mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o eluyente quiral). La invención abarca todas estas formas.

Se apreciará, que los compuestos de fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en los grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de reconvertirse en el compuesto original de fórmula general I *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos originales de fórmula general I *in vivo*, están también dentro del ámbito de esta invención.

Otro aspecto de la presente invención es el procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula I como se ha definido más arriba, el cual procedimiento comprende:

copulación de un compuesto de fórmula II



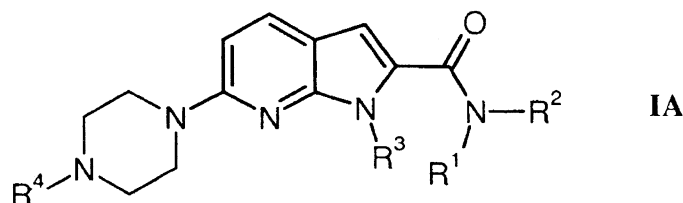
en donde R^4 es como se ha definido anteriormente,

con una amina de fórmula III

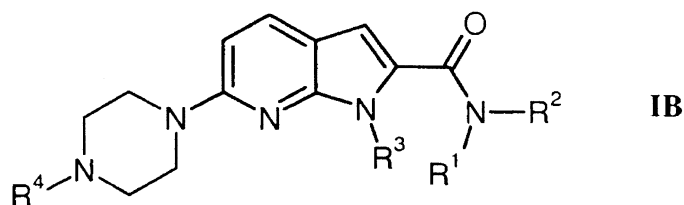


en donde R^1 y R^2 son como se ha definido anteriormente,

en las condiciones básicas para obtener un compuesto de fórmula IA:



en donde R^3 es hidrógeno, y opcionalmente transfiriendo dicho compuesto, en un compuesto de fórmula IB:



en donde R^3 es un grupo como se ha definido anteriormente, distinto de hidrógeno, y si se desea,

convirtiendo el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

La transferencia en un compuesto de fórmula IB significa el tratamiento del compuestos de fórmula IA con una base adecuada en un disolvente adecuado en condiciones anhidras (por ejemplo hidruros de sodio en DMF) y haciendo reaccionar el anión intermedio con un agente alquilante o acilante R^1-X , en donde X significa un grupo lábil como por ejemplo el yoduro, bromuro, metansulfonato o cloruro, para obtener un compuesto de fórmula IB, en donde R^1 significa alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, halogenoalquilo inferior, hidroxihalogenoalquilo inferior, cicloalquilalquilo inferior, alquilcarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior o fenilsulfonilo.

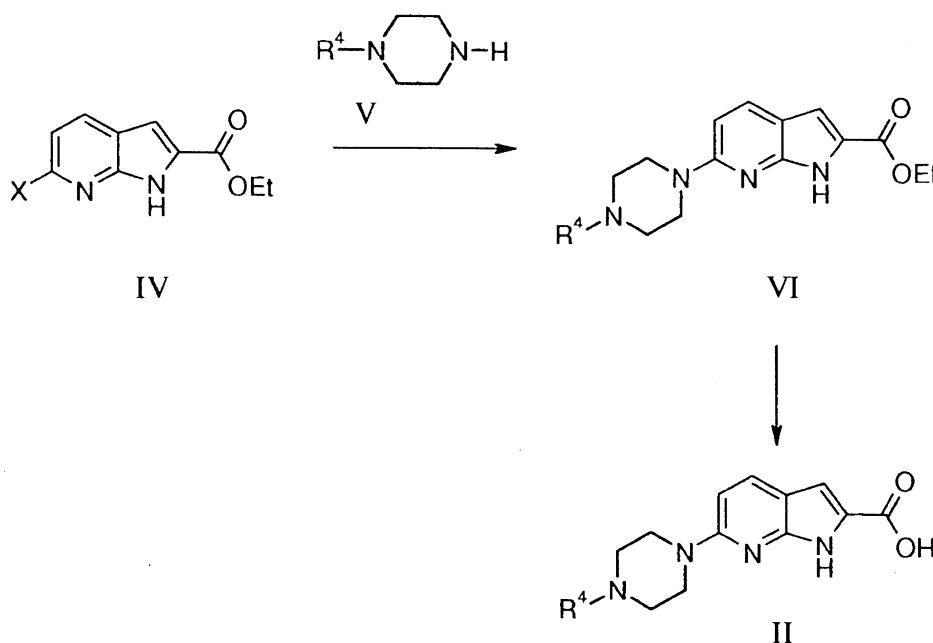
Ejemplos típicos de un agente alquilante o acilante R^3-X son, yoduro de metilo, bromuro de bencilo, 2,2,2-trifluoro-etilmetansulfonato, cloruro de acetilo o cloruro de benzeno-sulfonilo.

Con más detalle, los compuestos de fórmula I pueden fabricarse por los métodos que se dan a continuación, mediante los métodos dados en los ejemplos o en métodos análogos. La preparación de los compuestos de fórmula I de la presente invención puede efectuarse en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención están mostradas en los esquemas siguientes. La habilidad necesaria para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son ya conocidos por los expertos de la técnica. Los substituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procedimientos, tienen el significado dado en la presente con anterioridad, a no ser que se indique lo contrario.

Los materiales de partida son, o bien comercialmente adquiribles, o pueden prepararse por métodos análogos a los métodos que se dan a continuación, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos ya conocidos en la técnica.

Los productos intermedios de fórmula II pueden prepararse siguiendo el procedimiento como se detalla en el esquema 1.

Esquema 1



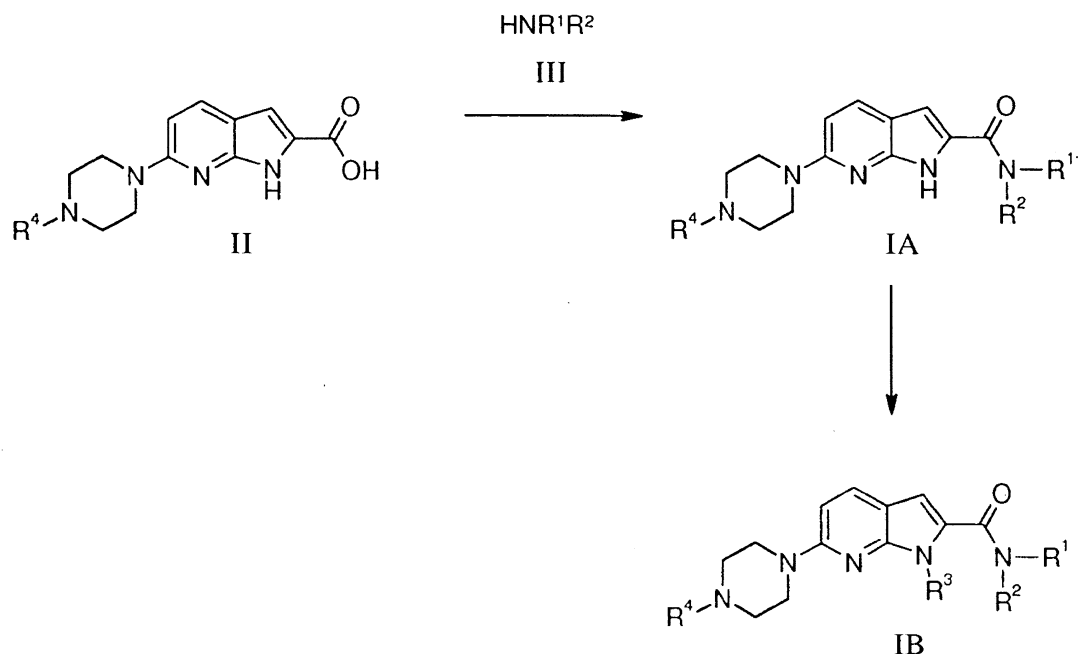
Los compuestos de fórmula IV, en donde X es halógeno, pueden prepararse mediante un procedimiento análogo al descrito en la patente WO 00/447553 ó WO 03/064423, a partir de la 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metilpiridina y oxalato de dietilo. En presencia de una base fuerte como por ejemplo el n-butillitio, se forma el (RS) 2-hidroxi-1-terc-butoxicarbonil-7-azaindolina-2-carboxilato de etilo, el cual se trata a continuación con un ácido fuerte como por ejemplo el ácido clorhídrico concentrado en un disolvente polar como por ejemplo el etanol para obtener el éster etílico del ácido 7-azaindol-2-carboxílico. Después de la oxidación del átomo de nitrógeno en la posición 7 ("nitrógeno de la piridina") en condiciones apropiadas de oxidación, como por ejemplo el ácido metacloro-perbenzoico en diclorometano, el óxido de N resultante se trata con un sistema nucleofílico, como por ejemplo el cloroformiato de metilo o el bromoformiato de metilo, en presencia de una base adecuada, como por ejemplo el hexametil-disilazano en un disolvente adecuado como por ejemplo el tetrahidrofurano. El nitrógeno del indol puede estar opcionalmente protegido en este procedimiento, de preferencia con un grupo BOC (terc-butoxicarbonilo).

El acoplamiento de los derivados halogenosustituidos de la piridina con piperazinas, está ampliamente descrito en la literatura y los procedimientos son ya conocidos por los expertos en la técnica (para las condiciones de la reacción descritas en la literatura que afectan dichas reacciones, véase por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations ("Compendio de reacciones orgánicas: una guía para la preparación de grupos funcionales", 2ª edición, Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999). Los compuestos de fórmula IV pueden ser convenientemente transformados en los respectivos derivados de piperazinilo VI a través de la reacción con un derivado de piperazina V (o bien disponible comercialmente o bien accesible por métodos descritos en las referencias o mediante métodos apropiados ya conocidos en la técnica). La reacción puede efectuarse

en presencia o ausencia de un disolvente y en presencia o ausencia de una base. Nosotros encontramos conveniente efectuar la reacción en un disolvente como el agua y/o la dimetilformamida (DMF) y, si es necesario, en presencia de una base como la trietilamina o la diisopropil-etilamina (DIPEA). No hay ninguna particular restricción sobre la naturaleza del disolvente que hay que emplear, a condición de que no tenga ningún efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que se pueda disolver en los reactivos, por lo menos en alguna extensión. Ejemplos para disolvente adecuados, incluyen la DMF, el diclorometano (DCM), dioxano, tetrahidrofurano (THF), y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio margen de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción no es crítica para la invención. Es conveniente efectuar la reacción calentando desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede también variar ampliamente en función de muchos factores, notablemente la temperatura de la reacción y la naturaleza de los reactivos. Un período de tiempo desde 0,5 horas a varios días será normalmente suficiente para obtener los piperazinilderivados de la piperidina VI.

Los compuestos de fórmula II se obtienen a continuación a partir de los piperazinilderivados de la piridina VI, por hidrólisis del grupo éster en condiciones básicas (por ejemplo con hidróxido de litio en disolventes polares como por ejemplo el tetrahidrofurano, metanol o agua o mezclas de los mismos). Un período de tiempo desde las 12 horas a las 24 horas a temperatura ambiente o calentando la mezcla de reacción desde la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo será habitualmente suficiente para obtener los ácidos carboxílicos de fórmula II.

Esquema 2



Los compuestos de fórmula general IA y IB pueden prepararse de acuerdo con el esquema 2. La copulación de ácidos carboxílicos II con aminas III (comercialmente disponibles, o bien accesibles por métodos descritos en las referencias o mediante métodos ya conocidos en la técnica), está ampliamente descrita en la literatura (por ejemplo Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations ("Compendio de transformaciones orgánicas: una guía para la preparación de grupos funcionales"), 2ª edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y. 1999), y puede efectuarse empleando reactivos de copulación como por ejemplo el N,N-carbonildiimidazol (CDI), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT) ó tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N, N,N-tetrametiluronio (TBTU) en un disolvente adecuado como por ejemplo la dimetilformamida (DMF) ó dioxano en presencia de una base (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina).

Los productos intermedios de fórmula IB pueden obtenerse por ejemplo mediante el tratamiento de productos intermedios de fórmula IA con una base adecuada en un disolvente adecuado en condiciones anhidras (por ejemplo hidruro de sodio en DMF), y haciendo reaccionar el anión intermedio con un agente alquilante o acilante R³-X como por ejemplo el yoduro de metilo, 2-bromopropano, 2,2,2-trifluoroetilmetansulfonato, cloruro de metansulfonilo o de fenilsulfonilo. En estos casos R³ significa metilo, trifluorometilo, isopropilo o un grupo alquilo o arilsulfonilo, y X significa un grupo lábil como por ejemplo yoduro, bromuro, metansulfonato o cloruro. Los compuestos de fórmula IB, en donde R³ significa un fenilo o un grupo fenilo sustituido, pueden sintetizarse mediante procedimientos ya conocidos por los expertos en la técnica, y descritos en la literatura (por ejemplo W.W.K.R. Mederski *et al.*, Tetrahedron, 1999,

55, 12757). Por ejemplo, los productos intermedios de fórmula IA se hacen reaccionar con un ácido fenilborónico opcionalmente sustituido, empleando un catalizador apropiado (por ejemplo acetato de cobre (II)) y una base (por ejemplo piridina) en un disolvente adecuado como por ejemplo el diclorometano.

- 5 Como se describe más arriba, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden emplearse como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos que están asociados con la modulación de los receptores H3.

10 En este contexto, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3” significan enfermedades que pueden ser tratadas y/o prevenidas mediante la modulación de los receptores H3. Dichas enfermedades abarcan, pero no están limitadas a, la obesidad, el síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la demencia, la disfunción de la memoria asociada a la edad, deterioro cognitivo leve, déficit cognitivo, déficit de atención, trastorno de hiperactividad, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, mareo, esquizofrenia, depresión, adicción, mareo
15 de movimiento y trastornos del sueño incluyendo la narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo el asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por la alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

20 En un aspecto preferido, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación del receptor H3”, se refiere a la obesidad, el síndrome metabólico (síndrome X) y otros trastornos alimenticios, siendo la obesidad especialmente preferida.

La invención por lo tanto, se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido más arriba, y un soporte farmacéuticamente aceptable y/o un coadyuvante.

25 Además, la invención se refiere a compuestos como se han definido más arriba, para emplear como sustancias terapéuticamente activas, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores H3.

30 Además, la invención se refiere al empleo de compuestos de fórmula I como se ha definido más arriba, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores H3. Es preferido el empleo de los compuestos de fórmula I como se ha definido más arriba, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

35 Además, la presente invención se refiere al empleo de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de la obesidad en un paciente que está recibiendo también tratamiento con un inhibidor de la lipasa y particularmente, en donde el inhibidor de la lipasa es el orlistato.

Otro objetivo preferido de la presente invención es el de proporcionar compuestos de fórmula (I) para el tratamiento
40 o prevención de la obesidad y los trastornos asociados a la obesidad, los cuales comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otros fármacos para el tratamiento de la obesidad o trastornos alimenticios de manera que, conjuntamente proporcionan un remedio efectivo. Otros fármacos adecuados, incluyen, pero no están limitados a, agentes anorécticos, inhibidores de la lipasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI)
45 y agentes estimuladores del metabolismo de la grasa corporal. Pueden conseguirse combinaciones o asociaciones de los agentes anteriores, mediante la administración separada, secuencial o simultánea.

El término “inhibidor de la lipasa” se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la acción de las lipasas, por ejemplo, las lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo el orlistato y la lipstatina como se describe en la patente
50 U.S. n° 4.598.089 son potentes inhibidores de las lipasas. La lipstatina es un producto natural de origen microbiano, y el orlistato es el resultado de una hidrogenación de la lipstatina. Otros inhibidores de la lipasa incluyen una clase de compuestos corrientemente llamados panclicinas. Las panclicinas son análogos del orlistato (Mutoh *et al.*, 1994). El término “inhibidor de la lipasa” se refiere también a inhibidores de la lipasa unidos a un polímero, descritos por ejemplo en la solicitud de patente internacional WO 99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estos polímeros se
55 caracterizan porque están sustituidos con uno o más grupos que inhiben las lipasas. El término “inhibidor de la lipasa” comprende también las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El término “inhibidor de la lipasa” se refiere de preferencia a la tetrahidrolipstatina. La administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de tetrahidrolipstatina es especialmente preferida.

60 La tetrahidrolipstatina (orlistato) es un compuesto conocido de utilidad para el control o prevención de la obesidad y la hiperlipidemia. Véase la patente U.S. n° 4.598.089, publicada en 1 de julio de 1986 la cual describe también procedimientos para la fabricación del orlistato, y la patente U.S. n° 6.004.996, que describe las composiciones farmacéuticas apropiadas. Además, adecuadas composiciones farmacéuticas se describen por ejemplo, en las solicitudes
65 de patente internacional WO 00/09122 y WO 00/09123. Procedimientos adicionales para la preparación del orlistato están descritos en la publicación de las solicitudes de patente europea n°s 0 185 359, 0 189 577, 0 443 449, y 0 524 495.

Agentes anorécticos adecuados para emplear en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, APD 356, aminorex, amphechloral, anfetamina, axokine, benzphetamine, bupropion, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermine, CP945598, cyclexedrine, CYT009-GhrQb, dex-fenfluramine, dextroamphetamine, dietilpropion, difemetoxidine, N-etilamfetamina, fenbutrazate, fenfluramine, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levanfetamina, levofacetoperane, mazindol, mefenorex, metanfepramone, metanfetamina, metreleptin, norpseudoefedrinae, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramine, SLV319, SNAP 7941, SR 147778 (Suri-nabant), extracto de planta esteroideal (por ejemplo P57) y TM 30338 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agentes anorécticos de mayor preferencia son el sibutramine, el rimonabant y el phentermine.

Inhibidores adecuados de la recaptación selectiva de la serotonina, de empleo en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen: la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Agentes adecuados que estimulan el metabolismo de la grasa corporal incluyen, pero no están limitados a, el agonista de la hormona del crecimiento (por ejemplo, AOD-9604).

El empleo de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de la obesidad en un paciente que está recibiendo también un tratamiento con un compuesto seleccionado del grupo formado por un inhibidor de la lipasa, un agente anoréctico, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, y un agente que estimula el metabolismo de la grasa corporal, es también un objetivo de la presente invención.

El empleo de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de la obesidad en un paciente que recibe también un tratamiento con un inhibidor de la lipasa, de preferencia con tetrahidrolipstatina, es también un objetivo de la presente invención.

Otro objetivo preferido, es el de proporcionar el empleo de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulínica dependiente (NIDDM)) en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la lipasa, particularmente en donde el inhibidor de la lipasa es la tetrahidrolipstatina. También es un objetivo de la invención el empleo descrito anteriormente para la administración simultánea, separada, o secuencial, de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y un inhibidor de la lipasa particularmente la tetrahidrolipstatina.

Otro objetivo preferido es el de proporcionar el empleo de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación del medicamento para el tratamiento o prevención de la diabetes tipo II (diabetes mellitus (NIDDM) no insulínica dependiente) en un humano, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-diabético.

El término “agente anti-diabético”, se refiere a compuestos seleccionados del grupo formado por 1) agonistas PPAR γ tales como el pioglitazone (actos) o rosiglitazone (avandia), y similares; 2) biguanidas tales como el metformin (glucofago), y similares; 3) sulfonilureas como por ejemplo la glibenclamida, glimepirida (amaryl), glipizida (glucotrol), gliburide (DiaBeta), y similares; 4) nonsulfonilureas como la nateglinida (starlix), repaglimida (prandin), y similares; 5) agonistas PPAR α/γ como GW-2331, y similares; 6) inhibidores DPP-IV como LAF-237 (vildagliptin), MK-0431, BMS-477118 (saxagliptin) ó GSK23A y similares; 7) activadores de la glucoquinasa tales como los compuestos descritos por ejemplo en WO 00/58293 A1, y similares; 8) inhibidores de la α -glucosidasa tales como la acarbosa (precosa) o miglitol (glyset), y similares.

Es también un objeto de la invención el empleo como se ha descrito más arriba para la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-diabético.

El empleo de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de la diabetes tipo II en un paciente que también está recibiendo un tratamiento con un agente anti-diabético es también un objetivo de la presente invención.

El término “agente para disminución de lípidos” se refiere a compuestos seleccionados del grupo formado por 1) secuestrantes de ácidos biliares tales como la colestiramina (questran), colestipol (colestid) y similares; 2) inhibidores de la reductasa HMG-CoA tales como el atorvastatin (lipitor), cerivastatin (baycol), fluvastatin (lescol), pravastatin (pravachol), simvastatin (zocor) y similares; 3) inhibidores de la absorción del colesterol como por ejemplo el ezetimibe, y similares; 4) inhibidores del CETP como por ejemplo el torcetrapib, JTT 705 y similares; 5) agonistas del PPAR α como por ejemplo el beclofibrate, gemfibrozil (lopilid), fenofibrate (lipidil), bezafibrate (bezalip), y similares; 6) inhibidores de la síntesis de las lipoproteínas como por ejemplo la niacina y similares; y 7) agonistas del receptor de la niacina como por ejemplo el ácido nicotínico, y similares.

El empleo de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de dislipidemias en un paciente que está también recibiendo tratamiento con un agente para la disminución de lípidos, es también un objetivo de la presente invención.

5 El término “agente anti-hipertensivo” o “agente para la disminución de la presión de la sangre” se refiere a compuestos seleccionados del grupo formado por 1) inhibidores de la enzima (ACE) convertidora de la angiotensina incluyendo el benazepril (lotensin), captopril (capoten), enalapril (vasotec), fosinopril (monopril), lisinopril (prinivil, zestril), moexipril (univasc), perindopril (coversum), quinapril (accupril), ramipril (altace), trandolapril (mavik), y similares; 2) antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo el candesartan (atacand), eprosartan (teveten), irbesartan (avapro), losartan (cozaar), telmisartan (micardis), valsartan (diovan), y similares; 3) bloqueadores adrenérgicos (periféricos o centrales) como por ejemplo los bloqueadores beta-adrenérgicos, incluyendo el acebutolol (sec-
10 trol), atenolol (tenormin), betaxolol (kerlone), bisoprolol (zebeta), carteolol (cartrol), metoprolol (lopressor; topol-XL), nadolol (corgard), penbutolol (levatol), pindolol (visken), propranolol (inalderal), timolol (blockadren) y similares; bloqueadores adrenérgicos alfa/beta incluyendo el carvedilol (coreg), labetalol (normodyne), y similares; bloqueadores adrenérgicos alfa-1 incluyendo el prazosin (minipress), doxazosin (cardura), terazosin (hytrin), phenoxybenzamine (dibenzylamine), y similares; bloqueadores adrenérgico-neuronales periféricos incluyendo el guanadrel (hylorel), guanethidine (ismelin), reserpine (serpasil), y similares; bloqueadores adrenérgicos alfa-2 incluyendo el α -methyl-
15 dopa (aldomet), clonidine (catapres), guanabenz (wyntensin), guanfacine (tenex), y similares; 4) dilatadores de los vasos sanguíneos (vasodilatadores) incluyendo el hydralazine (apresoline), minoxidil (loniten), clonidine (catapres), y similares; 5) bloqueadores del canal del calcio incluyendo el amlodipine (norvasc), felodipine (plendil), isradipine (dynacirc), nifedipine (cardine sr), nifedipine (procardia, adalat), nisoldipine (sular), diltiazem (cardizem), verapamil (isoptil), y similares; 6) diuréticos como por ejemplo las tiazidas y agentes similares a las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida (hydrodiuril, microzide), clorotiazida (diuril), chlorthalidone (hygroton), indapamide (lozol), metolazone (mykrox), y similares; diuréticos de asa, como por ejemplo el bumetanide (bumex) y el furosemide (lasix), ácido etacrínico (edecrin), torsemide (demadex), y similares; diuréticos ahorradores de potasio, incluyendo el amiloride (midamor), triamterene (dyrenium), spironolactone (aldactone), y el tiamenidine (symcor) y similares; 7) inhibidores de la tirosina hidroxilasa, incluyendo el metyrosine (demser), y similares; 8) inhibidores neutros de la endopeptidasa, incluyendo el BMS-186716 (omapatrilato), UK-79300 (candoxatril), ecadotril (sinorphan), BP-1137 (fasidotril), UK-
20 79300 (sapatrilato) y similares; y 9) antagonistas del endothelin incluyendo el tezosentan (RO0610612), A308165, y similares.

El empleo de un compuesto de fórmula I en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y prevención de la hipertensión en un paciente que está también recibiendo un tratamiento con un agente anti-hipertensivo, es también un objetivo de la presente invención.

Como se ha descrito más arriba, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, poseen valiosas propiedades farmacológicas. Específicamente se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son buenos antagonistas del receptor 3 de la histamina (H3R) y/o agonistas inversos.

El siguiente ensayo se efectuó con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I).

Ensayo de unión con la ^3H -(R) α -metilhistamina

Se efectuaron experimentos de unión en saturación, empleando membranas HR3-CHO preparadas como se describe en Takahashi, K., Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218.

Una cantidad apropiada de membrana (60 a 80 μg proteína/pocillo) se incubó en concentraciones crecientes de dihidrocloruro ^3H -(R) α -metilhistamina (0,10 a 10 nM). La unión no específica se determinó empleando un exceso de
50 200 veces de dihidrobromuro de (R) α -metilhistamina frío (concentración final 500 nM). La incubación se efectuó a temperatura ambiente (en placas con pocillos profundos y con agitación durante tres horas). El volumen final en cada pocillo fue de 250 μl . La incubación fue seguida por una rápida filtración sobre filtros GF/B (sumergidos previamente en 100 μl de PEI al 0,5% en Tris 50 mM agitando a 200 rpm durante dos horas). La filtración se efectuó empleando un recogedor de células y las placas filtrantes se lavaron a continuación cinco veces con tampón de lavado enfriado con
55 hielo, conteniendo NaCl 0,5 M. Después de la recogida de células, las placas se secaron a 55°C durante 60 minutos, a continuación añadimos fluido de centelleo (Microscint 40, 40 microl en cada pocillo) y se determinó la cantidad de radioactividad sobre el filtro con un contador Packard superior, después de agitar las placas durante dos horas a 200 rpm a temperatura ambiente.

Tampón de unión: 50 mM de Tris-HCl pH 7,4 y 5 mM de $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ pH 7,4. Tampón de lavado: 50 mM de Tris-HCl pH 7,4 y 5 mM de $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ y 0,5 M de NaCl pH 7,4.

Medición indirecta de la afinidad de los agonistas inversos H3R: doce concentraciones crecientes (que van desde 10 μM hasta 0,3 nM) de los compuestos seleccionados fueron ensayados cada vez en experimentos competitivos de unión
65 empleando la membrana de la línea celular humana HR3-CHO. Una cantidad apropiada de proteína como por ejemplo, aproximadamente 500 cpm de unión de RAMH a Kd, fueron incubados durante 1 hora a temperatura ambiente en 250 μl de volumen final en placas de 96 pocillos en presencia de ^3H -(R) α -metilhistamina (1 nM concentración final = Kd). La unión no específica se determinó empleando un exceso de 200 veces de dihidrobromuro de (R) α -metilhistamina.

Todos los compuestos fueron ensayados con una concentración única por duplicado. Los compuestos que mostraron una inhibición de la [^3H]-RAMH en más del 50% fueron ensayados de nuevo para determinar el IC_{50} en un experimento de una serie de diluciones. Se calcularon los K_i de IC_{50} basados en la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108).

Los compuestos de la presente invención tiene unos valores K_i dentro del margen de aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 1000 nM, de preferencia desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 100 nM, y con más preferencia desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 30 nM. La siguiente tabla muestra valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	K_i (nM)
Ejemplo 1	48,4
Ejemplo 4	22,7
Ejemplo 8	83,1

La demostración de actividades biológicas adicionales de los compuestos de la presente invención, puede lograrse mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo*, y mediante ensayos *in vivo* ya bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de trastornos asociados a la obesidad tal como la diabetes, el síndrome X, ó la enfermedad aterosclerótica y trastornos asociados como por ejemplo la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia, se emplearon los siguientes ensayos.

Método para la medición de niveles de glucosa en sangre

Ratones db/db (adquiridos en Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) fueron sangrados (bien sea por el ojo o por la vena caudal) y se agruparon de acuerdo con el equivalente medio de los niveles de glucosa en sangre. Se dosificaron oralmente (mediante sonda con un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto del ensayo una vez al día durante 7 a 14 días. En este punto, los animales se sangraron de nuevo por el ojo o por la vena caudal y se determinaron los niveles de glucosa en sangre.

Método para la medición de los niveles de triglicéridos

Ratones hApoA1 (adquiridos en Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME), fueron sangrados (bien sea por el ojo o por la vena caudal) y se agruparon de acuerdo con el equivalente medio de los niveles de triglicéridos en suero. Se dosificaron oralmente (mediante sonda con un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto del ensayo una vez al día durante 7 a 14 días. Los animales se sangraron de nuevo por el ojo o por la vena caudal y se determinaron los niveles de triglicéridos en suero.

Método para la medición de los niveles de colesterol HDL

Para determinar los niveles de colesterol HDL en plasma, se sangraron ratones hApoA1 y se agruparon por el equivalente medio de los niveles de colesterol HDL en plasma. Los ratones se dosificaron oralmente una vez al día con el vehículo o el compuesto de ensayo durante 7 a 14 días, y a continuación se desangraron el día siguiente. El plasma se analizó para determinar el colesterol HDL.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, puede emplearse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden ser administrados por ejemplo, peroralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos lacados, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, o tópicamente, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar a cualquier persona experta en la técnica, llevando los compuestos descritos de fórmula (I) y su forma farmacéuticamente aceptable, a una forma de administración galénica, juntamente con materiales de soporte adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, sólidos o líquidos, y, si se desea, coadyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales de soporte adecuados no son solamente materiales de soporte inorgánicos, sino también materiales de soporte orgánicos. Así por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, pueden emplearse como materiales de soporte para comprimidos, comprimidos lacados, grageas y cápsulas de gelatina duras. Materiales de soporte adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (en el caso de cápsulas de gelatina blanda y en función de la naturaleza del ingrediente activo no es necesario sin embargo ningún soporte). Materiales de soporte adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Materiales de soporte adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Materiales de soporte adecuados para supositorios son por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Materiales de soporte adecuados para preparaciones tópicas son los glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de la celulosa.

Estabilizadores habituales, conservantes, humectantes y agentes emulsionantes, agentes para mejorar la consistencia, agentes para mejorar el sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias tampón, solubilizantes, colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes entran en consideración como coadyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad que hay que controlar, la edad y condición individual del paciente y el modo de administración, y debe, por supuesto elegirse según las necesidades individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos entra en consideración una dosis diaria aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 1000 mg, especialmente aproximadamente de 1 mg, a aproximadamente 100 mg. En función de la dosificación es conveniente administrar la dosis diaria en varias unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente aproximadamente 0,1-500 mg, de preferencia 0,5-100 mg, de un compuesto de fórmula (I).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con más detalle. Sin embargo no se pretende con ellos limitar de ninguna manera el ámbito de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-piperidin-1-il-metanona

a) Paso 1: *éster etílico del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico*

Una mezcla de 1 g (3,7 mmoles) del éster etílico del ácido 6-bromo-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-2-carboxílico (preparado de acuerdo con el método descrito en la patente WO 2003/064423 A1) y 2,8 g (18,6 mmoles) de 1-ciclopentil-piperazina (comercialmente adquirible), se calentó a 140°C durante 1 hora. La mezcla se absorbió sobre isoluto y se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre sílica, eludiendo con un gradiente formado con n-heptano y acetato de etilo (0,1% de NEt₃). La evaporación de las fracciones del producto rindió 501 mg (39%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS: (m/e: 343,4 (MH⁺)).

b) Paso 2: *hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico*

Una mezcla de 700 mg (2 mmoles) del éster etílico del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y 0,43 g (10 mmoles) de LiOH x H₂O en 10 ml de THF, 5 ml de metanol y 5 ml de agua, se calentó a 65°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se trató con agua en HCl acuoso (conc.). El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó obteniéndose 0,63 g (88%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS: (m/e): 315,3 (MH⁺).

c) Paso 3: *[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-2-il]-piperidin-1-il-metanona*

Una mezcla de 0,63 g (1,8 mmoles) de hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico y 1,14 g (9 mmoles) de cloruro de oxalilo en 30 ml de DCM, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar todos los volátiles se trataron 27,4 mg (0,08 mmoles) del residuo con 2 ml de DCM, y se trataron con 20,4 mg (0,24 mmoles) de piperidina y 40,5 mg (0,4 mmoles) de NEt₃. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de evaporar todos los volátiles, el residuo se trató con una mezcla de DMF/metanol/agua/NEt₃ y se sometió a la purificación mediante una HPLC preparativa de fase inversa, eludiendo con un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05% de NEt₃). Después de evaporar las fracciones del producto, se obtuvieron 4,0 g (13%) del compuesto del título

MS (m/e): 382,4 (MH⁺).

ES 2 344 077 T3

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del ejemplo 1 han sido sintetizados otros derivados de la 6-piperazinil-1H-pirrol[2,3-b]piridina, a partir del hidro-cloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico (preparado en el paso 2), y la respectiva amina mencionada en la tabla 1. Los ejemplos están resumidos en la tabla 1 y comprenden desde el ejemplo 2 al ejemplo 20.

TABLA 1

Ej. nº	PM	Nombre químico	Materiales de partida	PM encontrado (MH ⁺)
2	367,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y pirrolidina (comercialmente adquirible)	368,3
3	395,6	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y 3-metil-piperidina (comercialmente adquirible)	396,4
4	395,6	ciclohexilamida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y ciclohexilamina (comercialmente adquirible)	396,4
5	395,6	azepan-1-il-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-metanona	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y azepan (comercialmente adquirible)	396,4 í

ES 2 344 077 T3

Ej. n°	PM	Nombre químico	Materiales de partida	PM encontra- do (MH ⁺)
6	395,6	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y 2-metil-piperidina (comercialmente adquirible)	396,2
7	381,5	ciclopentilamida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-carboxílico	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)- 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y ciclopentilamina (comercialmente adquirible)	382,4
8	383,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y 3-hidroxi-pirrolidina (comercialmente adquirible)	384,4
9	409,6	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-metanona	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y 3,5-dimetil-piperidina (comercialmente adquirible)	410,3

ES 2 344 077 T3

Ej. n°	PM	Nombre químico	Materiales de partida	PM encontrado (MH ⁺)
10	355,5	propilamida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y propilamina (comercialmente adquirible)	356,3
11	392,5	(S)-1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil]-pirrolidin-2-carbonitrilo	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y (S)-pirrolidin-2-carbonitrilo (comercialmente adquirible)	393,3
12	437,6	ciclohexil-isopropil-amida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y ciclohexil-isopropil-amina (comercialmente adquirible)	438,4
13	383,5	[6-(4- ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b] piridin-2-il]-morfolin-4-il-metanona	Hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y morfolina (comercialmente adquirible)	384,4

ES 2 344 077 T3

Ej. n°	PM	Nombre químico	Materiales de partida	PM encontrado (MH ⁺)
14	409,6	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-metanona	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y 2-isopropil-pirrolidina (comercialmente adquirible)	410,4
15	395,6	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanone	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico y 4-metil-piperidina (comercialmente adquirible)	396,4
16	417,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)- 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y 4,4-difluoro-piperidina (comercialmente adquirible)	418,3
17	417,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-metanona	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)- 1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y 3,3-difluoro-piperidina (comercialmente adquirible)	418,3

ES 2 344 077 T3

Ej. nº	PM	Nombre químico	Materiales de partida	PM encontrado (MH ⁺)
18	411,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y 4-metoxi-piperidina (comercialmente adquirible)	412,4
19	397,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y 3-hidroxi-piperidina (comercialmente adquirible)	398,3
20	369,5	dietilamida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico	hidrocloruro del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico, y dietilamina (comercialmente adquirible)	370,3

ES 2 344 077 T3

Ejemplo A

Pueden prepararse comprimidos lacados conteniendo los siguientes ingredientes, de una manera convencional:

5	<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
	Núcleo:		
10	Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
	Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
15	Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
	Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
20	Glicolato sódico de almidón	12,5 mg	17,0 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
	(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
25	Película de laca:		
	Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
30	Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
35	Oxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
	Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio y se comprime para obtener los núcleos de 120 ó 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución/suspensión acuosa de la película de laca mencionada anteriormente,

Ejemplo B

Pueden prepararse cápsulas conteniendo los siguientes ingredientes, de una manera convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizan, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

ES 2 344 077 T3

Ejemplo C

Las soluciones para inyección pueden tener la siguiente composición:

Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Carbonato de sodio	para obtener un pH final de 7
Agua para soluciones de inyección	hasta 1,0 ml

Ejemplo D

Pueden elaborarse cápsulas blandas de gelatina que contienen los siguientes ingredientes, de una manera convencional

Contenido de la cápsula

Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarilla	8,0 mg
Aceite hidrogenado de soja	8,0 mg

Aceites vegetales parcialmente hidrogenados 34,0 mg

Aceite de soja 110,0 mg

Peso del contenido de la cápsula 165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina 75,0 mg

Glicerina 85 % 32,0 mg

Karion 83 8,0 mg (materia seca)

Dióxido de titanio 0,4 mg

Oxido de hierro amarillo 1,1 mg

El ingrediente activo se disuelve en la masa fundida de los otros ingredientes, y la mezcla se envasa en cápsulas blandas de gelatina de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda llenas, se tratan de acuerdo con los procedimientos habituales.

ES 2 344 077 T3

Ejemplo E

Pueden prepararse bolsitas que contienen los siguientes ingredientes, de manera convencional

5	Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
	Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
10	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
	Carboximetil celulosa de sodio	14,0 mg
15	Polivinilpirrolidona K 30	3010,0 mg
	Estearato de magnesio	10,0 mg
20	Aditivos saborizantes	1,0 mg

25 El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

30

35

40

45

50

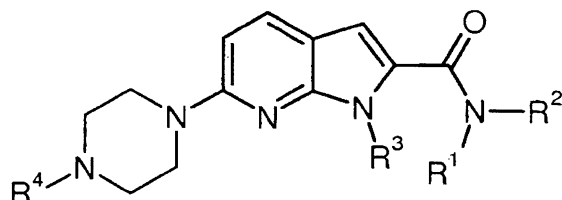
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general:



I

en donde

R¹ se selecciona del grupo formado por alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquino de 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo, cicloalquilo de 4 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfanilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilcarbamoilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógenoalcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono e hidroxilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el anillo de fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

heteroarilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono en donde el anillo de heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

heterociclilo en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y heterociclilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R² se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquino de 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfanilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilcarbamoilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente

seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno-alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono en donde el anillo de fenilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

heteroarilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en donde el anillo de heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

heterociclilo en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y

heterociclilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; o

R¹ y R² juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo saturado o parcialmente sin saturar de 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre el nitrógeno, oxígeno, o azufre, un grupo sulfonilo o un grupo sulfonilo,

ES 2 344 077 T3

en donde el anillo heterocíclico saturado o parcialmente sin saturar, está sin substituir o substituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halógenoalquilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o

5

está condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo sin substituir o substituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono y halógeno;

10 R^3 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo de 1 al 8 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

15 alcanoilo de 1 a 8 átomos de carbono, cianoalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilsulfonilo en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogenoalcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

20 fenilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogenoalcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

25 fenilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, halogenoalcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y

heteroarilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o halógeno;

30 R^4 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 2. Compuestos de fórmula de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno,

alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, alquino de 2 a 8 átomos de carbono,

40 cicloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

45

alquilsulfanilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

dialquilamino de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

50 dialquilcarbamoilo de 1 a 8 átomos de carbono-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

fenilo sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógenoalcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, fenilalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el anillo de fenilo puede estar sin substituir o

55

substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

60 heteroarilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el anillo de heteroarilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, e hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono,

heterociclilo en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y heterociclilo-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el anillo de heterociclilo puede estar sin substituir o substituido con uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

65

y R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R¹ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ y R² juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente sin saturar de 4, 5, 6 ó 7 miembros, opcionalmente conteniendo otro heteroátomo seleccionado entre el nitrógeno, oxígeno, o azufre, un grupo sulfinilo o un grupo sulfonilo,

estando dicho anillo heterocíclico saturado o parcialmente sin saturar, sin substituir o substituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo sin substituir o substituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono y halógeno.

5. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 4, en donde R¹ y R² juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo formado por morfolina, piperidina, 2,5-dihidropirrol, pirrolidina, azepan, piperazina, azetidina, tiomorfolina y 3,6-dihidro-2H-piridina, estando dicho anillo heterocíclico sin substituir o substituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo sin substituir o substituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono y halógeno.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 ó 5, en donde R¹ y R² juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo formado por la pirrolidina, piperidina, morfolina y azepan, en donde dicho anillo heterocíclico está sin substituir o substituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, halogenoalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, oxo, fenilo, bencilo, piridilo y carbamoilo.

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4 a 6, en donde R¹ y R² juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado del grupo formado por la pirrolidina, 3-hidroxipirrolidina, 2-ciano-pirrolidina, 2-isopropilpirrolidina, morfolina, piperidina, 3-metilpiperidina, 2-metilpiperidina, 3,5-dimetilpiperidina, 3,3-difluoropiperidina, 4,4-difluoropiperidina, 4-metoxipiperidina, 3-hidroxipiperidina y azepan.

8. Compuestos de fórmula I, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R³ es hidrógeno.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R⁴ es cicloalquilo.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁴ es ciclo-pentilo.

11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R⁴ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo formado por:

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-piperidina-1-il-metanona,

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

[6-(4-ciclopentil-piperazina-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,

ciclohexilamida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico,

azepan-1-il-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-2-il]-metanona,

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,

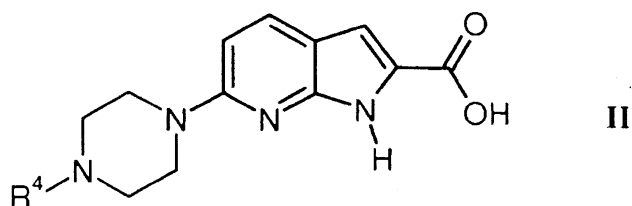
ciclopentilamida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico,

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-metanona,

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(3,5-dimetilpiperidin-1-il)-metanona,

propilamida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico,
 (S)-1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-2-carbonil]-pirrolidina-2-carbonitrilo,
 5 ciclohexil-isopropil-amida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico,
 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-morfolin-4-il)-metanona,
 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(2-isopropil-pirrolidina-1-il)-metanona,
 10 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 15 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 20 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 dietilamida del ácido 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, el cual procedimiento comprende la copulación de un compuesto de fórmula II

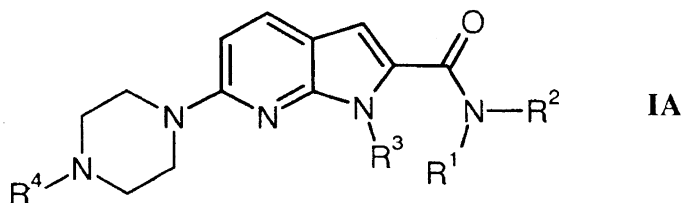


en donde R⁴ es como se ha definido en la reivindicación 1,

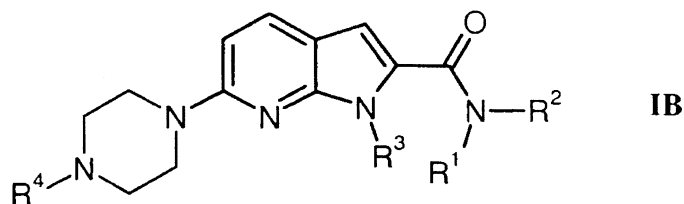
con una amina de fórmula III



en donde R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación 1, bajo las condiciones básicas para obtener un compuesto de fórmula IA:



en donde R^3 es hidrógeno, y opcionalmente transfiriéndose en un compuesto de fórmula IB:



15 en donde R^3 es un grupo como se ha definido en la reivindicación 1, distinto de hidrógeno, y si se desea, convirtiendo el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

20 14. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, así como un soporte y/o un coadyuvante farmacéuticamente aceptables.

25 15. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para emplear como sustancias terapéuticamente activas.

30 16. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para emplear como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3.

35 17. El empleo de los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3.

40 18. El empleo de acuerdo con la reivindicación 17, para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.