



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 292 931**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 207/09 (2006.01)
C07D 211/26 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03701477 .6**

86 Fecha de presentación : **27.01.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1474419**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2004**

54 Título: **Amidas de azetidinas, pirrolidinas, piperidinas y azepanos aminoalquilo sustituidos.**

30 Prioridad: **01.02.2002 DK 2002 00160**
07.10.2002 DK 2002 01501

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

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

72 Inventor/es: **Peschke, Bernd y**
Pettersson, Ingrid

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

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

Amidas de azetidinas, pirrolidinas, piperidinas y azepanos aminoalquilo sustituidos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a amidas nuevas de azetidinas, pirrolidinas, piperidinas y azepanos aminoalquilo sustituidos, al uso de estos compuestos como composiciones farmacéuticas, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y a un método de tratamiento que utiliza estos compuestos y composiciones. Los presentes compuestos muestran una afinidad de enlace alta y selectiva al receptor H3 de la histamina lo que indica una actividad del receptor H3 de la histamina antagónica, agonística inversa o agonística. Como resultado, los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con el receptor H3 de la histamina.

15 **Antecedentes de la invención**

La existencia del receptor H3 de la histamina ha sido conocida durante varios años y el receptor es de interés actual para el desarrollo de medicamentos nuevos. Recientemente, el receptor H3 de la histamina humana ha sido clonado. El receptor H3 de la histamina es un autoreceptor presináptico localizado en el sistema periférico central y nervioso, la piel y en órganos tales como el pulmón, el intestino, probablemente el bazo y el tracto gastrointestinal. La última evidencia sugiere que el receptor H3 muestra actividad intrínseca constitutiva, tanto *in vitro* como *in vivo* (es decir es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Se ha demostrado que el receptor H3 de la histamina regula la liberación de la histamina y también de otros neurotransmisores tales como la serotonina y la acetilcolina. Se prevé en consecuencia que el antagonista o el agonista inverso del receptor H3 de la histamina aumenta la liberación de estos neurotransmisores en el cerebro. Un agonista del receptor H3 de la histamina, por el contrario, conduce a una inhibición de la biosíntesis de la histamina y a una inhibición de la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores tales como la serotonina y la acetilcolina. Estas conclusiones sugieren que los agonistas del receptor H3 de la histamina, los agonistas inversos y los antagonistas pueden ser mediadores importantes de la actividad neuronal. Por consiguiente, el receptor H3 de la histamina es un objetivo importante para una nueva terapéutica.

Los compuestos similares a los compuestos de la presente invención han sido preparados previamente, y se han investigado sus propiedades biológicas, ver WO 00/59880, US 2001/039286 y WO 00/39081. No obstante, estas referencias no revelan ni sugieren que estos compuestos puedan tener una actividad antagónica o agonística del receptor H3 de la histamina.

Varias publicaciones revelan la preparación y el uso de agonistas y antagonistas del H3 de la histamina. La mayoría de estos son derivados de imidazol. No obstante, se han descrito recientemente algunos ligandos sin imidazol del receptor H3 de la histamina (ver p. ej. Linney *et Al.*, J. Med. Chem. 2000,43,2362-2370; US 6,316,475, WO 01/66534 y WO 01/74810). No obstante, estos compuestos difieren estructuralmente de los presentes compuestos. Visto el interés existente en la técnica por los agonistas, los agonistas inversos y los antagonistas del receptor H3 de la histamina, los nuevos compuestos que interactúan con el receptor H3 de la histamina serían una aportación muy deseable para la técnica. La presente invención proporciona esta aportación a la técnica que está basada en el descubrimiento de que una clase nueva de amidas de azetidinas, pirrolidinas, piperidinas y azepanos aminoalquilo sustituidos tiene un afinidad alta y específica al receptor H3 de la histamina. Debido a su interacción con el receptor H3 de la histamina, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades y trastornos en los que resulta provechosa una interacción con el receptor H3 de la histamina. Así, los compuestos pueden encontrar uso p. ej. en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico, del sistema cardiovascular, del sistema pulmonar, del sistema gastrointestinal y del sistema endocrino.

50 **Definiciones**

En las fórmulas estructurales proporcionadas aquí y en toda la presente descripción, los términos siguientes tienen el significado indicado:

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

El término "C₁₋₆-alquilo" como se utiliza en este caso representa un grupo hidrocarburo saturado ramificado o recto que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos de C₁₋₆-alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo y similares.

60 El término "C₂₋₆-alqueno" como se utiliza en este caso representa un grupo hidrocarburo ramificado o recto que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; 1-propenilo; 2-propenilo, isopropenilo; 1,3-butadienilo; 1-butenilo; 2-butenilo; 1-pentenilo; 2-pentenilo; 1-hexenilo; 2-hexenilo y similares.

65 El término "C₂₋₆-alquino" como se utiliza en este caso representa un grupo hidrocarburo ramificado o recto que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace triple. Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; 1-propinilo; 2-propinilo; 1-butinilo; 2-butinilo; 1-pentinilo; 2-pentinilo; 1-hexinilo; 2-hexinilo y similares.

ES 2 292 931 T3

El término “C₃₋₆-alquilenilo” como se utiliza en este caso representa un grupo hidrocarburo saturado bivalente ramificado o recto que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los grupos C₃₋₆-alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-propileno; 1,3-propileno, butileno, isobutilideno, pentileno, hexileno y similares.

5 El término “C₃₋₆-alquenileno” como se utiliza en este caso representa un grupo hidrocarburo ramificado o recto bivalente que tiene de 3 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble. Los grupos C₃₋₆-alquenileno incluyen, pero no se limitan a, n-propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno y similares.

10 El término “C₁₋₆-alcoxi” como se utiliza en este caso se refiere al radical -O-C₁₋₆-alquilo, donde C₁₋₆-alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos representativos son metoxi, etoxi n-propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi y similares.

15 El término “C₁₋₆-alquiltio” como se utiliza en este caso se refiere al radical -S-C₁₋₆-alquilo, donde C₁₋₆-alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos representativos son metiltio, etiltio, isopropiltio, n-propiltio, butiltio, pentiltio y similares.

20 El término “C₁₋₆-alquilsulfinilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical -S(=O)-C₁₋₆-alquilo, donde C₁₋₆-alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos representativos son metilsulfinilo, etilsulfinilo, isopropilsulfinilo, n-propilsulfinilo, butilsulfinilo, pentilsulfinilo y similares.

El término “C₁₋₆-alquilsulfonilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical-S(=O)₂-C₁₋₆-alquilo, donde C₁₋₆-alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos representativos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo y similares.

25 El término “C₁₋₇-alcanoilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical -C(=O)H o -C(=O)C₁₋₆-alquilo, donde C₁₋₆-alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos representativos son formilo, acetilo, propionilo, butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo y similares.

30 El término “C₁₋₆-alquilcarbamoilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical -C(=O)NH-C₁₋₆-alquilo, donde C₁₋₆-alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos representativos son metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo, butilcarbamoilo, pentilcarbamoilo, hexilcarbamoilo y similares.

35 El término “di-C₁₋₆-alquilcarbamoilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical -C(=O)N(C₁₋₆-alquil)₂, donde C₁₋₆-alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Debe ser entendido que los grupos C₁₋₆-alquilo pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos representativos son dimetilcarbamoilo, metiletilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, diisopropilcarbamoilo, di-n-propilcarbamoilo, dibutilcarbamoilo, dipentilcarbamoilo, dihexilcarbamoilo y similares.

40 El término “C₃₋₈-cicloalquilo” como se utiliza en este caso representa un grupo carbocíclico monocíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. Ejemplos representativos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

45 El término “C₅₋₈-cicloalquilenilo” como se utiliza en este caso representa un grupo carbocíclico monocíclico no aromático que tiene de 5 a 8 átomos de carbono y al menos un enlace doble. Ejemplos representativos son ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, y similares.

El término “C₃₋₈-cicloalcanoilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical-C(=O)-C₃₋₈-cicloalquilo, donde C₃₋₈-cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos representativos son ciclopropanoilo, ciclobutanoilo, ciclopentanoilo, ciclohexanoilo, cicloheptanoilo, ciclooctanoilo, y similares.

50 El término “C₃₋₈-cicloalquilcarbamoilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical -C(=O)NH-C₃₋₈-cicloalquilo, donde C₃₋₈-cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos representativos son ciclopropilcarbamoilo, ciclobutilcarbamoilo, ciclopentilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo, cicloheptilcarbamoilo, ciclooctilcarbamoilo, y similares.

55 El término “C₃₋₈-cicloalquil-oxicarbonilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical -C(=O)-O-C₃₋₈ cicloalquilo, donde C₃₋₈-cicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos representativos son ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo, ciclooctiloxicarbonilo, y similares.

60 El término “arilo” como se utiliza en este caso se destina a incluir sistemas de anillos aromáticos carbocíclico tales como fenilo, bifenililo, naftilo, antraceno, fenantrenilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno y similares. El arilo está también destinado a incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados arriba. Ejemplos no limitativos de derivados de este tipo parcialmente hidrogenados son 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo y similares.

65 El término “ariloxi” como se utiliza en este caso se refiere al radical -O-arilo, donde el arilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitativos son fenoxi, naftoxi, antracenoiloxi, fenantreniloxi, fluoreniloxi, indeniloxi y similares.

El término “aroilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical $-C(=O)$ arilo, donde el arilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitativos son benzoilo, naftoilo, antracencilcarbonilo, fenantrenilcarbonilo, fluorenilcarbonilo, indenilcarbonilo y similares.

5 El término “arilitio” como se utiliza en este caso se refiere al radical $-S$ -arilo, donde el arilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitativos son fenoxi, naftoxi, antracenciltio, fenantreniltio, fluoreniltio, inderiltio y similares.

10 El término “arilsulfinilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical $-S(=O)$ arilo, donde el arilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitativos son fenilsulfinilo, naftilsulfinilo, antracencilsulfinilo, fenantrenilsulfinilo, fluorenilsulfinilo, indenilsulfinilo y similares.

15 El término “arilsulfonilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical $-S(=O)_2$ -arilo, donde el arilo es tal como se ha definido anteriormente. Ejemplos no limitativos son fenilsulfonilo, naftilsulfonilo, antracencilsulfonilo, fenantrenilsulfonilo, fluorenilsulfonilo, indenilsulfonilo y similares.

20 El término “heteroarilo” como se utiliza en este caso se destina a incluir sistemas heterocíclicos de anillos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre tal como furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo; 1,2,3-triazolilo; 1,2,4-triazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo; 1,2,3-triazinilo; 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-oxadiazolilo; 1,2,4-oxadiazolilo; 1,2,5-oxadiazolilo; 1,3,4-oxadiazolilo; 1,2,3-tiadiazolilo; 1,2,4-tiadiazolilo; 1,2,5-tiadiazolilo; 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazinil, indolil, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinoleínilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares. El heteroarilo está también destinado a incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas heterocíclicos enumerados arriba. Ejemplos no limitativos de derivados de este tipo parcialmente hidrogenado son 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirrolinilo, pirazolinilo, indanilo, indolinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazepinilo y similares.

30 El término “heteroarilo” como se utiliza en este caso se refiere al radical $-C(=O)$ heteroarilo, donde el heteroarilo es tal como se ha definido anteriormente.

35 El término “heteroariloxi” como se utiliza en este caso se refiere al radical $-O$ -heteroarilo; donde el heteroarilo es tal como se ha definido anteriormente. Algunos de los términos definidos anteriormente pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y después de esta incidencia cada término será definido independientemente del otro.

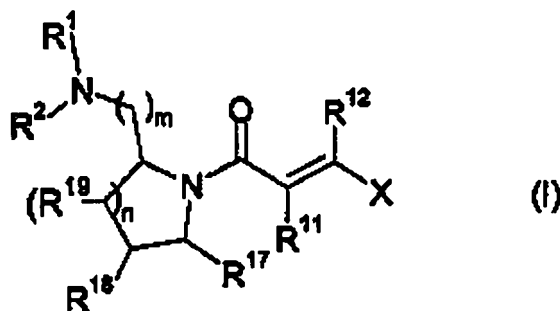
40 El término “opcionalmente sustituido” como se utiliza en este caso significa que los grupos en cuestión son bien insustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes específicos. Cuando los grupos en cuestión son sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El término “tratamiento” como se utiliza en este caso significa el seguimiento y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, trastorno o condición.

45 El término se destina a incluir el retraso de la progresión de la enfermedad, trastorno o condición, el alivio o mitigación de síntomas y complicaciones, y/o la curación o eliminación de la enfermedad, trastorno o condición. El paciente que debe ser tratado es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Descripción de la invención

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



65 donde

m es 1, 2 o 3;

ES 2 292 931 T3

n es 0, 1, 2 o 3;

R¹ y R² son independientemente

5 hidrógeno,

C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenoilo o C₂₋₆-alquiniilo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquenoilo, halógeno e hidróxilo, o

10 C₃₋₈-cicloalquilo o C₅₋₈-cicloalquenoilo, que puede opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenoilo y C₂₋₆-alquiniilo,

o R¹ y R² juntos forman un puente de C₃₋₆-alquileo o un puente de C₃₋₆-alquenoilo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo,

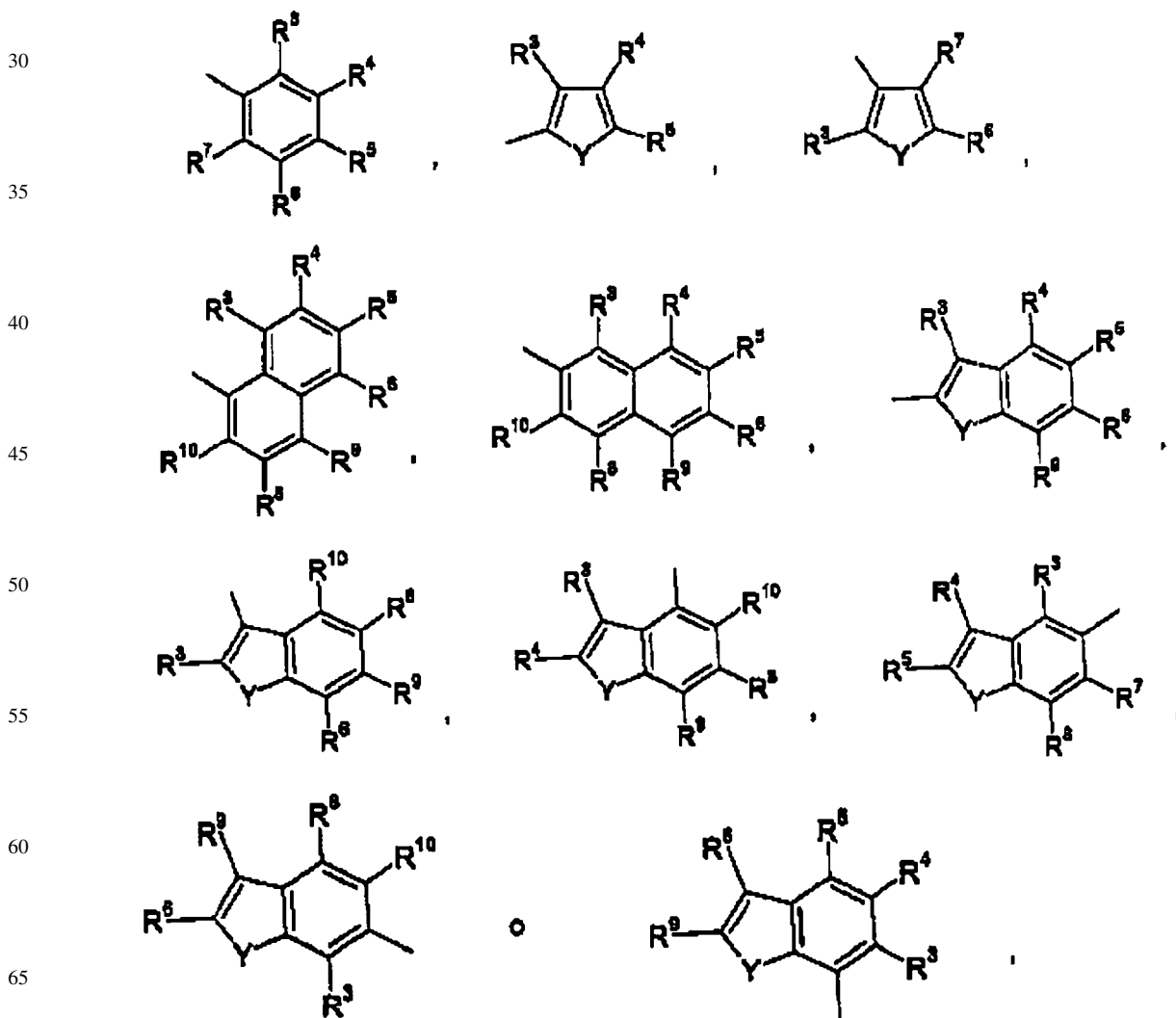
15 R¹¹ y R¹² independientemente son

hidrógeno,

20 C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquenoilo, halógeno e hidróxilo, o

C₃₋₈-cicloalquilo o C₅₋₈-cicloalquenoilo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo,

25 X es



ES 2 292 931 T3

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente

- hidrógeno, halógeno, ciano, -NR¹⁵R¹⁶, hidróxilo, carbamoilo, carboxilo, -CF₃, -OCF₃, carboxilo, amidino, guanidino o nitro, o

5

- C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₇-alcanoilo, C₁₋₆-alquilcarbamoilo, di-C₁₋₆-alquilcarbamoilo, C₁₋₆-alquiloxi-carbonilo, C₁₋₆-alquiltio, C₁₋₆-alquilsulfinilo, C₁₋₆-alquilsulfonilo, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxicarbonilo, ariltio, arilsulfinilo o arilsulfonilo,

10 que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano y -NR¹⁵R¹⁶,

R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente

15 hidrógeno o carbamoilo,

C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquenoilo, halógeno, hidróxilo, ciano y amino, o

20 C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquenoilo, C₁₋₆-alquilcarbamoilo, di-C₁₋₆-alquilcarbamoilo o C₁₋₆-alquiloxi-carbonilo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano, amino, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenoilo y C₂₋₆-alquinilo,

25 o R¹⁵ y R¹⁶ juntos forman un puente de C₃₋₆-alquileo o un puente de C₃₋₆-alquenoilo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo,

o dos o más de R³ y R⁴, R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶, R⁶ y R⁷, R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹, R⁹ y R⁶, y R⁸ y R¹⁰ juntos forman un puente seleccionado de -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O- y C₃₋₅-alquileo,

30 o R¹¹ y R³, R¹¹ y R⁷, o R¹¹ y R¹⁰ juntos forman un puente seleccionado de -O-, -S-, -CH₂-, -C(=O), -CH(OH), -NR¹³-, -OCH₂- y -CH₂O-,

R¹³ es

35 hidrógeno,

C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquenoilo, halógeno, hidróxilo, ciano y amino,

40 C₃₋₈-cicloalquilo o C₅₋₈-cicloalquenoilo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano, amino, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenoilo y C₂₋₆-alquinilo,

Y es -CH₂-, -C(=O)-, -NR¹⁴-, -O-, -S-, -CH₂O-, -OCH₂- o -CH(OH)-,

45 R¹⁴ es

hidrógeno,

50 C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquenoilo, halógeno, hidróxilo, ciano y amino,

C₃₋₈-cicloalquilo o C₅₋₈-cicloalquenoilo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano y amino,

55 R¹⁷ es hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenoilo o C₂₋₆-alquinilo,

R¹⁸ y R¹⁹ independientemente son hidrógeno, halógeno, hidróxilo, amino, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenoilo o C₂₋₆-alquinilo,

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

En una forma de realización R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son todos hidrógeno.

65

En otra forma de realización m es 1.

En además otra forma de realización n es 1.

ES 2 292 931 T3

En otra forma de realización R^1 y R^2 juntos forman un puente de C_{3-6} -alquileo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo.

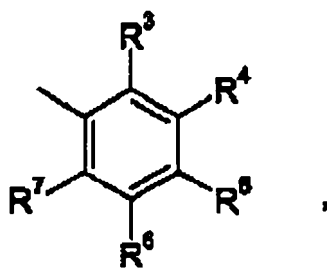
En una forma de realización R^1 y R^2 juntos forman un puente de C_4 -alquileo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo.

En otra forma de realización R^1 y R^2 juntos forman un puente de C_4 -alquileo.

En otra forma de realización adicional R^{11} es hidrógeno.

En otra forma de realización R^{12} es hidrógeno.

En otra forma de realización X es



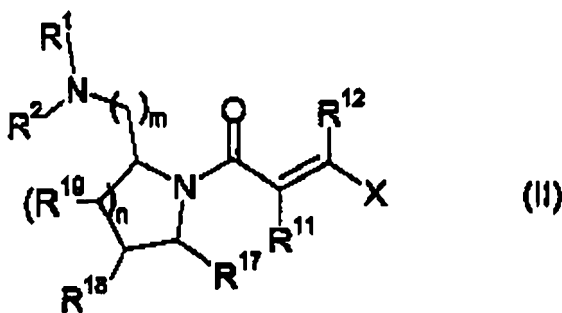
donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son tal y como se ha definido para la fórmula (I).

En una forma de realización R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son independientemente seleccionadas de hidrógeno, halógeno, $-CF_3$ y C_{1-6} -alcoxi.

En otra forma de realización cuatro de los sustituyentes R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno y el sustituyente restante está seleccionado de halógeno, $-CF_3$ y C_{1-6} -alcoxi.

Debe ser entendido que cuando n es 2 o 3, los grupos R^{19} pueden ser iguales o diferentes.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos de la fórmula general (II):



donde

m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

R^1 y R^2 son independientemente

hidrógeno,

C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquileo o C_{2-6} -alquinilo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de C_{3-8} -cicloalquilo, C_{5-8} -cicloalquileo, halógeno e hidróxilo, o

C_{3-8} -cicloalquilo o C_{5-8} -cicloalquileo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquileo y C_{2-6} -alquinilo,

ES 2 292 931 T3

o R¹ y R² juntos forman un puente de C₃₋₆-alquileo o un puente de C₃₋₆-alquilenilo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo,

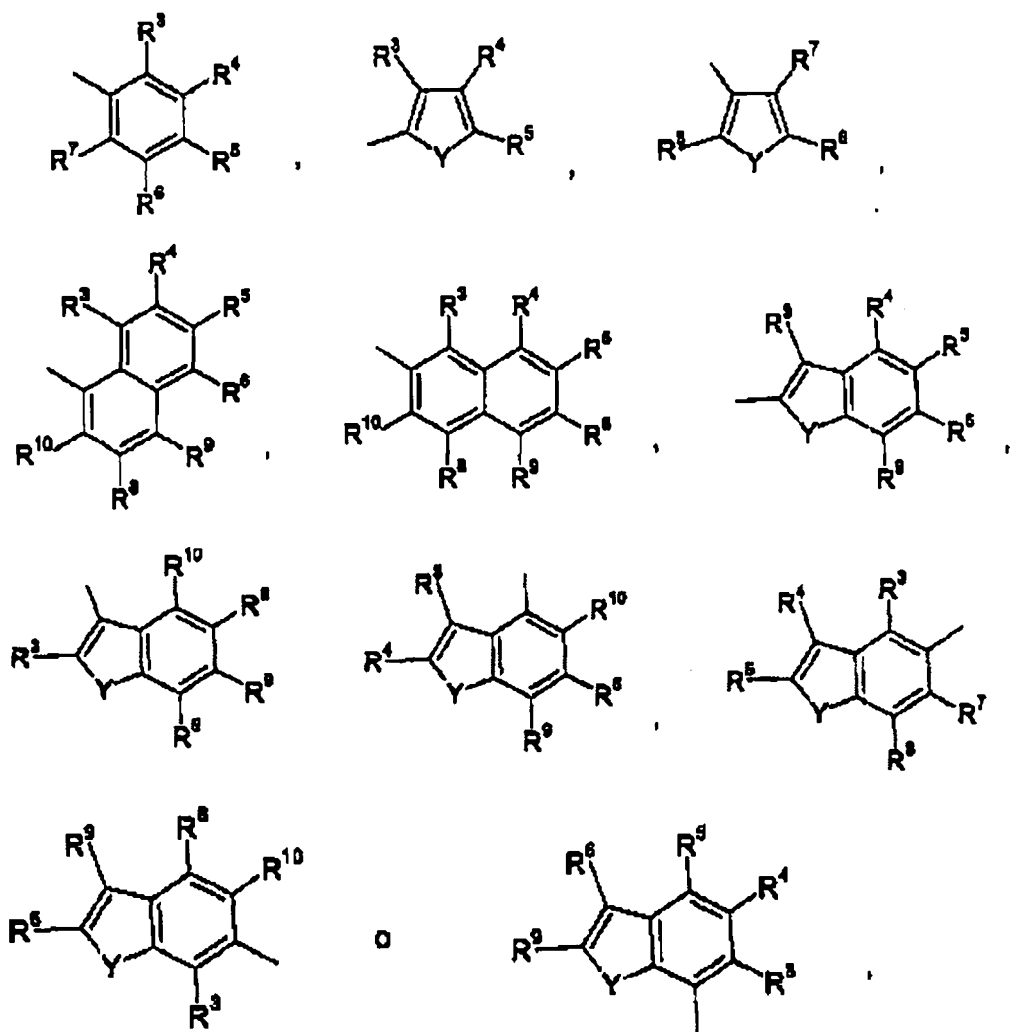
R¹¹ y R¹² son independientemente

hidrógeno,

C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquilenilo, halógeno e hidróxilo, o

C₃₋₈-cicloalquilo o C₅₋₈-cicloalquilenilo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo,

X es



R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente

- hidrógeno, halógeno, ciano, -NR¹⁵R¹⁶, hidróxilo, carbamoilo, carboxilo, -CF₃, -OCF₃, carboxilo, amidino, guanidino o nitro, o
- C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₇-alcanoilo, C₁₋₆-alquilcarbamoilo, di-C₁₋₆-alquilcarbamoilo, C₁₋₆-alquiloxi-carbonilo, C₃₋₈-cicloalquilo, C₃₋₈-cicloalcanoilo, C₃₋₈-cicloalquilcarbamoilo, C₃₋₈-cicloalquil-oxi-carbonilo, C₁₋₆-alquiltio, C₁₋₆-alquilsulfinilo, C₁₋₆-alquilsulfonilo, C₁₋₆-alquilsulfonil-O-, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxicarbonilo, ariltio, arilsulfanilo, arilsulfanilo, heteroarilo, heteroarilo, o heteroariloxi

que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano y -NR¹⁵R¹⁶,

ES 2 292 931 T3

R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente

hidrógeno o carbamoilo,

5 C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalqueno, halógeno, hidróxilo, ciano y amino, o

10 C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalqueno, C₁₋₆-alquilcarbamoilo, di-C₁₋₆-alquilcarbamoilo o C₁₋₆-alquilo-oxicarbonilo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano, amino, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno y C₂₋₆-alquino,

o R¹⁵ y R¹⁶ juntos forman un puente de C₃₋₆-alquileo o un puente de C₃₋₆-alquenileo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo,

15 o dos o más de R³ y R⁴, R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶, R⁶ y R⁷, R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹, R⁹ y R⁶, y R⁸ y R¹⁰ juntos forman un puente seleccionado de -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O- y C₃₋₅-alquileo,

o R¹¹ y R³, R¹¹ y R⁷, o R¹¹ y R¹⁰ juntos forman un puente seleccionado de -O-, -S-, -CH₂-, -C(=O)-, -CH(OH)-, -NR¹³-, -OCH₂- y -CH₂O-,

20 R¹³ es

hidrógeno,

25 C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalqueno, halógeno, hidróxilo, ciano y amino,

C₃₋₈-cicloalquilo o C₅₋₈-cicloalqueno, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano, amino, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno y C₂₋₈-alquino,

30 -Y es -CH₂-, -C(=O)-, -NR¹⁴-, -O-, -S-, -CH₂O-, -OCH₂- o -CH(OH)-,

R¹⁴ es

35 hidrógeno,

C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalqueno, halógeno, hidróxilo, ciano y amino,

40 C₃₋₈-cicloalquilo o C₅₋₈-cicloalqueno, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano y amino,

R¹⁷ es hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno o C₂₋₆-alquino,

45 R¹⁸ y R¹⁹ independientemente son hidrógeno, halógeno, hidróxilo, amino, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno o C₂₋₆-alquino,

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

50

En otra forma de realización R¹ es

hidrógeno,

55

C₁₋₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalqueno, halógeno e hidróxilo, o

60 R¹ y R² juntos forman un puente de C₃₋₆-alquileo o un puente de C₃₋₆-alquenileo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo.

En otra forma de realización R¹ es

65 C₁₋₆-alquilo, o

R¹ y R² juntos forman un puente de C₃₋₆-alquileo o un puente de C₃₋₆-alquenileo, que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo.

ES 2 292 931 T3

En otra forma de realización R¹ es

C₁₋₆-alquilo, o

5 R¹ y R² juntos forman un puente de C₃₋₆-alquileo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo.

En otra forma de realización R¹ es

10

C₁₋₆-alquilo, o

R¹ y R² juntos forman un puente de C₄₋₅-alquileo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo.

15

En otra forma de realización R¹ es

C₁₋₆-alquilo, o

20

R¹ y R² juntos forman un puente de C₄₋₅-alquileo.

En otra forma de realización R¹ y R² juntos forman un puente de C₄₋₅-alquileo.

25

En otra forma de realización R¹ y R² juntos forman un puente de C₄-alquileo.

En otra forma de realización R¹ y R² juntos forman un puente de C₄-alquileo.

30

En otra forma de realización m es 1

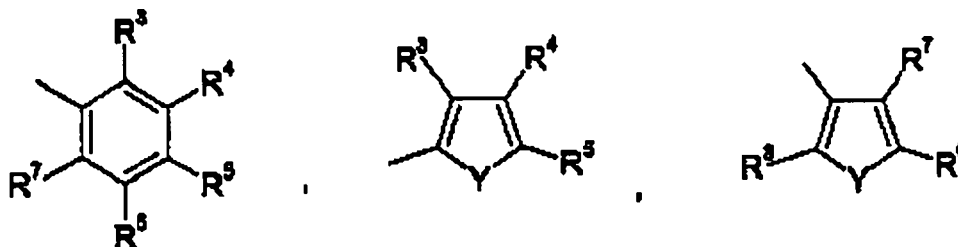
En otra forma de realización n es 1 o 2

En otra forma de realización n es 1

35

En otra forma de realización X es

40



donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal y como se define en la reivindicación 1.

50

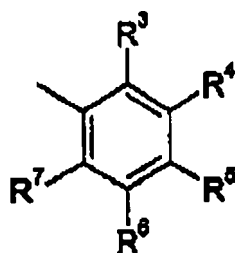
En otra forma de realización Y es -O- o -S-

En otra forma de realización Y es -O-

En otra forma de realización X es

55

60



donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal y como se define en la reivindicación 1.

ES 2 292 931 T3

En otra forma de realización R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ están independientemente seleccionados de

- hidrógeno, halógeno, ciano, -NR¹⁵R¹⁶, -CF₃, -OCF₃, o nitro, donde R¹⁵ y R¹⁶ son tal y como se define en la reivindicación 1

- C₁₋₆-alcoxi, C₃₋₆-cicloalquil-carbonilo, arilo, heteroarilo, C₃₋₈-cicloalcanoilo, C₁₋₆-alquilsulfonilo o C₁₋₆-alquilsulfonil-O- que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más halógenos

o R⁴ y R⁵ juntos forman un puente de -OCH₂O-,

o R¹¹ y R³ juntos forman un puente seleccionado de -O- o -S-.

En otra forma de realización R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados de

- hidrógeno, halógeno, ciano, -CF₃, o -OCF₃

- C₁₋₆-alcoxi; 1,2,4-triazolilo, ciclopropanoilo o C₁₋₆-alquilsulfonil-O- que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más halógenos

o R⁴ y R⁵ juntos forman un puente de -OCH₂O-,

o R¹¹ y R³ juntos forman un puente seleccionado de -O- o -S-.

En otra forma de realización R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados de

- hidrógeno, halógeno, ciano, -CF₃, o -OCF₃

- -O-CH₃, 1,2,4-triazolilo, -O-CH₂CH₃, o CH₃-sulfonil-O- que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más halógenos

o R¹¹ y R³ juntos forman un puente seleccionado de -O- o -S-.

En otra forma de realización R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados de

- hidrógeno, halógeno, ciano, -CF₃, o -OCF₃

- -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, o CH₃-sulfonil-O- o CF₃-sulfonil-O-

o R¹¹ y R³ juntos forman un puente seleccionado de -O- o -S-.

En otra forma de realización R¹¹ es hidrógeno.

En otra forma de realización R¹² es hidrógeno o C₁₋₆-alquilo.

En otra forma de realización R¹² es hidrógeno o metilo.

En otra forma de realización R¹⁵ es hidrógeno.

En otra forma de realización R¹⁶ es hidrógeno.

En otra forma de realización R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son todos hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se prevé que los enantiómeros de cualquier tipo, tales como enantiómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de los mismos estén incluidos dentro del campo de la invención. Además, cuando un enlace doble o un sistema de anillos completamente o parcialmente saturados o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida están presentes en la molécula se pueden formar diastereómeros. Se prevé que los diastereómeros de cualquier tipo, tales como, diastereómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos estén incluidos dentro del campo de la invención.

Además, algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas diferentes y se prevé que cualquier forma tautomérica que los compuestos puedan formar, esté incluida dentro del campo de la presente invención. La presente invención también comprende las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Tales sales incluyen sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, las sales metálicas farmacéutica-

mente aceptables, las sales de amonio y las sales de amonio alquiladas. Las sales de adición ácidas incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos. Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídricos, bromhídricos, yodhídricos, fosfóricos, sulfúricos, nítricos y similares. Ejemplos representativos de ácidos adecuados orgánicos, incluyen ácidos fórmicos, acéticos, tricloroacéticos, trifluoroacéticos, propiónicos, benzoicos, cinámicos, cítricos, fumáricos, glicólicos, lácticos, maléicos, málicos, malónicos, mandélicos, oxálicos, pícricos, pirúvicos, salicílicos, succínicos, metanosulfónicos, etanosulfónicos, tartáricos, ascórbicos, pamóicos, bis-metileno salicílicos, etanodisulfónicos, glucónicos, citracónicos, aspárticos, esteáricos, palmíticos, EDTA, glicólicos, p-aminobenzoicos, glutámicos, benzenosulfónicos, p-toluenosulfónicos y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, que se incorpora aquí como referencia. Ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, de sodio, de potasio, de magnesio y similares. Ejemplos de sales de amonio y sales de amonio alquiladas incluyen sales de amonio, de metilamonio, de dimetilamonio, de trimetilamonio, de etilamonio, de hidroxietilamonio, de dietilamonio, de butilamonio, de tetrametilamonio y similares.

También se prevén como sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables los hidratos que pueden ser formados por los presentes compuestos.

Las sales de adición ácidas pueden ser obtenidas como los productos directos de la síntesis de los compuestos. De forma alternativa, la base libre puede ser disuelta en un solvente adecuado conteniendo el ácido apropiado, y la sal puede ser aislada evaporando el solvente o por el contrario separando la sal y el solvente.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con solventes de peso molecular estándar usando métodos bien conocidos por el experto en la materia. Los solvatos de este tipo están también considerados como estando dentro del campo de la presente invención.

La invención también comprende los profármacos de los presentes compuestos, los cuales con la administración sufren una conversión química mediante los procesos metabólicos antes de volverse sustancias farmacológicas activas. En general, los profármacos de este tipo serán derivados funcionales de los presentes compuestos, que pueden ser convertidos fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de la fórmula (I). Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de los derivados de los profármacos adecuados están descritos, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier; 1985.

La invención también comprende los metabolitos activos de los presentes compuestos.

Los compuestos de la presente invención interactúan con el receptor H3 de la histamina y en consecuencia son útiles para el tratamiento de una amplia variedad de condiciones y trastornos en los cuales son provechosas las interacciones del receptor H3 de la histamina.

En consecuencia, en otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I) así como a cualquier diastereómero o enantiómero o forma tautomérica del mismo incluyendo las mezclas del mismo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para el uso como una composición farmacéutica.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas comprendiendo, como sustancia activa, al menos un compuesto de la fórmula (I) o cualquier diastereómero o enantiómero o forma tautomérica del mismo incluyendo las mezclas del mismo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable junto con uno o más portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general (I) así como a cualquier diastereómero o enantiómero o forma tautomérica del mismo incluidas las mezclas del mismo o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionados con el receptor H3 de la histamina.

En otro aspecto adicional, la invención se refiere a un método para el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con el receptor H3 de la histamina el método comprendiendo administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o cualquier diastereómero o enantiómero o forma tautomérica del mismo incluidas las mezclas del mismo o una sal derivada farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica que lo incluya.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos con actividad antagonística o actividad agonística inversa del receptor H3 de la histamina que pueden, en consecuencia, ser útiles en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades y trastornos en los que el bloqueo del receptor H3 de la histamina es provechoso. En otro aspecto la invención se refiere a compuestos con actividad agonística del receptor H3 de la histamina y que pueden, en consecuencia, ser útiles en el tratamiento de una amplia gama de condiciones y de trastornos en los cuales es provechosa la activación del receptor H3 de la histamina.

En una forma de realización preferida de la invención, los presentes compuestos se utilizan para la preparación de una composición farmacéutica para la reducción del peso.

ES 2 292 931 T3

En una forma de realización preferida de la invención, los presentes compuestos se utilizan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del sobrepeso o de la obesidad.

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

10 En una forma de realización adicional preferida de la invención, los presentes compuestos se utilizan para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de trastornos y de enfermedades relacionadas con el sobrepeso o con la obesidad tales como la aterosclerosis, la hipertensión, la ITG (intolerancia a la glucosa), la diabetes, especialmente la diabetes tipo 2 (DMNID (diabetes mellitus no insulino dependiente)), la dislipidemia, la cardiopatía coronaria, la enfermedad de la vesícula biliar, la osteoartritis y varios tipos de cáncer tales como, los cánceres endométricos, de mama, de próstata y de colon.

15 En otra forma de realización adicional preferida de la invención los presentes compuestos son usados para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de trastornos de la alimentación tales como la bulimia y el trastorno por atracón.

20 En una forma de realización adicional preferida de la invención los presentes compuestos son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la ITG.

25 En una forma de realización adicional preferida de la invención los presentes compuestos son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Tal tratamiento incluye entre otras cosas el tratamiento para el retraso o la prevención de la progresión de la ITG a la diabetes tipo 2 al igual que el retraso o la prevención de la progresión de la diabetes tipo 2 no insulino dependiente a la diabetes tipo 2 insulino dependiente.

Los compuestos de la presente invención pueden también ser usados para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias tales como el asma, como anti-diarréicos y para la modulación de la secreción del ácido gástrico.

30 Además, los compuestos de la presente invención pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades asociadas con la regulación del sueño y del desvelo y para el tratamiento de la narcolepsia y trastornos de falta de atención.

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

35 Los presentes compuestos pueden también ser usados para el tratamiento de condiciones asociadas con la epilepsia.

Adicionalmente, los presentes compuestos pueden ser usados para el tratamiento del mareo y del vértigo.

40 Además, pueden ser útiles como reguladores de la secreción hipotálamo hipofisiaria, como antidepresivos, moduladores de la circulación cerebral, y para el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

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

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

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

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

55 En otro aspecto de la invención los presentes compuestos son administrados en combinación con una o más sustancias adicionales activas en cualquier proporción adecuada.

60 Tales agentes activos adicionales pueden ser seleccionados de agentes antiobesidad, anti-diabéticos, agentes anti-dislipidémicos, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones resultantes de o asociadas con la diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos que resultantes o asociados con la obesidad.

Asimismo, en otro aspecto de la invención los presentes compuestos son administrados en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito.

65 Agentes de este tipo pueden ser seleccionados del grupo que consiste en agonistas de CART (transcrito regulado por anfetamina y cocaína), antagonistas de NPY (neuropéptidos Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), agonistas de MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexina, agonistas de FNT (factor de necrosis tumoral), agonistas de FLC (factor liberador de la coticotropina), antagonistas de PU FLC (proteína de unión al factor liberador de la coticotropina), agonistas de la urocortina, agonistas β 3 adrenérgicos tales como CL-316243; AJ-9677; GW-0604; LY362884;

ES 2 292 931 T3

LY377267 o AZ-40140; agonistas de HEM (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de HCM (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la reabsorción de serotonina tales como la fluoxetina, el seroxat o el citalopram, inhibidores de la reabsorción de serotonina y de noradrenalina, compuestos de serotonina y noradrenérgicos mezclados; agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina; hormona del crecimiento, factores del crecimiento tales como la prolactina o el lactógeno placentario, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de HLT (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína desacoplante 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas DA (bromocriptina, dorexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisoma), moduladores RXR (receptor X retinoide), agonistas de TR β , inhibidores AGRP (proteína relacionada con Agouti), antagonistas opioides (tales como naltrexona), exendina-4; GLP-1 y factor ciliar neurotrófico.

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

En otra forma de realización el agente antiobesidad es la dexanfetamina o la anfetamina.

En otra forma de realización el agente antiobesidad es la fenfluramina o la dexfenfluramina.

En otra forma de realización adicional el agente antiobesidad es la sibutramina.

En otra forma de realización el agente antiobesidad es el orlistat.

En otra forma de realización el agente antiobesidad es el mazindol o la fentermina.

En otra forma de realización adicional el agente antiobesidad es la fendimetracina, el dietilpropión, la fluoxetina, el bupropión, el topiramato o el ecopipam.

En otro aspecto adicional los presentes compuestos son administrados en combinación con uno o más agentes antidiabéticos.

Agentes antidiabéticos pertinentes incluyen la insulina; análogos y derivados de la insulina tales como los descritos en EP 0 792 290 (Novo Nordisk A/S), p. ej. insulina humana N^{eB29}-Tetradecanoil des (B30); EP 0 214 826 y EP 0 705 275 (Novo Nordisk NS), p. ej. insulina humana Asp^{B28}, 5.504.188 (Eli Lilly), p. ej. insulina humana Lys^{B28}Pro^{B29}, EP 0 368187 (Aventis), p. ej. Lantus[®], que están todos incorporados aquí como referencia, derivados de GLP-1 tales como los descritos en WO 98/08871 (Novo Nordisk NS), que se incorporan aquí como referencia, así como los agentes hipoglucémicos oralmente activos.

Los agentes hipoglucémicos oralmente activos preferiblemente comprenden imidazolininas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinadionas, tiazolidinadionas, sensibilizadores de insulina, inhibidores de α -glucosidasa, agentes que actúan en el canal de potasio ATP-dependiente de las β -células p. ej. abridores del canal de potasio tales como los descritos en WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk NS) que están incorporados aquí como referencia, o la mitiglinida, o un bloqueante del canal de potasio, tal como BTS-67582, la nateglinida, antagonistas del glucagón tales como los descritos en WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk NS y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que están incorporados aquí como referencia, agonistas de GLP-1 tales como aquellos descritos en WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que están incorporados aquí como referencia, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-N), inhibidores PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glicogenólisis, moduladores de la absorción de glucosa, inhibidores de GSK-3 (glucógeno-sintasa quinasa-3), compuestos modificadores del metabolismo lipídico tales como los agentes antilipídicos, los compuestos reductores de la ingesta de alimentos, los agonistas PPAR (receptor activado por el proliferador del perixoma) y RXR (receptor X retinoide), tal como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

En una forma de realización de la invención los presentes compuestos son administrados en combinación con la insulina o un análogo o un derivado de la insulina, tal como la insulina humana N^{eB29}-Tetradecanoil des (B30), la insulina humana Asp^{B28}, la insulina humana Lys^{B28}Pro^{B29} Lantus[®], o una preparación de mezcla que comprende uno o más de los mismos.

En otra forma de realización de la invención los presentes compuestos son administrados en combinación con una sulfonilurea p. ej. tolbutamida, cloropropamida, tolazamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida, glicazida o gliburida.

En otra forma de realización de la invención los presentes compuestos son administrados en combinación con una biguanida p. ej. metformina.

En otra forma de realización adicional de la invención los presentes compuestos son administrados en combinación con una meglitinida p. ej. repaglinida o nateglinida.

En otra forma de realización adicional de la invención los presentes compuestos son administrados en combinación con un sensibilizador de insulina y tiazolidinadiona p. ej. troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona,

ES 2 292 931 T3

isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174 o los compuestos descritos en WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), que están incorporados aquí como referencia.

5 En otra forma de realización adicional de la invención los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con un sensibilizador de insulina p. ej. tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o compuestos descritos en WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 (Dr. Reddy's Research Foundation) y WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, 10 WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), que están incorporados aquí por referencia.

En otra forma de realización de la invención los presentes compuestos son administrados en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa p. ej. voglibosa, emigliato, miglitol o acarbosa.

15 En otra forma de realización de la invención los presentes compuestos son administrados en combinación con un agente que actúa en el canal de potasio ATP-dependiente de las β -células p. ej. tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

20 En otra forma de realización de la invención los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con la nateglinida.

En otra forma de realización adicional de la invención los presentes compuestos son administrados en combinación con un agente antilipídico p. ej. colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrocil, lovastatina, pravastatina, 25 simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos son administrados en combinación con más de uno de los compuestos mencionados arriba p. ej. en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como la gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; acarbosa y retformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; 30 insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

Además, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con uno o más agentes antihipertensivos.

35 Ejemplos de agentes antihipertensivos son los β -bloqueantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol inhibidores de ECA (enzima de conversión de la angiotensina) tales como benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueantes del canal de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamil, y α -bloqueantes tales como doxazosina, urapidil, prazosina y terazosina. Se puede hacer una referencia adicional a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

40 Debe ser entendido que se considera dentro del objetivo de la presente invención cualquier combinación adecuada con dieta y/o ejercicio de los compuestos según la invención, con uno o más de los compuestos mencionados arriba y opcionalmente con una o más sustancias activas.

Composiciones farmacéuticas

45 Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos o en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis bien individuales o bien múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden ser formuladas con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como otros adyuvantes y excipientes cualquiera conocidos de acuerdo con las técnicas convencionales tales como aquellos descritos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995. Las composiciones farmacéuticas pueden ser específicamente formuladas para la administración por cualquier 55 vía adecuada tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo preferida la vía oral. Será apreciado que la vía preferida dependerá de la condición general y edad del sujeto que tenga que ser tratado, la naturaleza de la condición que tenga que ser tratada y la sustancia activa elegida.

60 Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, pueden ser preparados con revestimientos tales como revestimientos entéricos o pueden ser formulados de manera que proporcione una liberación de la sustancia activa así como una liberación sostenida o prolongada según los métodos bien conocidos en la técnica.

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

ES 2 292 931 T3

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles que deben ser reconstruidos en soluciones estériles inyectables o dispersiones antes del uso. Las formulaciones inyectables de depósito están también contempladas como pertenecientes al campo de la presente invención.

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

Una dosificación oral típica está en la gama de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de masa corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de masa corporal al día, y más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de masa corporal al día administradas en una o más dosificaciones tales como 1 a 3 dosificaciones. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y del modo de administración, del sexo, de la edad, del peso y de la condición general del sujeto tratado, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad tratada y cualquier enfermedad concomitante que tenga que ser tratada y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para la administración oral una o más veces al día tal como 1 a 3 veces al día puede contener de 0,05 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 500 mg, y más preferiblemente de aproximadamente de 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para las vías parenterales, tales como, la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y cualquier administración similar, normalmente las dosis están en la gama de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral. Los compuestos de esta invención son generalmente utilizados como la sustancia libre o como una sal derivada farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo es una sal de adición ácida de un compuesto teniendo la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de la fórmula (I) contiene una base libre, estas sales son preparadas de una manera convencional mediante el tratamiento de una solución o suspensión de una base libre de la fórmula (I) con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, los ácidos inorgánicos y orgánicos. Ejemplos representativos están mencionados arriba. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado tal como un ión de sodio o de amonio.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones de los compuestos nuevos de la fórmula (I) en solución estéril acuosa, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o de cacahuete. Estas soluciones acuosas deberían ser tamponadas de forma adecuada si fuera necesario y el diluyente líquido debería volverse primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios estériles acuosos empleados están todos fácilmente disponibles por técnicas estándares conocidas por los expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o productos de relleno sólidos inertes, solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos. Ejemplos de portadores sólidos son la lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno o agua. De forma similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo, solos o mezclados con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos nuevos de la fórmula (I) y los portadores farmacéuticamente aceptables son luego fácilmente administradas en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración descritas.

Las formulaciones pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria por métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos, cada una conteniendo una cantidad predeterminada de la sustancia activa, y pudiendo incluir un excipiente adecuado.

Estas formulaciones pueden estar en forma de polvo o gránulos, como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

Si se usa un soporte sólido para la administración oral, la preparación puede estar en forma de comprimidos, puesta en una cápsula de gelatina dura en polvo o granulada o puede estar en forma de un comprimido o pastilla.

La cantidad de portador sólido variará mucho pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

ES 2 292 931 T3

Un comprimido típico, que puede ser preparado por técnicas de disposición en comprimidos convencionales, puede contener:

5 Núcleo

	Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	5.0 mg
10	Lactosum Ph. Eur.	67.8 mg
	Celulosa, microcrist. (Avicel)	31.4 mg
	Amberlite® IRP88*	1.0 mg
15	Magnesii stearas Ph. Eur.	c.s.

* Polacrilina de potasio NF, desintegrante de comprimidos,, Rohm y Haas.

20

Revestimiento

25	Metilcelulosa de hidroxipropilo	aprox.	9 mg
	Mywacett 9-40 T**	aprox	0.9 mg

30

** Monoglicérido acilado usado como plastificante para el revestimiento pelicular.

35 Si se desea, la composición farmacéutica de la invención puede comprender el compuesto de la fórmula (I) en combinación con sustancias adicionales farmacológicamente activas tal y como se ha descrito anteriormente.

40 Ejemplos

Los espectros de la RMN fueron registrados por los instrumentos de 300 MHz y 400 MHz de Bruker. Se realizó la HPLC-MS en un instrumento de Perkin Elmer (API 100).

45 HPLC (Método A)

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

55 HPLC (Método B)

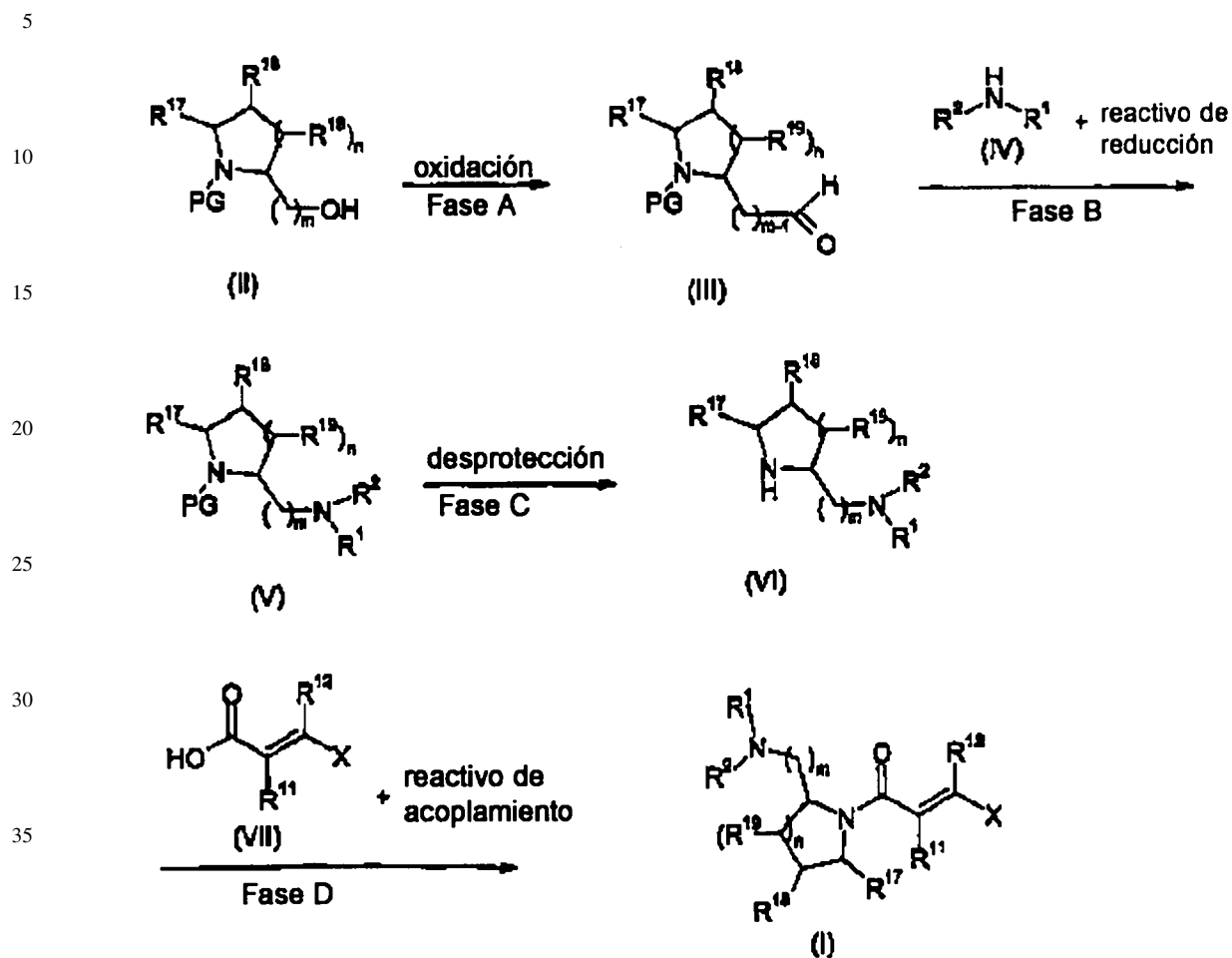
El análisis de RP fue realizado usando un sistema Alliance Waters 2695 regulado con un detector Waters 2487 dualband. Las detecciones de UV fueron recogidas usando una columna Symmetry C18, 3,5 µm; 3,0 mm x 100 mm. Se eluyó con un gradiente lineal del 5-90% de acetonitrilo; el 90-0% de agua, y el 5% de ácido trifluoroacético (1,0%) en agua durante 8 minutos a un nivel de flujo de 1.0 ml/min.

60

65

Procedimiento general (A)

Los compuestos de la fórmula (I) según la invención pueden ser preparados por el procedimiento general (A):



Fase A

45 Los compuestos de la fórmula general (I) se obtienen a partir de un alcohol de amino N-protegido de la fórmula general (II). El grupo protector puede ser elegido entre los grupos protectores conocidos en la técnica y descritos en la bibliografía (p. ej. T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons Inc., New York, 1991). El alcohol de amino de la fórmula general (II) es oxidado por un método adecuado conocido en la técnica, p. ej. usando cloruro de oxalilo y dimetilsulfóxido o dicitohexilcarbodiimida y dimetilsulfóxido para producir un aldehído de la fórmula general (III).

Fase B

55 El aldehído de la fórmula general (III) se hace reaccionar con una amina de la fórmula general (IV) bajo condiciones ácidas o neutras con un reactivo de reducción tal como p. ej. acetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio para dar una amina de la fórmula general (V).

Fase C

60 El grupo protector se elimina por un método conocido en la técnica y descrito en la bibliografía (p. ej. T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2a Edición, John Wiley & Sons Inc. Nueva York; 1991) para dar una amina de la fórmula general (VI) bien como una base libre o como una sal.

Fase D

65 La amina de la fórmula general (VI) - bien como una base libre o como una sal - se hace reaccionar con un ácido de fórmula (VII) y un reactivo de enlace tal como p. ej. una combinación de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y una sal de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o una combinación de sal de hidrocloreto 3-hidroxi-

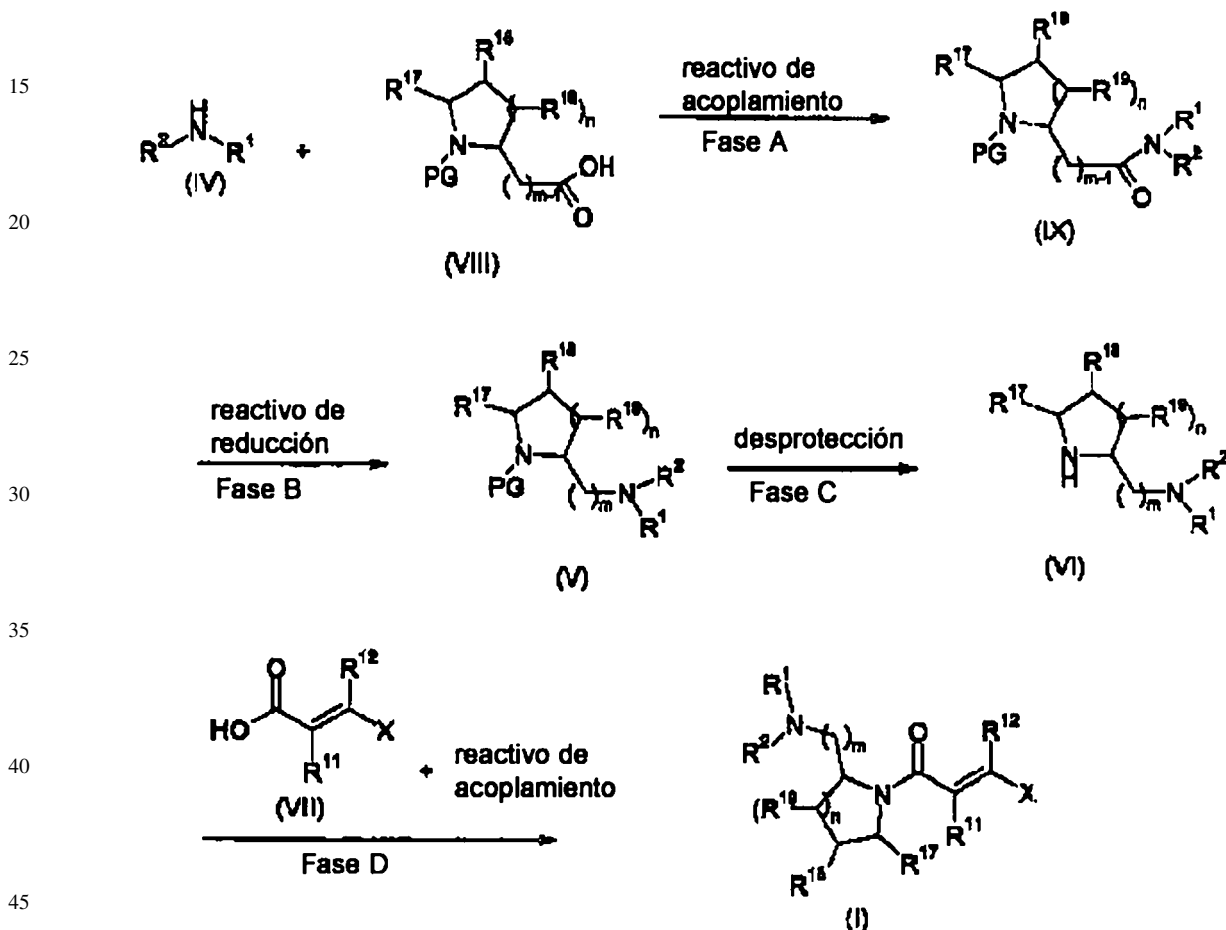
1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de una base de amina tal como p. ej. trietilamina o etildiisopropilamina, o con un derivado activado del ácido de la fórmula (VII) tal como p. ej. un cloruro de ácido, imidazolida de ácido o un éster fenólico para dar un compuesto de la fórmula general (I).

5

Procedimiento general (B)

Los compuestos de la fórmula (I) según la invención pueden también ser preparados por el procedimiento general (B):

10



35

40

45

Fase A

50

Los compuestos de la fórmula general (I) son sintetizados de un aminoácido *N*-protegido de la fórmula general (VIII). El grupo protector puede ser elegido entre los grupos protectores conocidos en la técnica y descritos en la bibliografía (p. ej. T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2ª Edición, John Wiley & Sons Inc. Nueva York; 1991). Una amina de la fórmula general (IV) - bien como una base libre o como una sal - se hace reaccionar con un aminoácido *N*-protegido de la fórmula general (VIII) y un reactivo de enlace tal como p. ej. una combinación de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y sal de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o una combinación de 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona y sal de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, opcionalmente en presencia de una base de amina tal como p. ej. trietilamina o etildiisopropilamina, o un derivado activado del ácido de la fórmula general (VIII) tal como p. ej. un cloruro de ácido, ácido de imidazolida o un éster fenólico para dar una amida de la fórmula general (IX).

55

60

Fase B

65

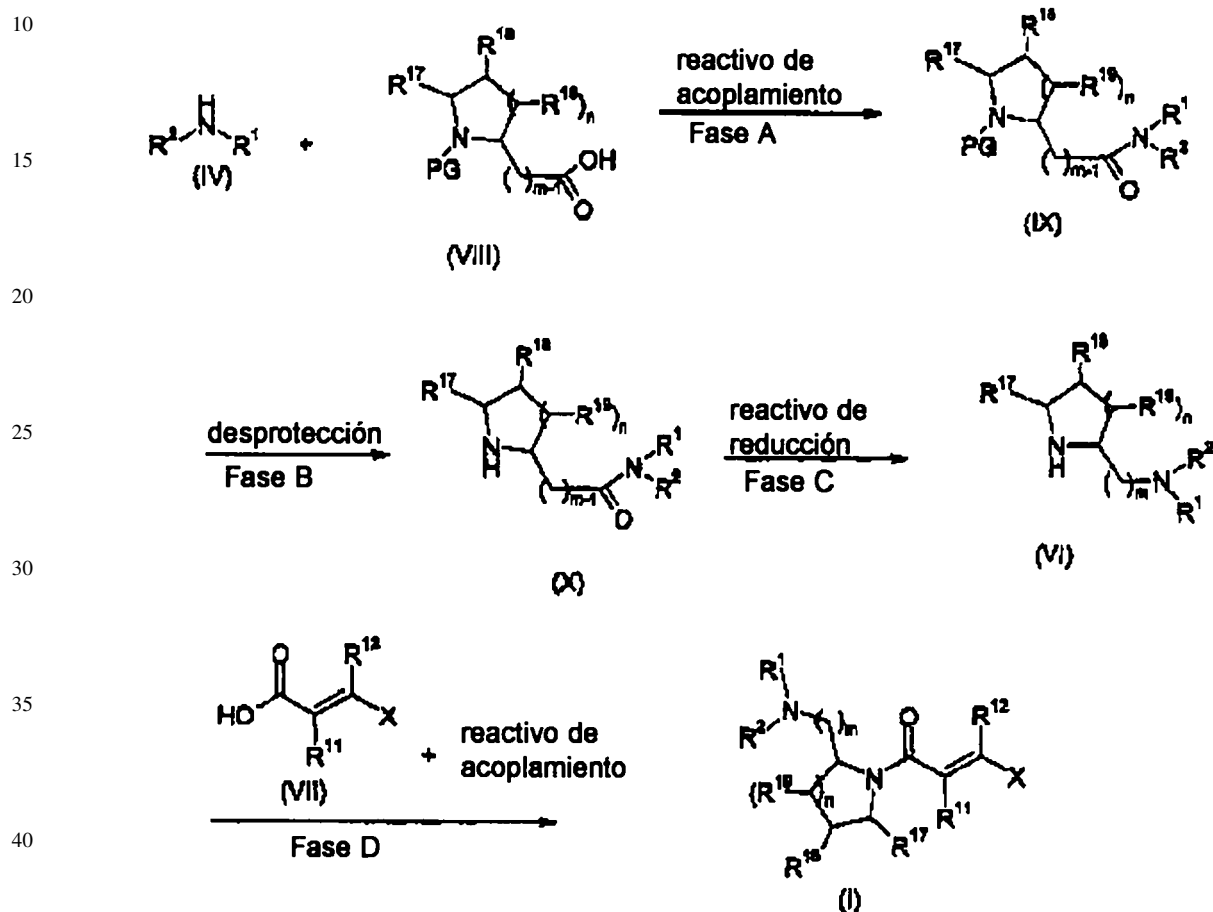
La amida (IX) es reducida con un reactivo de reducción apropiado tal como p. ej. borano, una combinación de borohidruro de sodio y yodina o una combinación de borohidruro de sodio y ácido sulfúrico para dar una amina de la fórmula general (V).

ES 2 292 931 T3

Fase C y fase D

Estas fases son idénticas para las fases C y D del procedimiento general (A).

5 Procedimiento general (C)



Fase A

Esta fase es idéntica a la Fase A del procedimiento general (B).

Fase B

55 El grupo de protección de la amina es eliminado por un método conocido en la técnica (p. ej. T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2ª Edición, John Wiley & Sons Inc. Nueva York; 1991) para dar una amida de la fórmula general (X) bien como una base libre o como una sal.

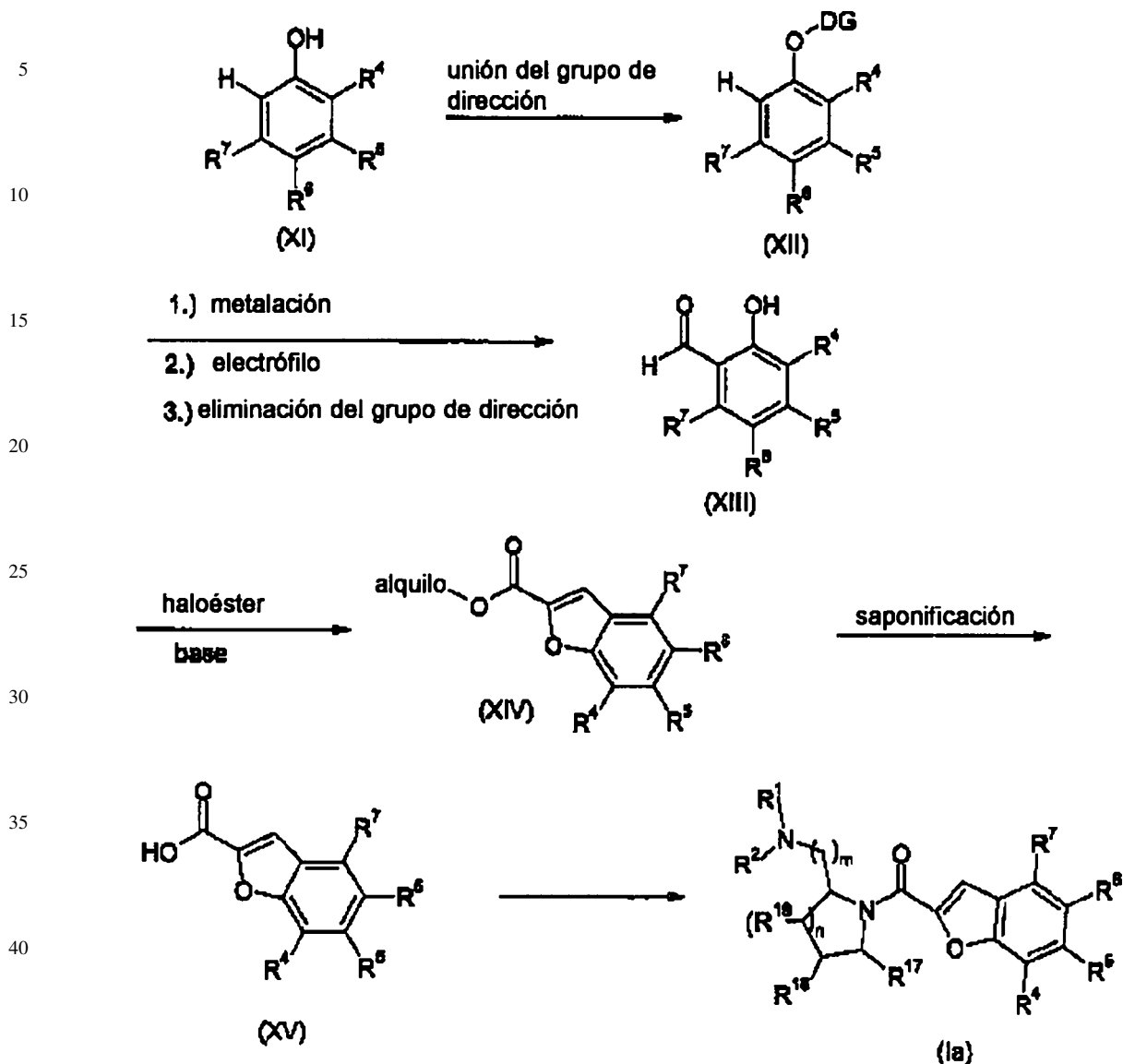
Fase C

60 La amida (X) es reducida con un reactivo de reducción apropiado tal como p. ej. hidruro de aluminio y litio, produciendo una amina de la fórmula general (VI).

Fase D

Esta fase es idéntica a la fase D del procedimiento general (A).

Procedimiento general (D)



Fase A

Un grupo de dirección GD de la metalación (p. ej. un grupo 2-tetrahidropirani) es fijado a un fenol de tipo (XI) de la manera conocida para una persona experta en la técnica o como se describe en la bibliografía (p. ej. T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2ª Edición, John Wiley & Sons Inc. Nueva York; 1991) para dar un compuesto de tipo (XII).

Fase B

El compuesto de tipo (XII) es tratado con un alquilmetal reactivo tal como n-butillitio sec.-butillitio o terc-butillitio con o sin un reactivo quelante tal como *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina a una temperatura apropiada tal como una temperatura entre -78°C y a la temperatura ambiente durante un tiempo apropiado (5 min a 16 h). Un electrófilo adecuado tal como *N,N*-dimetilformamida es añadido. El grupo de dirección es eliminado durante el desarrollo o durante una fase usando un método conocido para un experto en la técnica o como se describe en la bibliografía (p. ej. T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2ª Edición, John Wiley & Sons Inc. Nueva York; 1991) para dar un aldehído de tipo (XIII).

Fase C

El aldehído de tipo (XIII) es reaccionado con un 2-haloéster adecuado tal como p. ej. bromomalonato de dietilo en presencia de una base apropiada tal como carbonato potásico en un solvente apropiado tal como la etil metil cetona a una temperatura apropiada (p. ej. entre 0°C y 200°C) para dar el éster de tipo (XIV).

ES 2 292 931 T3

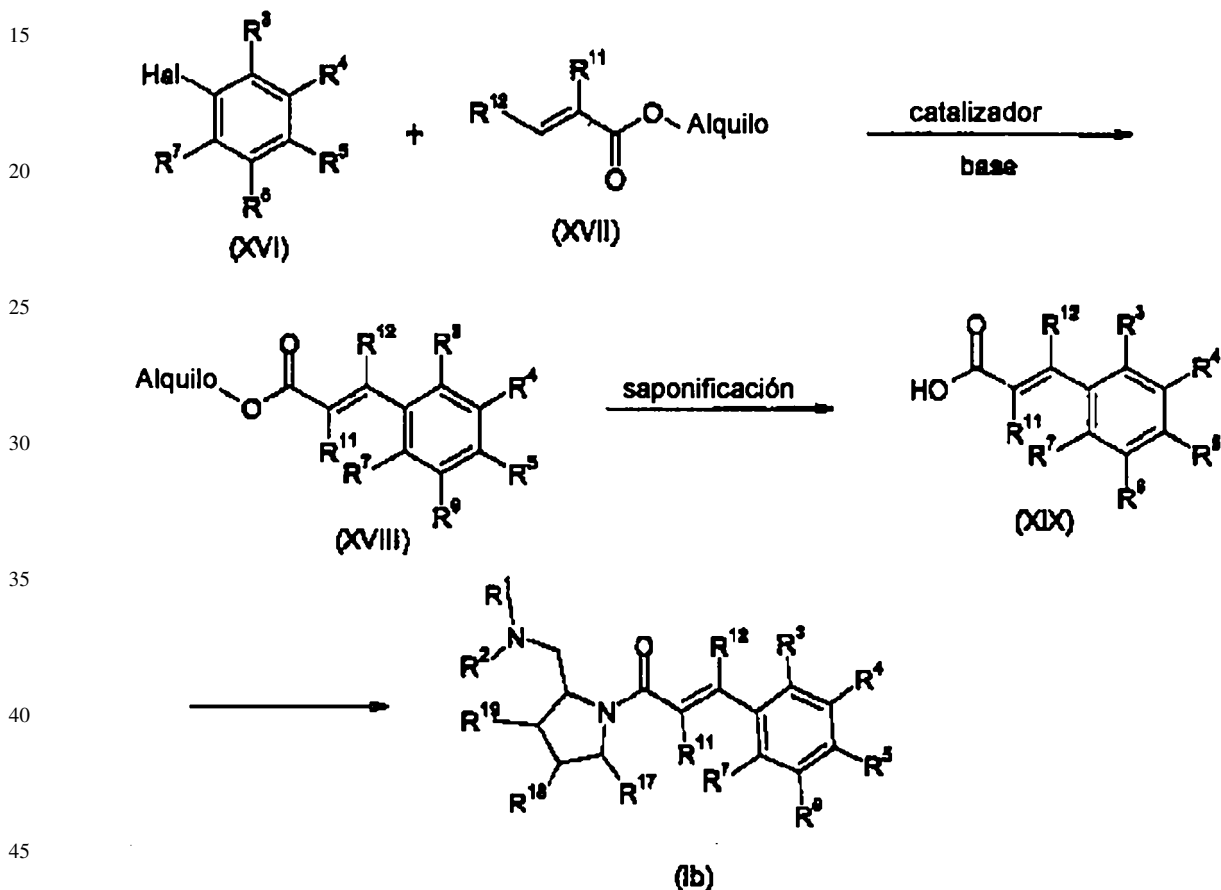
Fase D

El éster de tipo (XIV) es saponificado con un método conocido para un experto en la técnica o como se describe en la bibliografía (p. ej. T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2ª Edición, John Wiley & Sons Inc. Nueva York; 1991), p. ej. hidróxido potásico en metanol o hidróxido de litio en una mezcla de dioxano y agua para dar un ácido de tipo (XV).

Fase E

Esta fase es idéntica a la fase D del procedimiento general (A).

Procedimiento general (E)



Fase A

Un adecuado halógeno tal como un compuesto de bromina o de yodina de la estructura general (XVI) se hace reaccionar con un acrilato de alquilo de la estructura general (XVII) en presencia de un catalizador adecuado tal como p. ej. un catalizador de paladio tal como p. ej. acetato de paladio(II) en presencia de un ligando adecuado tal como trifenilfosfina y una base adecuada tal como p. ej. un base de amina tal como p. ej. trietilamina o etildiisopropilamina, para producir un acrilato de alquilo de la estructura general (XVIII).

Fase B

El éster de tipo (XVIII) es saponificado con un método conocido por un experto en la técnica o como se describe en la bibliografía (p. ej. T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective groups in organic synthesis, 2ª edición, John Wiley & Sons Inc. Nueva York; 1991), p. ej. hidróxido potásico en metanol o hidróxido de litio en una mezcla de dioxano y agua para dar un ácido de tipo (XIX).

Fase C

Esta fase es idéntica a la fase D del procedimiento general (A) produciendo un compuesto de la estructura general (Ib).

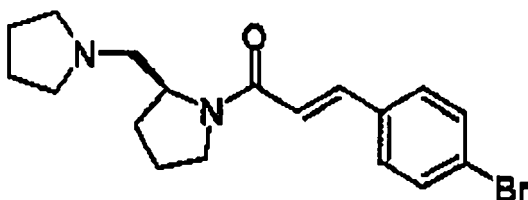
ES 2 292 931 T3

Ejemplo 1

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(4-Bromofenil)-1-((2*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

10



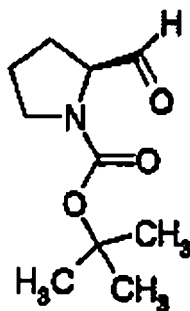
15

Fase A

20

tert-butil éster del ácido (*S*)-2-Formilpirrolidina-1-carboxílico

25



30

35

A -78°C, una solución de dimetilsulfóxido (7,06 ml; 0,099 mol) en diclorometano (10 ml) fue añadida gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (6,40 ml; 0,075 mol) en diclorometano (15 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a -78°C. Una solución de (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinometanol (10 g; 0,050 mol) fue añadida en diclorometano (50 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a -78°C. Se añadió trietilamina (27,7 ml; 0,199 mol). La mezcla reactiva fue agitada durante 10 min a -78°C y luego fue calentada a la temperatura ambiente. Se lavó con el 10% de solución acuosa de hidrógenosulfato de sodio (60 ml). La fase acuosa fue extraída con diclorometano (30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y secada en sulfato magnésico. El solvente fue eliminado al vacío, para dar 11,2 g de *tert*-butil éster del ácido (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxílico en bruto, que fue usado para la siguiente fase sin purificación adicional.

40

45

50

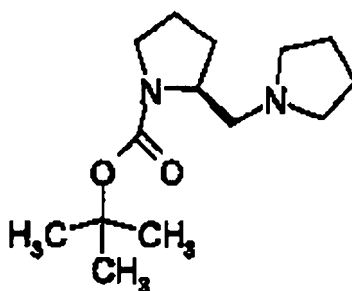
¹H RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,50 (m; 9 H); 1,75-2,20 (m; 4 H); 3,20-4,00 (m; 3 H); 4,05 y 4,20 (ambos t, juntos 1 H); 9,50 y 9,60 (ambos s, juntos 1 H).

Fase B

55

tert-butil éster de ácido (*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxílico

60



65

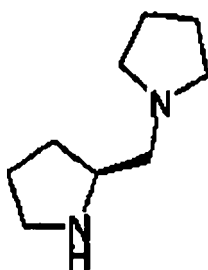
ES 2 292 931 T3

Triacetoxiborohidruo de sodio (35,7 g; 0,168 mol) fue añadido a una mezcla de *terc*-butil éster de ácido (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxílico bruto (11,2 g; 0,056 mol), pirrolidina (5,16 ml; 0,062 mol) y tamices moleculares (10 g) en diclorometano (100 ml). Se añadió ácido acético (6,42 g; 0,112 mol). La mezcla reactiva fue agitada durante 16 horas a la temperatura ambiente. La precipitación fue eliminada por filtración. El filtrado fue diluido con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (100 ml) y *terc*-butil metil éter (100 ml). Las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con *terc*-butil metil éter (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en sulfato magnésico. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando acetato de etilo/heptano/trietilamina (1:1,5%) como eluyente, para dar 9,23 g de *terc*-butil éster de ácido (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)-pirrolidina-1-carboxílico.

¹H RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (s; 9 H); 1,80-2,10 (m; 8 H); 2,50-3,70 (m; 8 H); 3,90 y 4,00 (ambos m, juntos 1 H); HPLC (método A): elución a 10,70 min; MS: Calc. para [M+H]⁺: 255; encontrado: 255.

Fase C

(*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina



Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M en acetato de etilo (470 ml; 1,5 mol) fue añadida a una solución de ácido *terc*-butil éster de ácido (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxílico (9,23 g; 0,036 mol) en acetato de etilo (100 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 45 min a la temperatura ambiente. El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en acetato de etilo (200 ml). El solvente fue eliminado al vacío, para dar 10,30 g de la sal de dihidrocloruro de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,60-2,30 (m; 8 H); 3,10 (m; 2 H); 3,25 (m; 2 H); 3,55 (m; 1H); 3,70 (m; 3 H); 3,90 (m; 1 H); 9,80 (br; 2 H); 11,20 (br; 1 H).

Fase D

A 0°C; se añadió sal de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a una solución de ácido (*E*)-4-bromocinámico (0,50 g; 2,20 mmol) y 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (0,36 g; 2,20 mmol) en una mezcla de diclorometano (6 ml) y *N,N*-dimetilformamida (6 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0°C. Se añadió una solución de la sal de dihidrocloruro de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina (0,50 g; 2,20 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 16 horas, mientras que se calentaba hasta la temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución salina (100 ml), y se secó en sulfato magnésico. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando di-clorometano/metano/25% de amonio acuoso como eluyente, para dar 340 mg del compuesto del título.

¹H RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,70-2,20 (m; 8 H); 2,45-2,80 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,20 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 7,70 y 7,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,40 (m; 2 H); 7,50 (m; 2 H); 7,65 (d; 1 H); HPLC (Método A): elución a 9,19 min; MS: Calc. para [M+H]⁺: 363; encontrado: 363.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

C₁₈H₂₃BrN₂O·HCl·3 H₂O (363,30-36,46-3 18,02)

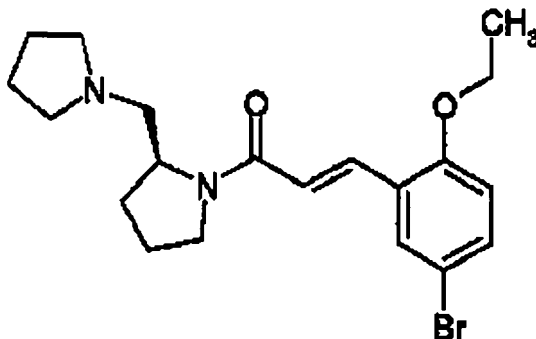
Calcd.: C 47,64; H 6,66; N 6,17;
Encontrado: C 47,41; H 6,68; N 7,39.

ES 2 292 931 T3

Ejemplo 2

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(5-Bromo-2-etoxifenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona



10 300 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((2*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-5-bromo-2-etoxicinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

15 ¹H RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (t; 3 H); 1,80-2,20 (m; 8 H); 2,45-2,80 (m; 6 H); 1,60 y 1,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,05 (q; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,75 (d; 1H); 6,85 y 6,95 (ambos d, juntos 1 H); 7,35 (d; 1 H); 7,60 (dd; 1H); 7,85 y 7,95 (ambos d, juntos 1 H); HPLC (método A): elución a 9,89 min; MS: Calc. para [M+H]⁺: 407; encontrado: 407.

20 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

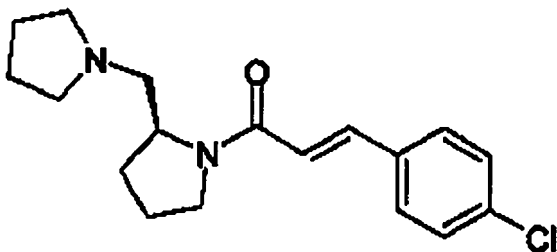
25 $C_{20}H_{27}BrN_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (407,35·36,46·18,02)

Calcd.: C 52,02; H 6,55; N 6,07;
Encontrado: C 51,55; H 6,42; N 6,60.

Ejemplo 3

(Procedimiento general (A))

30 *(E)*-3-(4-Clorofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona



35 310 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((2*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-clorocinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

HPLC (método A): elución a 9,04 min; MS: Calc. para [M+H]⁺: 319; encontrado: 319.

40 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

ES 2 292 931 T3

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 2 conjuntos de señales) δ 1,80-2,15 (m; 8 H); 3,10, 3,20, 3,30, 3,45; y 3,55-3,85 (m, juntos 8 H); 4,40 y 4,75 (ambos m, juntos 1 H); 7,05 y 7,15 (ambos d, juntos 1 H); 7,50 (m; 3 H); 7,80 y 7,90 (ambos d, juntos 2 H); 10,2 (br; 1 H).

5 Ejemplo 4

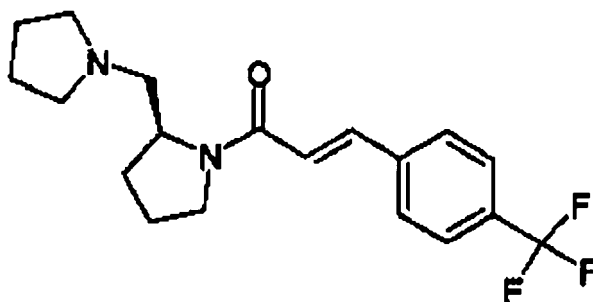
(Procedimiento general (A))

(E)-1-((*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propenona

10

15

20



25

160 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*2S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-(trifluorometil)cinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

30

HPLC (método A): elución a 9,58 min; MS: Calc. para [M+H]⁺: 353; encontrado: 353.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

35

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 2 conjuntos de señales) δ 1,80-2,15 (m; 8 H); 3,10, 3,25, 3,30, 3,45; y 3,55-3,80 (todos m, juntos 8 H); 4,40 y 4,80 (ambos m, juntos 1 H); 7,20 y 7,30 (ambos d, juntos 1 H); 7,70 y 7,75 (ambos d, juntos 1 H); 7,75 y 7,80 (ambos d, juntos 2 H); 7,95 y 8,10 (ambos d, juntos 2 H); 10,25 (br; 1 H).

40

Ejemplo 5

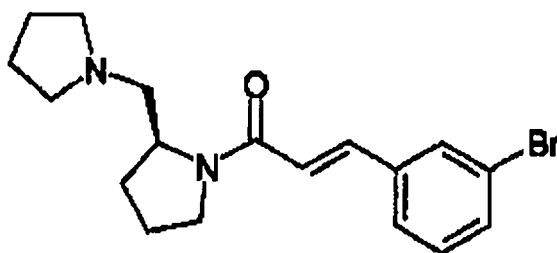
(Procedimiento general (A))

(E)-3-(3-Bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

45

50

55



60

290 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*2S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-bromocinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

¹H RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,70-1,85 (m; 4 H); 1,90-2,20 (m; 5 H); 2,40-2,75 (m; 6 H); 3,60 (t; 1 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,95 (ambos d, juntos 1 H); 7,45 (m; 2 H); 7,60 (d; 1 H); 7,80 (t; 1 H); HPLC (Método A): elución a 9,10 min; MS: Calc. para [M+H]⁺: 363; encontrado: 363.

65

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

ES 2 292 931 T3

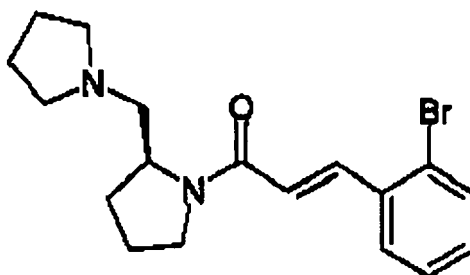
Ejemplo 6

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(2-Bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidini-1-il)propenona

10

15



20

250 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para *(E)*-3-(4-bromofenil)-1-((2*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido *(E)*-2-bromocinámico en vez de ácido *(E)*-4-bromocinámico.

25

¹H RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,50-1,90 (m; 4 H); 1,90-2,20 (m; 4 H); 2,50-2,85 (m; 6 H); 3,55-3,80 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,65 y 6,85 (ambos d, juntos 1 H); 7,10-7,40 (m; 2 H); 7,50-7,70 (m; 2 H); 8,05 (d; 1H); HPLC (método A): elución a 8,89 min; MS: Calc. para [M+H]⁺: 363; encontrado: 363.

30

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 7

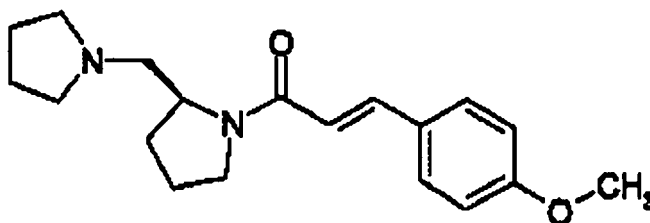
35

(Procedimiento general (A))

40 *(E)*-3-(4-Metoxifenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidini-1-il)propenona

40

45



50

340 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para *(E)*-3-(4-bromofenil)-1-((2*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido *(E)*-4-metoxicinámico en vez de ácido *(E)*-4-bromocinámico.

55

¹H RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,80 (m; 4 H); 1,90-2,10 (m; 3 H); 2,20 (m; 2 H); 2,45-2,80 (m; 5 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 3,85 (s; 3 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,60 y 6,75 (ambos d, juntos 1 H); 6,90 (m; 2 H); 7,48 (d; 2 H); 7,64 y 7,65 (ambos d, juntos 1 H); HPLC (método A): elución a 7,91 min; MS: Calc. para [M+H]⁺: 315; encontrado: 315.

60

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

65

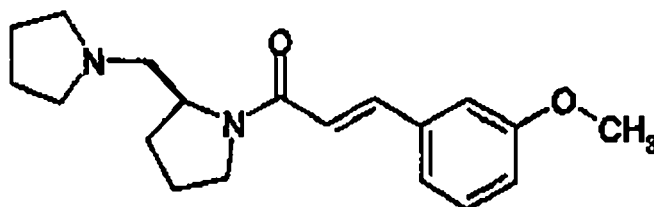
ES 2 292 931 T3

Ejemplo 8

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(3-Metoxifenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

10



15

20 420 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*2S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-metoxicinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

25 ¹H RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,80 (m; 4 H); 1,90-2,20 (m; 5 H); 2,45-2,80 (m; 5 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 3,85 (s; 3 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,85 (ambos d, juntos 1 H); 6,90 (dd; 1 H); 7,05 (s; 1 H); 7,15 (d; 1 H); 7,30 (m; 1 H); 7,70 (d; 1 H); HPLC (método A): elución a 7,99 min; MS: Calc. para [M+H]⁺: 315; encontrado: 315.

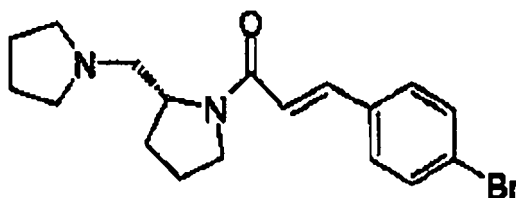
30 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3.2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 9

35 (Procedimiento general (A))

(E)-3-(4-Bromofenil)-1-((*R*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

40



45

50 520 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*2S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinametanol en vez de (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinametanol.

55 ¹H RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,70-2,20 (m; 8 H); 2,45-2,80 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 7,70 y 7,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,40 (m; 2 H); 7,50 (m; 2 H); 7,65 (d; 1 H); HPLC (método A): elución a 9,05 min; MS: Calc. para [M+H]⁺: 363; encontrado: 363.

60 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3.2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

65

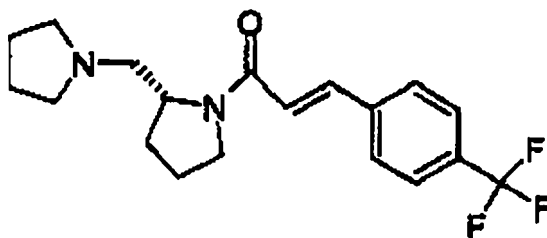
ES 2 292 931 T3

Ejemplo 10

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-1-((*R*)-2-((*Pirrolidin-1-il*)metil)pirrolidin-1-il)-3-(4-trifluorometilfenil)propenona

10



15

20 352 mg del compuesto de título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((2*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando (*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinametanol en vez de (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-pirrolidinametanol y ácido (*E*)-4-trifluorometilcinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

25 ¹H RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,80 (m; 4 H); 1,90-2,20 (m; 4 H); 2,45-1,85 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,80 y 7,00 (ambos d, juntos 1 H); 7,65 (AB; 4 H); 7,70 (d; 1H); HPLC (método A): elución a 9,33 min; MS: Calc. para [M+H]⁺: 353; encontrado: 353.

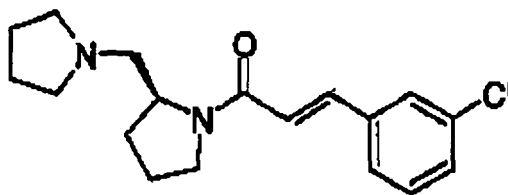
30 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 11

35 (Procedimiento general (A))

(E)-3-(3-Clorofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

40



45

50 340 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((2*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-clorocinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

55 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,40-2,75 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,75 y 6,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,20-7,40 (m; 3 H); 7,50 (s; 1 H); 7,65 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 8,82 min.

60 MS: Calc. para [M+H]⁺: 319; encontrado: 319.

65 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

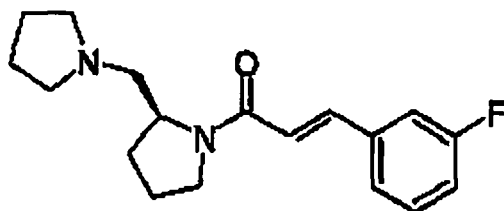
ES 2 292 931 T3

Ejemplo 12

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(3-Fluorofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

10



15

20 210 mg del compuesto de título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((2*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-fluorocinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,90-2,10 (m; 4 H); 2,45-2,75 (m; 7 H); 3,60 y 3,67 (t y d, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,05 (dt; 1 H); 7,20 (d; 1 H); 7,25-7,40 (m; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 8,07 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 303; encontrado: 303.

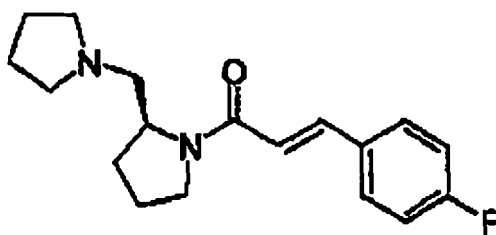
30 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

35 Ejemplo 13

(Procedimiento general (A))

40 *(E)*-3-(4-Fluorofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

45



50

55 280 mg del compuesto de título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((5)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-fluorocinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

60 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,80 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,40-2,75 (m; 6 H); 3,55-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,65 y 6,80 (ambos d, juntos 1 H); 7,05 (m; 2 H); 7,50 (m; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 8,05 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 303; encontrado: 303.

65 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

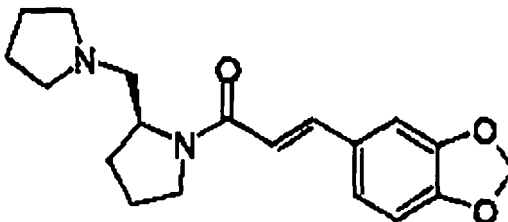
ES 2 292 931 T3

Ejemplo 14

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(Benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

10



15

340 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*2S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(benzo[1,3]dioxol-5-il)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

20

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,80 (m; 4 H); 1,90-2,30 (m; 4 H); 2,45-2,80 (m; 6 H); 3,55-3,75 (m; 2 H); 4,15-4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,00 (s; 2 H); 6,55 y 6,70 (ambos d, juntos 1 H); 6,80 (dd; 1H); 7,00 (d; 1 H); 7,02 (s; 1 H); 7,60 (d; 1 H).

25

Método A de HPLC: elución a 7.86 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 329; encontrado: 329.

30

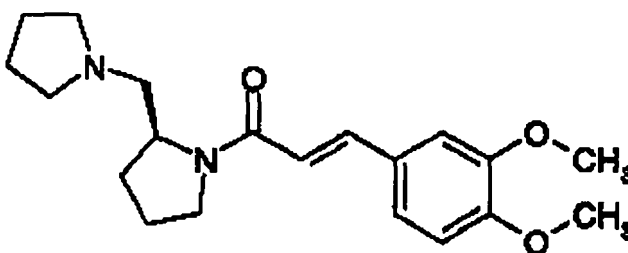
El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 15

35 (Procedimiento general (A))

(E)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

40



45

50

240 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*2S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3,4-dimetoxicinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

55

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,45-2,75 (m; 6 H); 3,55-3,75 (m; 2 H); 3,90 (s; 6 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,55 y 6,70 (ambos d, juntos 1 H); 6,85 (dd; 1 H); 7,05 (d; 1 H); 7,10 (dd; 1 H); 7,55 (d; 1 H).

60

MS: Calc. para [M+H]⁺: 345; encontrado: 345.

65

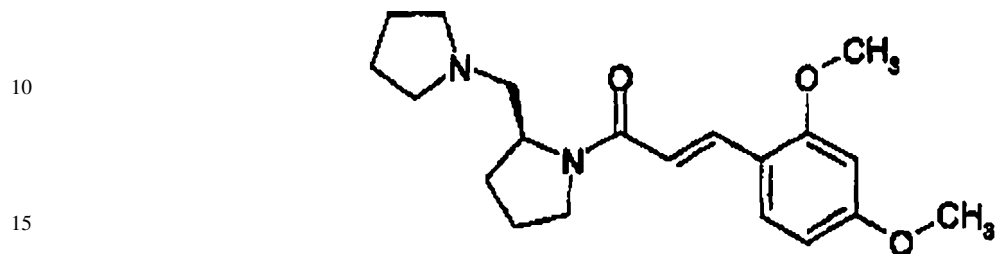
El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

ES 2 292 931 T3

Ejemplo 16

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(2,4-Dimetoxifenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona



20 320 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((2*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-2,4-dimetoxicinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,45-2,75 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 3,82 (s; 3 H); 3,85 (s; 3 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,45 (m; 2 H); 6,75 y 6,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,45 (dd; 1 H); 7,85 y 7,90 (ambos d, juntos 1 H).

Método A de HPLC: elución a 8,47 min.

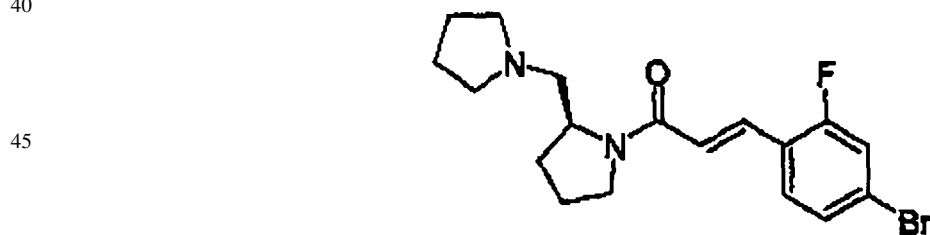
MS: Calc. para [M+H]⁺: 345; encontrado: 345.

30 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

35 Ejemplo 17

(Procedimiento general (A))

40 *(E)*-3-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona



50 390 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((2*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-bromo-2-fluorocinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

55 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,35-2,75 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,85 y 7,05 (ambos d, juntos 1 H); 7,25-7,45 (m; 3 H); 7,65 y 7,70 (ambos d, juntos 1 H).

Método A de HPLC: elución a 9,27 min.

60 MS: Calc. para [M+H]⁺: 381; encontrado: 381.

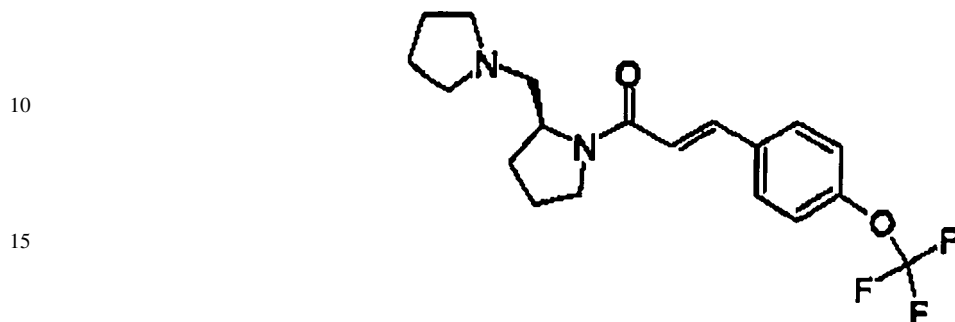
65 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

ES 2 292 931 T3

Ejemplo 18

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-1-((*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propenona



20 98 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((2*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidiri-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-trifluorometoxicinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,80 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,40-2,80 (m; 6 H); 3,55-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,85 (ambos d, juntos 1 H); 7,20 (d; 2 H); 7,55 (d; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 9,75 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 369; encontrado: 369.

30

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

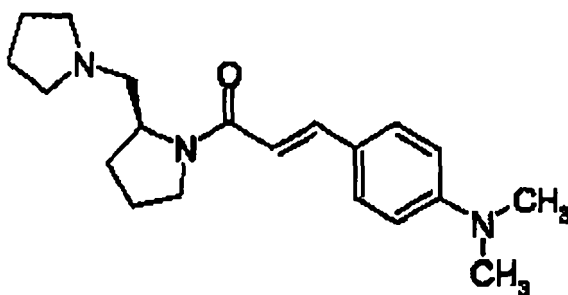
35 Ejemplo 19

(Procedimiento general (A))

40 *(E)*-3-(4-(Dimetilamino)fenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

45

50



55 74 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidiri-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-(dimetilamino)cinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

60 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,50-2,15 (m; 8 H); 2,45-2,80 (m; 6 H); 3,00 (s; 6 H); 3,60 y 3,65 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,45 (ambos m, juntos 1 H); 6,50 y 6,65 (ambos d, juntos 1 H); 6,67 (m; 2 H); 7,40 (d; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 7,23 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 328; encontrado: 328.

65

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

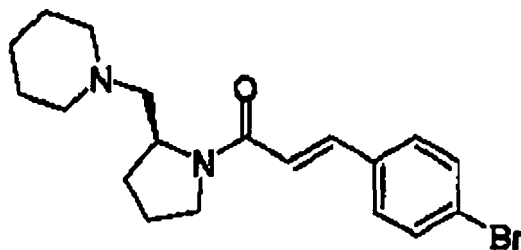
ES 2 292 931 T3

Ejemplo 20

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(4-Bromofenil)-1-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

10



15

Fase 1

20 1-(((*S*)-Pirrolidin-2-il)metil)piperidina

25



30

8,3 g de 1-(((*S*)-Pirrolidin-2-il)metil)piperidina fueron sintetizados como se describe para (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina, usando piperidina en vez de pirrolidina.

¹H RMN (CDCl₃, base libre) δ 1,30 (m; 1 H); 1,40 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,75 (m; 2 H); 1,90 (m; 1 H); 2,30 (m; 2 H); 2,35 (m; 2 H); 2,50 (m; 2 H); 2,65 (br; 1 H); 2,90 (m; 1 H); 3,00 (m; 1 H); 3,25 (m; 1 H).

Fase 2

35 520 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando 1-(((*S*)-Pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

40

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 2,85-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,55-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,95 (ambos d, juntos 1 H); 7,40 (d; 2 H); 7,50 (d; 2 H); 7,60 (d; 1 H).

45

Método A de HPLC: elución a 9.48 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: Calcd. 377; encontrado: 377.

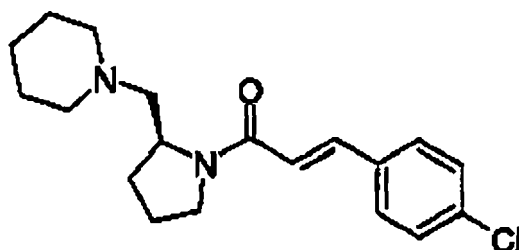
El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 21

55 (Procedimiento general (A))

(E)-3-(4-Clorofenil)-1-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

60



65

ES 2 292 931 T3

220 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando 1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina y ácido (*E*)-4-clorocinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,80-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,35 (d; 2 H); 7,45 (d; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 9,37 min.

10

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333; encontrado: 333.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

15

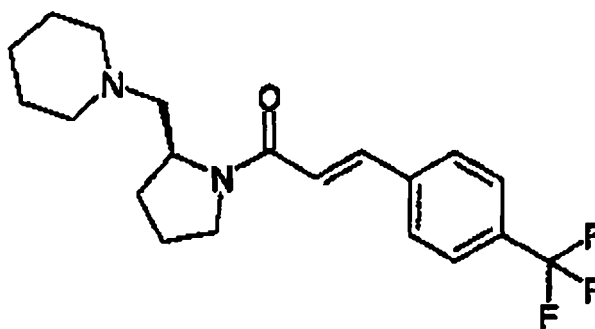
Ejemplo 22

(Procedimiento general (A))

20

(E)-1-(((*S*)-2-((Piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propenona

25



30

35

130 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando 1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina y ácido (*E*)-4-(trifluorometil)cinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

40

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,40 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,80-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,55-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,80 y 7,05 (ambos d, juntos 1 H); 7,60 (m; 4 H); 7,70 (d; 1 H).

45

Método A de HPLC: elución a 9,87 min.

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367; encontrado: 367.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

50

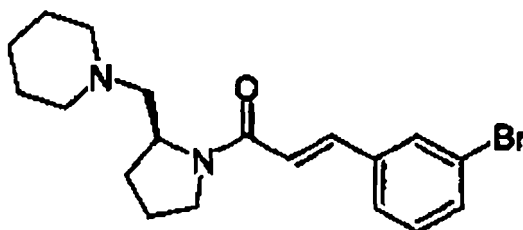
Ejemplo 23

(Procedimiento general (A))

55

(E)-3-(3-Bromofenil)-1-(((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

60



65

ES 2 292 931 T3

140 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando 1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina y ácido (*E*)-3-bromocinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (m; 2 H); 1,60 (m; 4 H); 1,80-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,95 (ambos d, juntos 1 H); 7,25 (m; 1 H); 7,45 (m; 1 H); 7,60 y 7,61 (ambos d, juntos 1 H); 7,70 (m; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 9,60 min.

10

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377; encontrado: 377.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

15

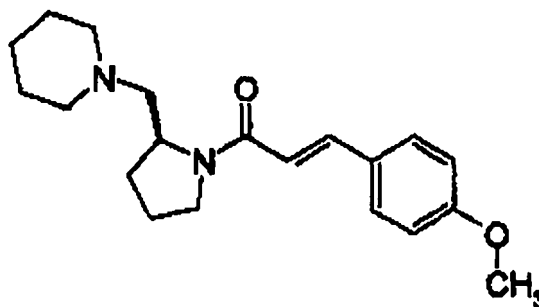
Ejemplo 24

(Procedimiento general (A))

20

(*E*)-3-(4-Metoxifenil)-1-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

25



30

35

160 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando 1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina y ácido (*E*)-4-metoxicinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,85-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,55-3,75 (m; 2 H); 3,85 (s; 3 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,60 y 6,75 (ambos d, juntos 1 H); 6,90 (m; 2 H); 7,50 (d; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

45

Método A de HPLC: elución a 8,61 min.

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329; encontrado: 329.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

50

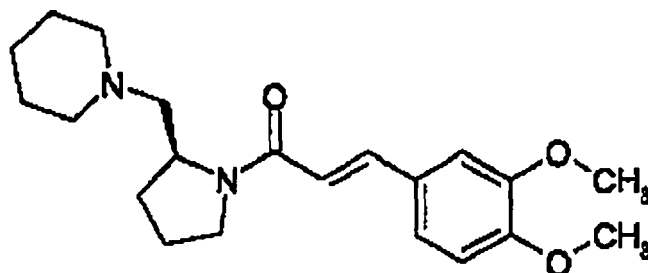
Ejemplo 25

(Procedimiento general (A))

55

(*E*)-3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

60



65

ES 2 292 931 T3

190 mg del compuesto de título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando 1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina y ácido (*E*)-3,4-dimetoxicinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,40 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,80-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 3,90 (s; 6 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,55 y 6,75 (ambos d, juntos 1 H); 6,85 (m; 1 H); 7,10 (AB; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 8,00 min.

10

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 359; encontrado. 359.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

15

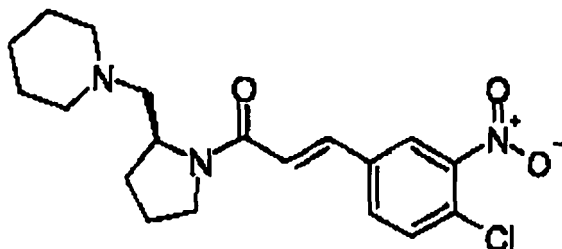
Ejemplo 26

(Procedimiento general (A))

20

(*E*)-3-(4-Cloro-3-nitrofenil)-1-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

25



30

200 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando 1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina y ácido (*E*)-4-cloro-3-nitrocinnámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinnámico.

35

1 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,85-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,55-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,75 y 7,05 (ambos d, juntos 1 H); 7,50-7,70 (m; 2 H); 8,00 y 8,05 (ambos s, juntos 1 H).

40

Método A de HPLC: elución a 9,19 min.

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377; encontrado: 377.

45

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

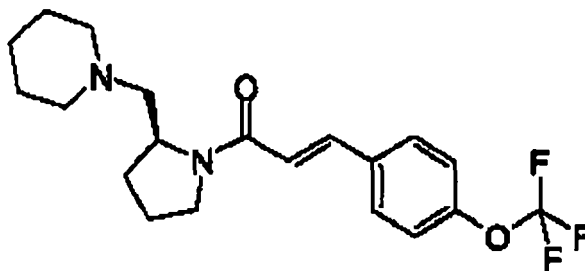
Ejemplo 27

(Procedimiento general (A))

55

(*E*)-1-((*S*)-2-((Piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-1-en-1-one

60



65

ES 2 292 931 T3

370 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando 1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina y ácido (*E*)-4-(trifluorometoxi)cinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

5 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,85-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,20 (d; 2 H); 7,55 (d; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 10,11 min.

10

MS: Calc. para [M+H]⁺: 383; encontrado: 383.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

15

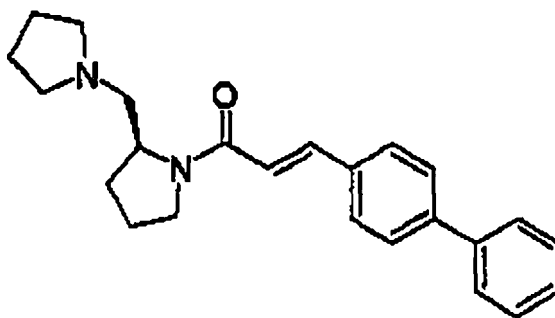
Ejemplo 28

(Procedimiento general (A))

20

(*E*)-3-(Bifenil-4-il)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

25



30

35

180 mg del compuesto de título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(bifenil-4-il)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,70-2,20 (m; 8 H); 2,45-2,80 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (t y m, juntos 2 H); 4,20 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,75 y 6,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,30-7,50 (m; 3 H); 7,60 (m; 6 H); 7,75 (d; 1 H).

45

Método A de HPLC: elución a 10,26 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 361; encontrado: 361.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

50

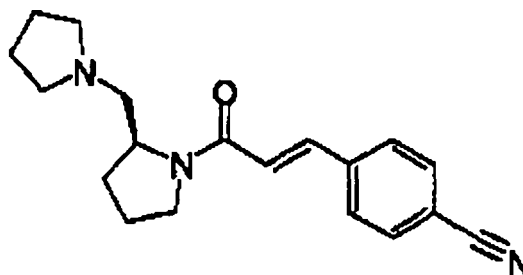
Ejemplo 29

(Procedimiento general (A))

55

4-[(*E*)-3-Oxo-3-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenil]benzonitrilo

60



65

ES 2 292 931 T3

180 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propanona, usando ácido (*E*)-4-cianocinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,40-2,75 (m; 6 H); 3,55-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,80 y 7,00 (ambos d, juntos 1 H); 7,55-7,70 (m; 5 H).

Método A de HPLC: elución a 7.46 min.

10 MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310; encontrado: 310.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

15

Ejemplo 30

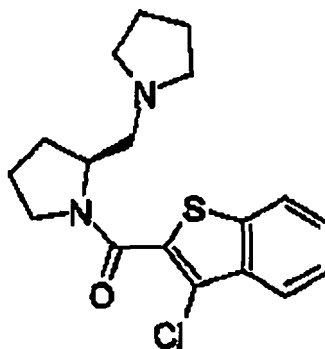
(Procedimiento General (A))

20

(3-Clorobenzo[*b*]tien-2-il)-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)metanona

25

30



35

40

130 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propanona, usando ácido 3-clorobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

45

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,35-2,15 (m; 8 H); 2,20-3,00 (m; 6 H); 3,30-3,80 (m; 2 H); 4,5-4,55 (m; 1 H); 7,45 (m; 2 H); 7,80 (m; 2 H).

Método A de HPLC: elución a 8.82 min.

50

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349; encontrado: 349.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

55

60

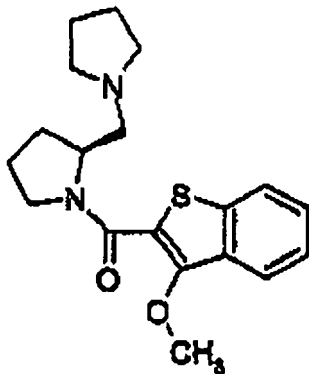
65

ES 2 292 931 T3

Ejemplo 31

(Procedimiento general (A))

5 *(3-Metoxibenzo[b]tien-2-il)-((S)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)metanona*



10

15

20

25

30

35

310 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido 3-metoxibenzo[b]tiofeno-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 81,40-2,95 (m; 14 H); 3,45-3,75 (m; 2 H); 4,05 (s; 3 H); 4,25-4,55 (m; 1 H); 7,40 (m; 2 H); 7,75 (m; 2 H).

Método A de HPLC: elución a 8.55 min.

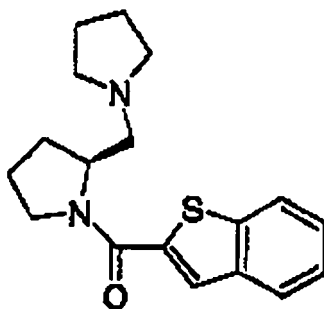
MS: Calc. para [M+H]⁺: 345; encontrado: 345.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 32

(Procedimiento general (A))

45 *(Benzo[b]tien-2-il)-((S)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)metanona*



45

50

55

60

65

130 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,55-1,85 (m; 4 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,60 (m; 5 H); 2,80 (m; 1 H); 3,85 (m; 2 H); 4,55 (m; 1 H); 7,40 (m; 2 H); 7,70 (m; 1 H); 7,85 (m; 2 H).

Método A de HPLC: elución a 8.35 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 315; encontrado: 315.

ES 2 292 931 T3

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

5

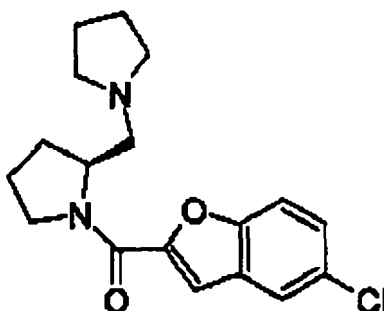
Ejemplo 33

(Procedimiento general (A))

10 *(5-Clorobenzofuran-2-il)-((S)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)metanona*

15

20



25

400 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido 5-clorobenzo[b]furano-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

30

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,70 (m; 4 H); 1,85-2,90 (m; 10 H); 3,65-4,10 (m; 2 H); 4,50 y 4,85 (ambos m, juntos 1 H); 7,30-7,50 (m; 3 H); 7,65 (s; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 8.62 min.

35

MS: Calc. para [M+H]⁺: 333; encontrado: 333.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

40

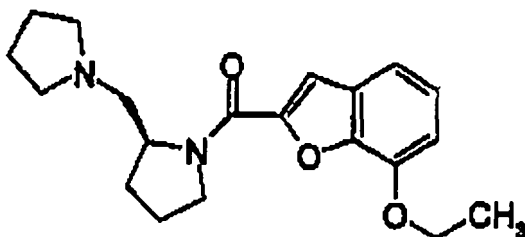
Ejemplo 34

(Procedimiento general (A))

45 *(7-(Etoxi)benzofuran-2-il)-((S)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)metanona*

50

55



60

340 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido 7-(etoxi)benzo[b]furano-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,50 (t; 3 H); 1,60-1,85 (m; 4 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,90 (m; 6 H); 3,70 (m; 1 H); 3,90 y 4,05 (ambos m, juntos 1 H); 4,20 (m; 2 H); 4,50 y 5,00 (ambos m, juntos 1 H); 6,85 (d; 1 H); 7,10-7,30 (m; 2 H); 7,30-7,55 (m; 1 H).

65

Método A de HPLC: elución a 8.67 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 343; encontrado: 343.

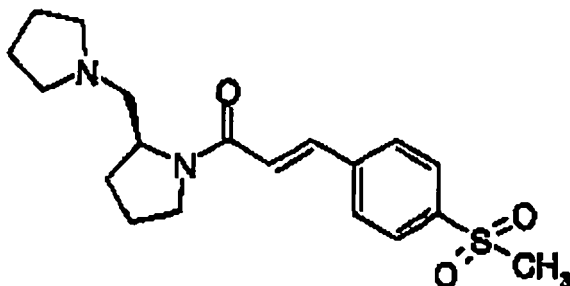
ES 2 292 931 T3

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocioruro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

5 Ejemplo 35

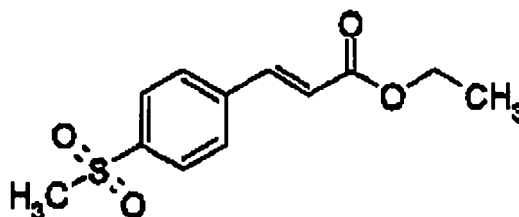
(Procedimiento general (A))

10 (*E*)-3-(4-(Metilsulfonyl)fenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona



Fase 1

25 Éster etílico del ácido (*E*)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrílico

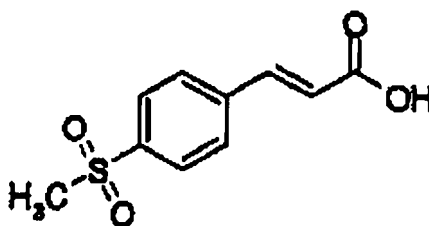


35 Se añadió *tert*-butóxido de potasio (10,96 g; 98 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) en porciones a una solución de fosfonoacetato de trietilo (21,91 g; 98 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 40 min a la temp. ambiente. Una solución de 4-(metilsulfonyl)benzaldehido (Acros n°.: 42490-0025, 10,0 g; 54 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) fue añadida gota a gota. La mezcla reactiva fue agitada durante 1 h a la temp. ambiente. Se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 N (300 ml); la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en sulfato magnésico. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por la cristalización del acetato de etilo/heptano para dar 4,3 g de éster etílico del ácido (*E*)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrílico.

45 ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,35 (t; 3 H); 3,10 (s; 3 H); 4,30 (q; 2 H); 6,55 (d; 1 H); 7,70 (m; 3 H); 7,95 (d 2 H).

Fase 2

50 Ácido (*E*)-4-metilsulfonylcinámico



65 Una solución de éster etílico del ácido (*E*)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrílico e hidróxido de litio en dioxano/agua (100 ml/100 ml) fue agitada durante 16 h a la temp. ambiente. Se lavó con *tert*-butil metil éter (200 ml). La fase acuosa fue acidificada con el 10% de una solución acuosa de hidrosulfato de sodio hasta pH 2. La precipitación fue aislada por filtración y secada al vacío. El residuo fue suspendido en etanol (100 ml). El solvente fue eliminado. Éste procedimiento fue repetido una vez para dar 2,74 g de ácido (*E*)-4-metilsulfonylcinámico bruto que fue usado en la siguiente fase sin purificación adicional.

ES 2 292 931 T3

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 3,25 (s; 3 H); 6,70 (d; 1 H); 7,65 (d; 1 H); 7,95 (AB; 4 H); 12,60 (br; 1 H).

Fase 3

5

340 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-metilsulfonilcinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

10

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,45-2,80 (m; 6 H); 3,05 (s; 3 H); 3,55-3,80 (m; 2 H); 4,10 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,85 y 7,05 (ambos d, juntos 1 H); 7,65 (m; 3 H); 7,95 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 6.58 min.

15

MS: Calc. para [M+H]⁺: 363; encontrado: 363.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

20

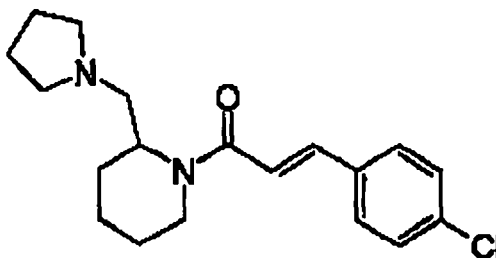
Ejemplo 36

25

(Procedimiento general (A))

((*E*)-3-(4-Clorofenil)-1-(2-((pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)propenona

30



40

140 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-clorocinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y *tert*-butil éster de 2-formilpiperidina-1-carboxílico en vez de *tert*-butil éster del ácido (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxílico.

45

50

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,35-1,95 (m; 10 H); 2,40-2,90 y 3,20 (ambos m, juntos 7 H); 3,90 y 4,25 (ambos m, juntos 1 H); 4,60 y 5,05 (ambos m, juntos 1 H); 6,90 (d; 1 H); 7,35 (d; 2 H); 7,45 (d; 2 H); 7,55 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 12.39 min.

55

MS: Calc. para [M+H]⁺: 333; encontrado: 333.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

60

65

ES 2 292 931 T3

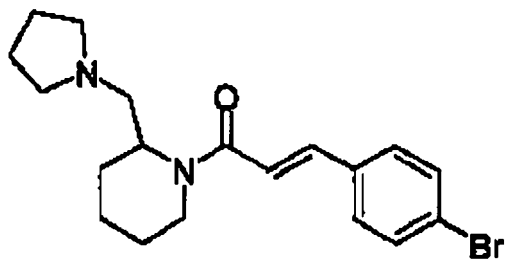
Ejemplo 37

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(4-Bromofenil)-1-(2-((pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)propenona

10

15



20

90 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando *tert*-butil éster del ácido 2-formilpiperidina-1-carboxílico en vez de *tert*-butil éster del ácido (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxílico.

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,35-1,90 (m; 10 H); 2,40-2,90 (m; 7 H); 3,90 y 4,25 (ambos m, juntos 1 H); 4,60 y 5,05 (ambos m, juntos 1 H); 6,95 (d; 1 H); 7,35 (d; 2 H); 7,45-7,65 (m; 3 H).

25

Método de HPLC b: elución a 4.28 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 377; encontrado: 377.

30

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocioruro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 38

35

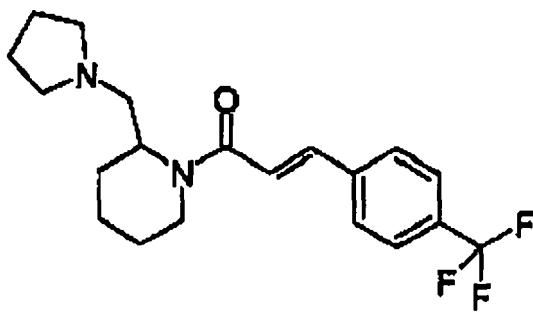
(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-1-(2-((Pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propenona

40

45

50



55

130 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-(trifluorometil)cinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y *tert*-butil éster del ácido formilpiperidina-1-carboxílico en vez de *tert*-butil éster del ácido (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxílico.

60

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,40-1,95 (m; 10 H); 2,45-2,85 (m; 7 H); 3,90-4,25 (ambos m, juntos 1 H); 4,60 y 5,00 (ambos m, juntos 1 H); 7,00 (d; 1 H); 7,55-7,65 (m; 5 H).

Método B de HPLC: elución a 4.44 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 367; encontrado: 367.

65

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocioruro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

ES 2 292 931 T3

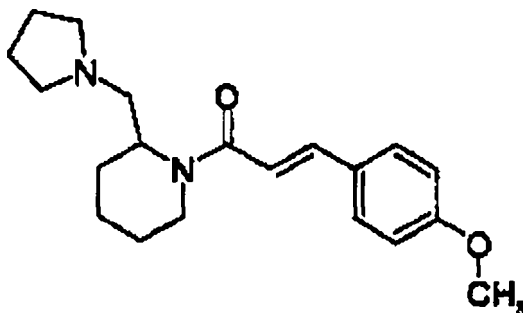
Ejemplo 39

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(4-Metoxifenil)-1-(2-((pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-il)propenona

10

15



20

100 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para *(E)*-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido *(E)*-4-clorocinámico en vez de ácido *(E)*-4-bromocinámico y *tert*-butil éster del ácido 2-formilpiperidina-1-carboxílico en vez de *tert*-butil éster del ácido (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxílico.

25

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,30-1,95 (m; 10 H); 2,40-3,20 (m; 7 H); 3,85 (s; 3 H); 4,00 y 4,25 (ambos m, juntos 1 H); 4,60 y 5,00 (ambos m, juntos 1 H); 6,80 (d; 1 H); 6,90 (d; 2 H); 7,45 (d; 2 H); 7,60 (d; 1 H).

Método de HPLC b: elución a 3,79 min.

30

MS: Calc. para [M+H]⁺: 329; encontrado: 329.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

35

Ejemplo 40

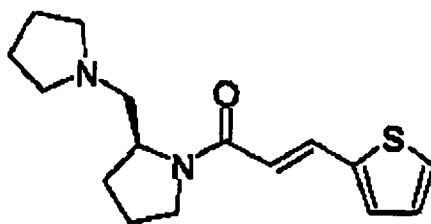
(Procedimiento general (A))

40

(E)-1-((*S*)-((2-Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(tien-2-il)propenona

45

50



160 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para *(E)*-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido *(E)*-3-(tien-2-il)acrílico en vez de ácido *(E)*-4-bromocinámico.

55

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,80 (m; 4 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,35-2,75 (m; 6 H); 3,50-3,70 (m; 2 H); 4,10 y 4,35 (ambos m, juntos 1 H); 6,52 y 6,65 (ambos d, juntos 1 H); 7,05 (m; 1 H); 7,20 (m; 1 H); 7,30 (m; 1 H); 7,80 (d; 1 H).

60

Método A de HPLC: elución a 7.34 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 291; encontrado: 291.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

65

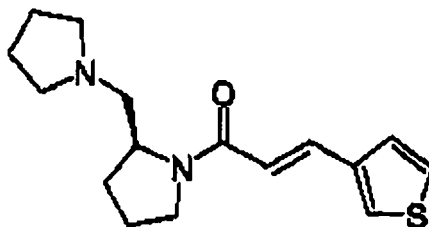
ES 2 292 931 T3

Ejemplo 41

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-1-((*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)-3-metil)pirrolidin-1-il)-3-(tien-3-il)propenona

10



15

100 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(tien-3-il)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,40-2,80 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,55 y 6,70 (ambos d, juntos 1 H); 7,20-7,35 (m; 2 H); 7,45 (m; 1 H); 7,70 (dd; 1 H).

25

Método A de HPLC: elución a 7,32 min.

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 291; encontrado: 291.

30

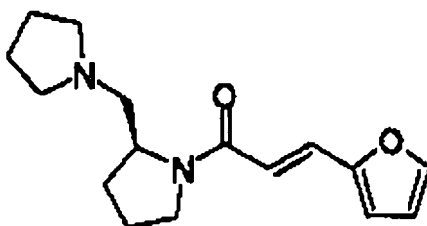
El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

35 Ejemplo 42

(Procedimiento general (A))

40 *(E)*-3-(Furan-2-il)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

45



50

78 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(furan-2-il)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

55

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,70 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,40-2,80 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,45 (m; 1 H); 6,55 (m; 1 H); 6,65 y 6,75 (ambos d, juntos 1 H); 7,45 (m; 2 H).

60

Método A de HPLC: elución a 6,78 min.

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275; encontrado: 275.

65

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

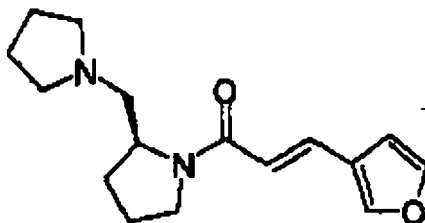
ES 2 292 931 T3

Ejemplo 43

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(Furan-3-il)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

10



15

190 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(furan-3-il)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,40-2,75 (m; 6 H); 3,45-3,70 (m; 2 H); 4,10 y 4,35 (ambos m, juntos 1 H); 6,45 y 6,55 (d y m, juntos 2 H); 7,40 (s; 1 H); 7,55-7,65 (m, juntos 2 H).

Método A de HPLC: elución a 6.66 min.

25

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275; encontrado: 275.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

30

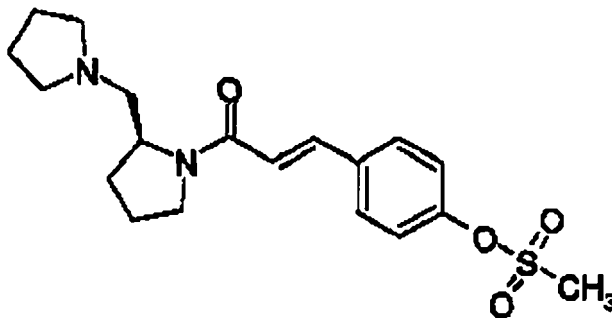
Ejemplo 44

(Procedimiento general (A))

35

4-[(*E*)-3-oxo-3-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenil]fenil éster del ácido metanosulfónico

40



45

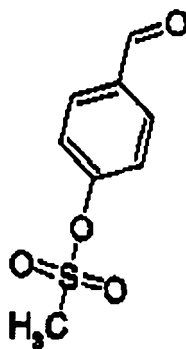
50

Fase 1

4-Formilfenil éster del ácido metanosulfónico

55

60



65

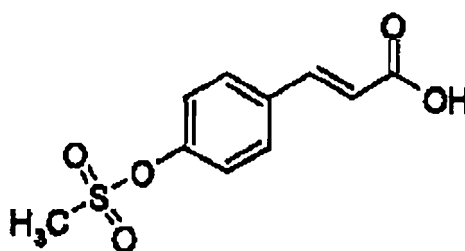
ES 2 292 931 T3

A 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (9,51 ml; 0,123 mol) a una solución de 4-hidroxibenzaldehído (15 g; 0,123 mol) en piridina (12,91 ml; 0,160 mol). La mezcla reactiva fue agitada a 0°C durante 3 h y se dejó a la temperatura ambiente durante 16 h. Se obtuvo una conc. de ácido hidrocórico/hielo (200 ml/200 ml). La mezcla fue extraída con acetato de etilo (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con el 5% de una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (3 x 200 ml) y solución salina (100 ml). Éstas fueron secadas en sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío para dar 22,87 g de 4-formilfenil éster de ácido metanosulfónico bruto, que fue usado en la siguiente fase sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 13,22 (s; 3 H); 7,45 (d; 2 H); 8,00 (d; 2 H); 10,02 (s; 1 H).

Fase 2

Ácido (*E*)-3-(4-(metanosulfonilo)fenil)acrílico



Ácido malónico (7,80 g; 74,92 mmol) fue añadido a una solución de 4-formilfenil éster de ácido metanosulfónico bruto (10 g; 49,95 mmol), que fue sintetizado en la fase precedente, y piperidina (0,7 ml; 7,09 mmol) en piridina (50 ml). La mezcla reactiva fue calentada a 90°C durante 2,5 h. Ésta fue enfriada a la temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico concentrado/hielo (400 ml/100 ml). La precipitación fue filtrada y lavada con el 10% de una solución acuosa de ácido acético (200 ml). Se secó al vacío para dar 6,95 g de ácido (*E*)-3-(4-(metanosulfonilo)fenil)acrílico.

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 3,40 (s; 3 H); 6,55 (d; 1 H); 7,40 (d; 2 H); 7,60 (d; 1 H); 7,80 (d; 2 H).

Fase 3

150 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenoína, usando ácido (*E*)-3-(4-(metanosulfonilo)fenil)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,40-2,80 (m; 5 H); 3,15 (s; 3 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (m; 1 H); 6,70 y 6,85 (ambos d, juntos 1 H); 7,30 (m; 2 H); 7,55 (d; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 7,50 min.

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379; encontrado: 379.

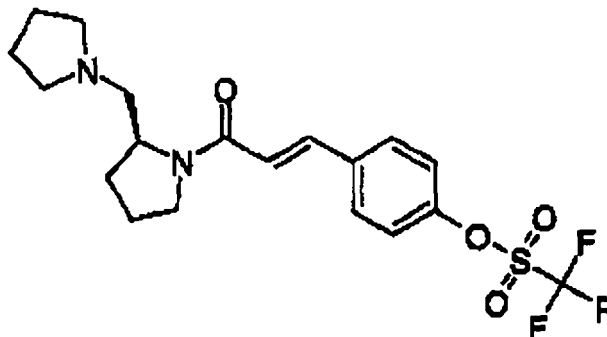
El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocórico, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

ES 2 292 931 T3

Ejemplo 45

(Procedimiento general (A))

5 4-[(*E*)-3-oxo-3-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenil]fenil éster de ácido trifluorometanosulfónico



Fase 1

25 Ácido (*E*)-3-(4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)acrílico

13,4 g de ácido (*E*)-3-(4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)acrílico fueron sintetizados como se describe para el ácido (*E*)-3-(4-(metanesulfonilo)fenil)acrílico usando cloruro anhidro de metanesulfonilo de ácido trifluorometanosulfónico.

30 ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 6,60 (d; 1 H); 7,55 (d; 2 H); 7,65 (d; 1 H); 7,90 (d; 2 H).

Fase 2

35 130 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(4-(trifluorometilsulfonilo)fenil)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

40 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,40-2,80 (m; 5 H); 3,55-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,30 (d; 2 H); 7,60 (d; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 9.97 min.

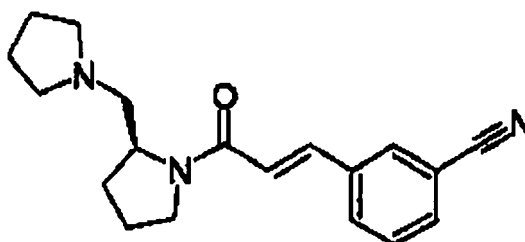
45 MS: Calc. para [M+H]⁺: 433; encontrado: 433.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 46

(Procedimiento general (A))

55 3-[(*E*)-3-Oxo-3-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenil]benzonitrilo



ES 2 292 931 T3

Fase 1

Ácido (*E*)-3-(3-cianofenil)acrílico

5 11,3 g de ácido (*E*)-3-(3-cianofenil)acrílico fueron sintetizados como se describe para el ácido (*E*)-3-(4-(metanosulfonilo)fenil)acrílico, usando 3-cianobenzaldehído (comercialmente disponible en Aldrich) en vez de 4-formilfenil éster del ácido metanosulfónico.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 6,70 (d; 1 H); 7,60 (m; 2 H); 7,85 (d; 1 H); 8,05 (d; 1 H); 8,25 (s; 1 H); 12,50 (br; 1 H).

Fase 2

15 220 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(3-cianofenil)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

20 $^1\text{H-RMN}$ (como sal de ácido trifluoroacético, CDCl_3) δ 1,90 (m; 1 H); 2,00-2,30 (m; 7 H); 3,05-3,20 (m; 2 H); 3,25 (m; 1 H); 3,65 (m; 1 H); 3,70-3,90 (m; 3 H); 4,15 (m; 1 H); 4,50 (m; 1 H); 6,75 (d; 1 H); 7,55 (t; 1 H); 7,65 (d; 1 H); 7,70 (d; 1 H); 7,75 (d; 1 H); 7,85 (s; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 7,37 min.

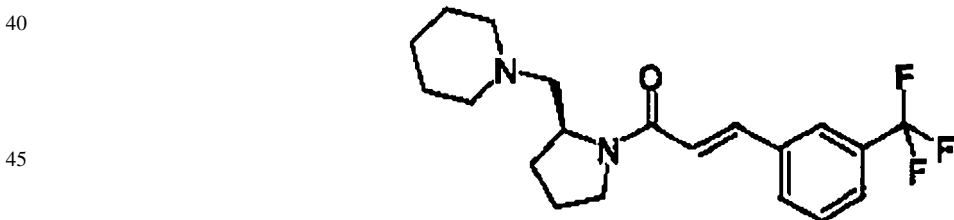
25 MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310; encontrado: 310.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 47

(Procedimiento general (A))

35 (*E*)-1-((*S*)-2-((Piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(3-trifluorometilfenil)propenona



50 310 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando 1-((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina y ácido (*E*)-3-(trifluorometil)cinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

55 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,40 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,80-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,80 y 7,05 (ambos d, juntos 1 H); 7,45-7,85 (m, juntos 5 H).

60 Método A de HPLC: elución a 9,73 min.

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367; encontrado: 367.

65 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

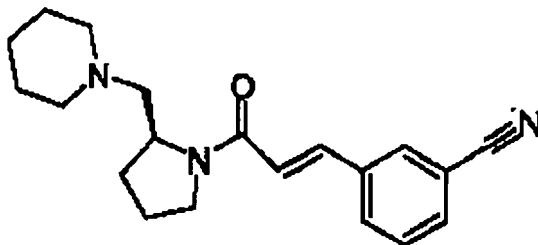
ES 2 292 931 T3

Ejemplo 48

(Procedimiento general (A))

5 3-[(*E*)-3-Oxo-3-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenil]benzonitrilo

10



15

370 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(3-cianofenil)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromo-
20 mocinámico y 1-((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,40 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,55 (m; 5 H);
2,65 (m; 1 H); 3,60 y 3,75 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,75 y 7,05 (ambos d, juntos 1
H); 7,50 (t; 1 H); 7,60-7,75 (m; 4 H); 7,85 (d; 1 H).

25

Método B de HPLC: elución a 3.10 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 324; encontrado: 324.

30

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

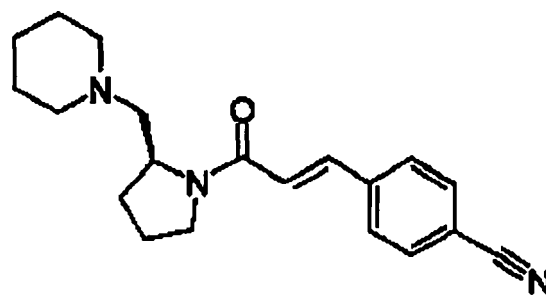
Ejemplo 49

35

(Procedimiento general (A))

4-[(*E*)-3-Oxo-3-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenil]benzonitrilo

40



45

50

150 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando Ácido (*E*)-4-cianocinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromo-
55 cinámico y 1-((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,30-1,65 (m; 6 H); 1,95-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,60 y
3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,80 y 7,05 (ambos d, juntos 1 H); 7,50-7,70 (m; 5 H).

60

Método B de HPLC: elución a 3,05 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 324; encontrado: 324.

65

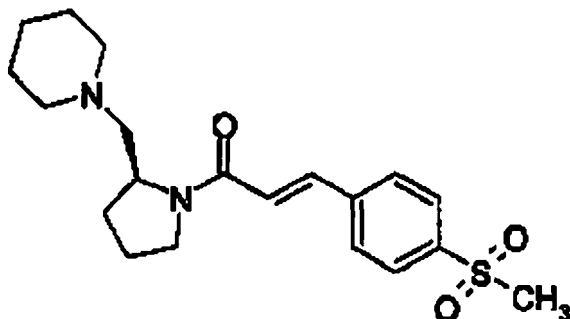
El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

ES 2 292 931 T3

Ejemplo 50

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-3-(4-(Metilsulfonil)fenil)-1-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona



10

15

20

190 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-metilsulfonilcínámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocínámico y 1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

25

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (m; 2 H); 1,50-1,70 (m; 4 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,10 (s; 3 H); 3,65 y 3,75 (ambos m, juntos 2 H); 4,20 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,85 y 7,10 (ambos d, juntos 1 H); 7,70 (m; 3 H); 7,95 (d; 2 H).

Método B de HPLC: elución a 2.60 min.

30

MS: Calc. para [M+H]⁺: 377; encontrado: 377.

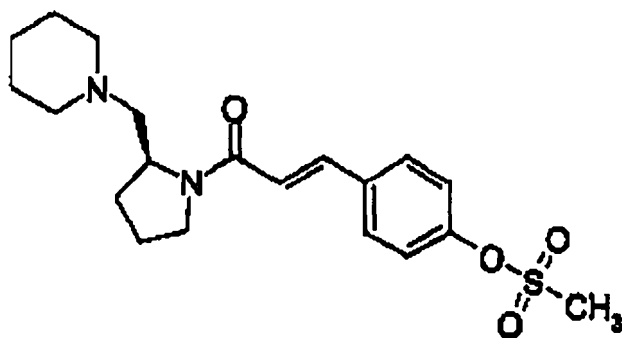
El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocioruro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

35

Ejemplo 51

(Procedimiento general (A))

40 4-[(*E*)-3-oxo,3-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenil]fenil éster de ácido metanosulfónico



45

50

55

230 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(4-(metanosulfoniloxi)fenil)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocínámico y 1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

60

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,70-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,15 (s; 3 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,35 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,30 (d; 2 H); 7,55 (d; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

65

Método B de HPLC: elución a 3.17 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 393; encontrado: 393.

ES 2 292 931 T3

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

5

Ejemplo 52

(Procedimiento general (A))

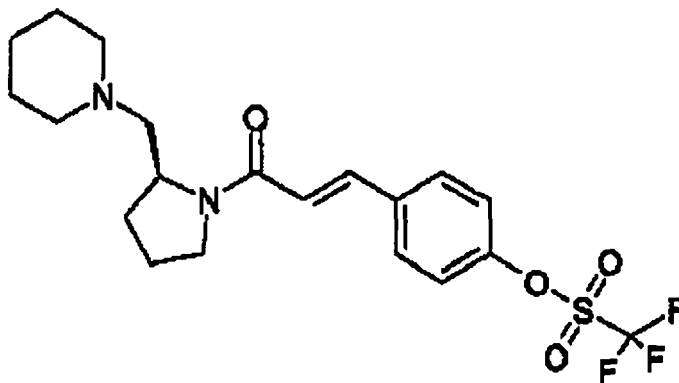
10 4-[(*E*)-3-oxo-3-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenil]fenil éster de ácido trifluorometanosulfónico

15

20

25

30



35

190 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(4-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil)acrílico en vez de (ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,30-2,70 (ni; 16 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,95 (ambos d, juntos 1 H); 7,30 (d; 2 H); 7,60 (d; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

40

Método B de HPLC: elución 4,45 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 447; encontrado: 447.

45

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

50

Ejemplo 53

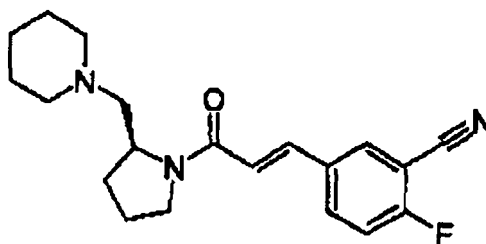
(Procedimiento general (A))

55 2-Fluoro-5-[(*E*)-3-oxo-3-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenil] benzonitrilo

55

60

65

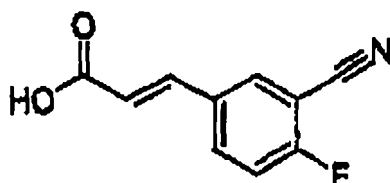


ES 2 292 931 T3

Fase 1

Ácido (*E*)-3-(3-ciano-4-fluorofenil)acrílico

5



10

15 5,52 g de ácido (*E*)-3-(3-ciano-4-fluorofenil)acrílico fueron sintetizados como se describe para ácido (*E*)-3-(4-(metanosulfoniloxi)fenil)acrílico, usando 4-fluoro-3-cianobenzaldehído (comercialmente disponible en Aldrich) en vez de 4-formilfenil éster del ácido metanosulfónico.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 6,60 (d; 1 H); 7,55 (m; 2 H); 8,15 (m; 1 H); 8,35 (dd; 1 H); 12,50 (br; 1 H).

20 Fase 2

300 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(3-ciano-4-fluorofenil)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

25

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 2,85-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,55 (m; 5 H); 2,65 (m; 1 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 7,00 (ambos d, juntos 1 H); 7,20 (m; 1 H); 7,60 (dd; 1 H); 7,70 (m; 1 H); 7,80 (m; 1 H).

30 Método B de HPLC: elución

MS: Calc. para [M+H]⁺: 342; encontrado: 342.

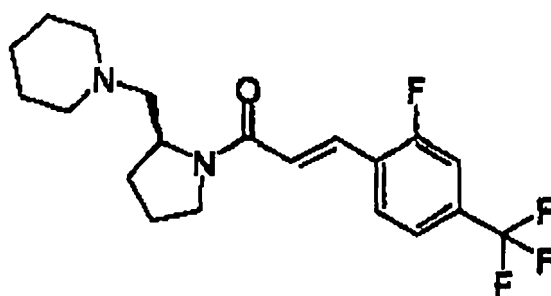
35 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocioruro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 54

40 (Procedimiento general (A))

(*E*)-3-(2-Fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

45

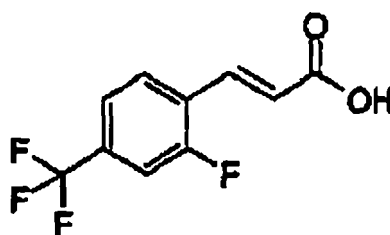


50

55 Fase 1

Ácido (*E*)-2-fluoro-4-(trifluorometil)cinámico

60



65

ES 2 292 931 T3

5,12 g de ácido (*E*)-2-fluoro-4-(trifluorometil)cinámico fueron sintetizados como se ha descrito para el ácido (*E*)-3-(4-(metanosulfonyloxi)fenil)acrilico usando 2-fluoro-4-trifluorometilbenzaldehido (comercialmente disponible por Aldrich) en vez de 4-formilfenil éster del ácido metanosulfónico.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 6,70 (d; 1 H); 7,65 (m; 2 H); 7,80 (d; 1 H); 8,10 (t; 1 H), 12,00 (br; 1 H).

Fase 2

220 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando (*E*)-2-fluoro-4-(trifluorometil)cinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,40 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,75-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,95 y 7,15 (ambos d, juntos 1 H); 7,30-7,45 (m; 2 H); 7,60 (m; 1 H); 7,65-7,80 (m; 2 H).

Método B de HPLC: elución a 4,54 min.

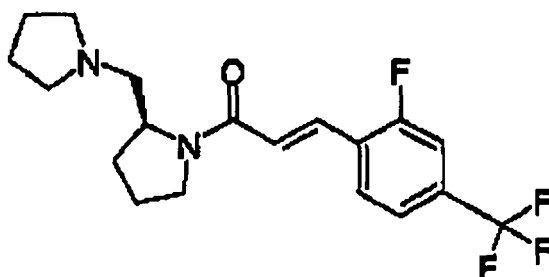
MS: Calc. para [M+H]⁺: 385; encontrado: 385.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 55

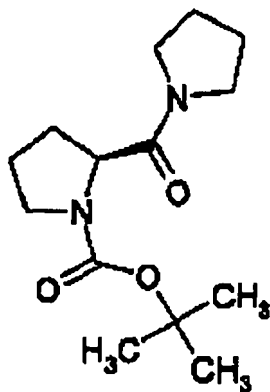
(Procedimiento general (A))

(Procedimiento general (C)): (*E*)-3-(2-Fluoro-4-trifluorometilfenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona



Fase 1

tert-butil éster del ácido (*S*)-2-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolidina-1-carboxílico



A 0°C; se añadió sal de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (17,81 g; 93 mmol) a una solución de ácido (*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-1-carboxílico (20,0 g; 93 mmol) y 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (15,2 g; 93 mmol) en una mezcla de diclorometano (150 ml) y *N,N*-dimetilformamida (150 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 20 min a 0°C. Pirrolidina (7,76 ml; 93 mmol) y trietilamina (91 ml; 650 mmol) fueron

ES 2 292 931 T3

añadidas sucesivamente. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h, mientras que se calentaba hasta la temperatura ambiente. Se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con una mezcla de agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (250 ml/250 ml). La solución acuosa fue secada en sulfato magnésico. El solvente fue eliminado *al vacío*. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando 5 diclorometano/metanol/25% de amonio acuoso (100:10:1) como eluyente, para dar 5,9 g de *terc*-butil éster del ácido (S)-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolidina-1-carboxílico.

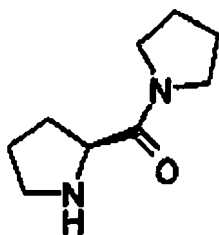
¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,40 y 1,45 (ambos s, juntos 9 H); 1,75-2,25 (m; 8 H); 3,35-3,80 (m; 6 H); 4,35 y 4,50 (ambos dd, juntos 1 H).

Método A de HPLC: elución a 9,35 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 269; encontrado: 269.

Fase 2

(Pirrolidin-1-il)-((S)-pirrolidin-2-il)metanona

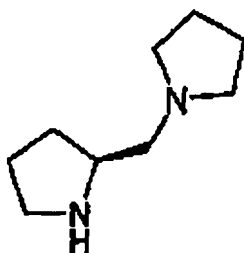


terc-butil éster de ácido (S)-2-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolidina-1-carboxílico (5,90 g; 22 mmol) fue disuelto en diclorometano (50 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml). La mezcla reactiva fue agitada durante 50 min a la temperatura ambiente. El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en una solución saturada acuosa de carbonato potásico (200 ml). Se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase acuosa fue saturada con cloruro sódico y extraída con diclorometano (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en sulfato magnésico. El solvente fue eliminado al vacío para dar 4,89 g de (pirrolidin-1-il)-((S)-pirrolidin-2-il)metanona bruta, que fue usada en la siguiente fase sin purificación adicional.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,90 (m; 7 H); 2,25 (m; 1 H); 3,10-3,70 (m; 6 H); 4,10 (m; 1H); 4,60 (br; 1 H).

Fase 3

(S)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina



Una solución de hidruro de aluminio 1,0 M y litio en tetrahydrofurano (87 ml; 87 mmol) fue añadida gota a gota a una solución de (Pirrolidin-1-il)-((S)-pirrolidin-2-il)metanona bruta (4,89 g; 29 mmol) en tetrahydrofurano (90 ml). La mezcla reactiva fue calentada a reflujo durante 6 h. Se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió agua (3,6 ml) cuidadosamente. Una solución de hidróxido de sodio 1 N (3,6 ml; 3,6 mmol) fue añadida cuidadosamente. Se añadió agua (10,7 ml). La mezcla fue agitada durante 1 h a la temperatura ambiente. La precipitación fue filtrada. El solvente fue eliminado al vacío para dar 2,67 g de (S)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,25-2,00 (m; 8 H); 2,30-2,70 (m; 6 H); 2,85 (m; 1 H); 3,00 (m; 1H); 3, 20 (m; 1H).

Fase 4

220 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe en la fase 4 para la preparación de (E)-3-(4-bromofenil)-1-((S)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (E)-2-fluoro-4-(trifluorometil)cinámico en vez de (ácido (E)-4-bromocinámico.

ES 2 292 931 T3

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,45-1,85 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,40-2,75 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,95 y 7,15 (ambos d, juntos 1 H); 7,40 (m; 2 H); 7,60 (m; 1 H); 7,75 (m; 1 H).

5 Método B de HPLC: elución a 4.31 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 371; encontrado: 371.

10 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

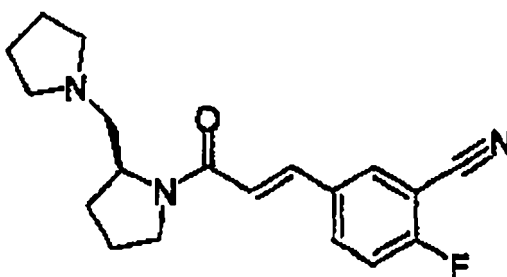
Ejemplo 56

15 (Procedimiento general (A))

2-Fluoro-5-[(E)-3-oxo-3-((S)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenil]benzonitrilo

20

25



30

250 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(3-ciano-4-fluorofenil)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

35 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,55-2,15 (m; 8 H); 2,40-2,75 (m; 6 H); 3,65 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,95 (ambos d, juntos 1 H); 7,25 (t; 1 H); 7,60 (d; 1 H); 7,70 (m; 1 H); 7,80 (m; 1 H).

40 Método B de HPLC: elución a 3.59 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 328; encontrado: 328.

45 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

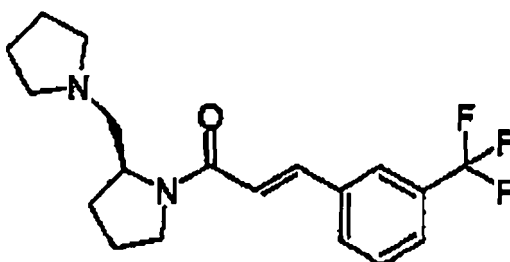
Ejemplo 57

50 (Procedimiento general (A))

(E)-1-((S)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propenona

55

60



65 320 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(trifluorometil)cinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

ES 2 292 931 T3

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,25 (m; 4 H); 2,45-2,80 (m; 6 H); 3,60 y 3,75 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,80 y 7,00 (ambos d, juntos 1 H); 7,45-7,80 (m; 5 H).

Método B de HPLC: elución a 4.16 min.

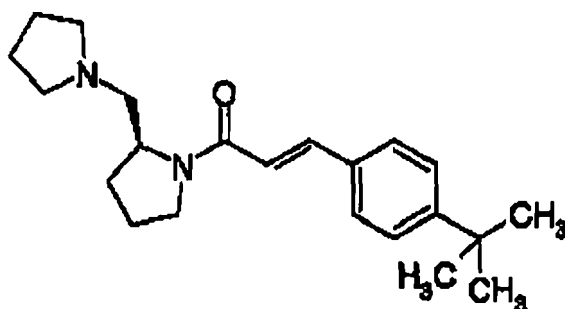
MS: Calc. para [M+H]⁺: 353; encontrado: 353.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 58

(Procedimiento general (A))

(E)-3-(4-*terc*-Butilfenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona



340 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-*terc*-butilcinámico (comercialmente disponible por p. ej. Emkachem) en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,40 (s; 9 H); 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,40-2,75 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,85 (ambos d, juntos 1 H); 7,40 (m; 2 H); 7,50 (d; 2 H); 7,70 (d; 1 H).

Método B de HPLC: elución a 4,76 min.

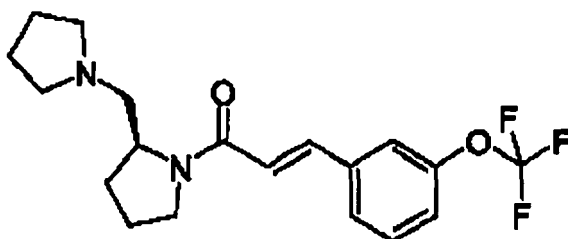
MS: Calc. para [M+H]⁺: 341; encontrado: 341.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 59

(Procedimiento general (A))

(E)-1-((*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)propenona



340 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(trifluorometoxi)cinámico (comercialmente disponible por p. ej. Lancaster) en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

ES 2 292 931 T3

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,80 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,40-2,80 (m; 6 H); 3,65 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 5,75 y 6,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,20 (m; 1 H); 7,40 (m; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

5 Método E3 de HPLC: elución a 4.30 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 369; encontrado: 369.

10 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

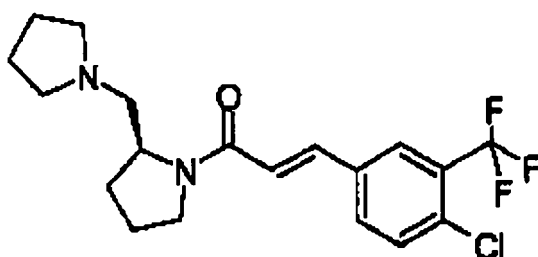
Ejemplo 60

15 (Procedimiento general (A))

(E)-3-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

20

25



30

210 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-cloro-3-(trifluorometil)cinámico (comercialmente disponible por p. ej. Interchim, Francia) en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

35

¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,40-2,75 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,75 y 6,95 (ambos d, juntos 1 H); 7,45-7,60 (m; 2 H); 7,65 (d; 1 H); 7,85 (m; 1 H).

Método B de HPLC: elución a 4.50 min.

40

MS: Calc. para [M+H]⁺: 387; encontrado: 387.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

45

Ejemplo 61

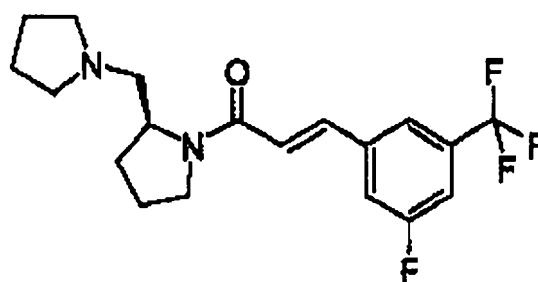
(Procedimiento general (A))

50

(E)-3-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

55

60



65

290 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-fluoro-5-(trifluorometil)cinámico (comercialmente disponible por p. ej. Interchim, Francia) en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

ES 2 292 931 T3

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,75 (m; 4 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,45-2,75 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 7,80 y 7,00 (ambos d, juntos 1 H); 7,30 (d; 1 H); 7,40 (d; 1 H); 7,55 (m; 1 H); 7,65 (dd; 1 H).

5 Método B de HPLC: elución a 4.29 min.

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371; encontrado: 371.

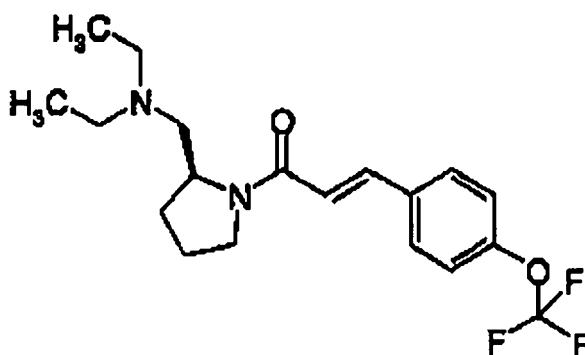
10 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocioruro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 62

15 (Procedimiento general (C))

(E)-1-((S)-2-(Dietilaminometil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propenona

20



25

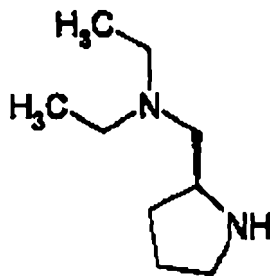
30

Fase 1

35

N,N-Dietil-N-(((S)-pirrolidin-2-il)metil)amina

40



45

50 *N,N*-Dietil-*N*-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)amina fue sintetizada como se describe para (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina empezando con *N,N*-dietilamina en vez de con pirrolidina.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,00 (t; 6 H); 1,35 (m; 1 H); 1,75 (m; 2 1-1); 1,85 (m; 1 H); 2,35 (m; 2 H); 2,55 (m; 4 H); 2,85 (m; 1 H); 3,00 (m; 1 H); 3,20 (m; 1 H).

55

Fase 2

60 170 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-trifluorometoxicinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y *N,N*-Dietil-*N*-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)amina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,05 (m; 6 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,80 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 4,10 y 4,30 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,20 (d; 2 H); 7,55 (d; 2 H); 7,65 y 7,66 (ambos d, juntos 1 H).

65

Método B de HPLC: elución a 4.54 min.

MS: Calc. para $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371; encontrado: 371.

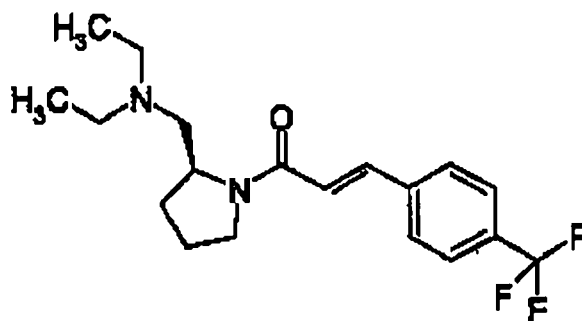
ES 2 292 931 T3

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

5 Ejemplo 63

(Procedimiento general (C))

10 *(E)*-1-((*S*)-2-(Dietilaminometil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propenona



25 310 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-trifluorometilcinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y *N,N*-Dietil-*N*-((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)amina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

30 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,00 (m; 6 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,20-2,80 (m; 6H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,10 y 4,30 (ambos m, juntos 1 H); 6,80 y 7,00 (ambos d, juntos 1 H); 7,60 (AB; 2 H); 7,70 y 7,71 (ambos d, juntos 1 H).

Método B de HPLC: elución a 4.39 min.

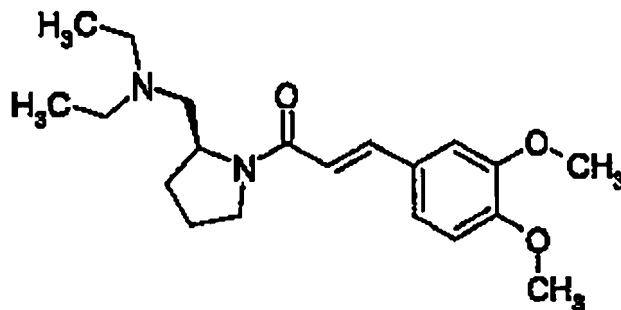
35 MS: Calc. para [M+H]⁺: 355; encontrado: 355.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

40 Ejemplo 64

(Procedimiento general (C))

45 *(E)*-1-((*S*)-2-(Dietilaminometil)pirrolidin-1-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)propenona



60 190 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3,4-dimetoxicinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y *N,N*-Dietil-*N*-((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)amina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

65 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,05 (m; 6 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,80 (m; 6 H); 3,60 y 3,75 (ambos m, juntos 2 H); 3,90 (s; 6 H); 4,10 y 4,35 (ambos m, juntos 1 H); 6,60 y 6,75 (ambos d, juntos 1 H); 6,85 (d; 1 H); 7,03 y 7,05 (ambos s, juntos 1 H); 7,10 (d; 1 H); 7,65 y 7,66 (ambos d, juntos 1 H).

ES 2 292 931 T3

Método B de HPLC: elución a 3.47 min.

MS: Calc. para $[M+H]^+$: 347; encontrado: 347.

5 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

10 Ejemplo 65

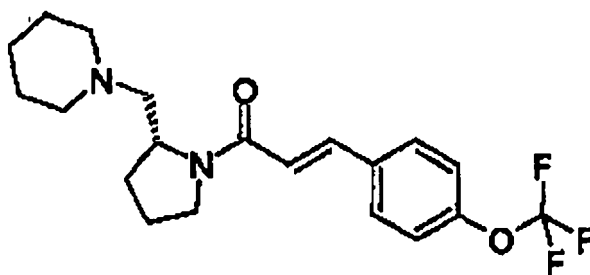
(Procedimiento general (C))

15 (*E*)-1-((*R*)-2-((Piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propenona

15

20

25



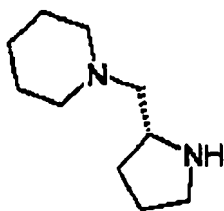
Fase 1

30

1-(((*R*)-Pirrolidin-2-il)metil)piperidina

35

40



45

1-(((*R*)-Pirrolidin-2-il)metil)piperidina fue sintetizada como se describe para (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina empezando con ácido (*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-1-carboxílico en vez de ácido (*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-1-carboxílico.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,30 (m; 1 H); 1,40 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,70 (m; 3 H); 1,85 (m; 1 H); 2,25-2,60 (m; 6 H); 2,80 (m; 1 H); 3,00 (m; 1 H); 3,25 (m; 1 H).

50

Fase 2

185 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-trifluorometoxicinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-(((*R*)-Pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

55

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (m; 2 H); 1,60 (m; 4 H); 1,80-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,70 y 6,90 (ambos d, juntos 1 H); 7,20 (d; 2 H); 7,55 (d; 2 H); 7,65 (d; 1 H).

60

Método B de HPLC: elución a 4.61 min.

MS: Calc. para $[M+H]^+$: 383; encontrado: 383.

65

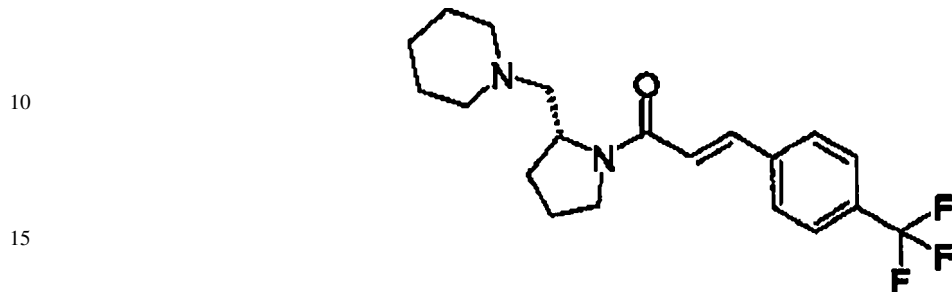
El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

ES 2 292 931 T3

Ejemplo 66

(Procedimiento general (C))

5 *(E)*-1-((*R*)-2-((*Piperidin-1-il*)metil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propenona



20 479 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-trifluorometilcinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-((*R*)-Pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, 2 conjuntos de señales) δ 1,45 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,85-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,50-3,75 (m; 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,80 y 7,05 (ambos d, juntos 1 H); 7,65 (AB; 4 H); 7,70 (d; 1 H).

Método B de HPLC: elución a 4,44 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 367; encontrado: 367.

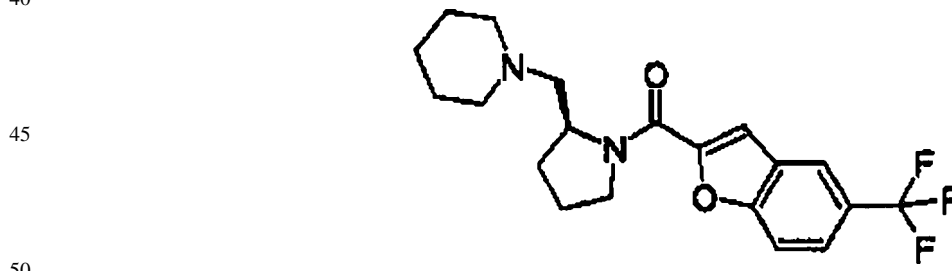
30

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

35 Ejemplo 67

(Procedimiento general (D))

40 *((S)*-2-((*Piperidin-1-il*)metil)pirrolidin-1-il)-(5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanona



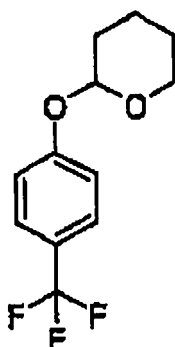
Fase 1

2-(4-(Trifluorometil)fenoxi)tetrahidropirano

55

60

65



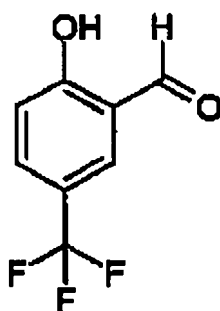
ES 2 292 931 T3

Una solución de 4-(trifluorometil)fenol (2,44 g; 15 mmol) en diclorometano (5 ml) fue añadida a una solución de 3,4-dihidro-2H-pirano (4,10 ml; 45 mmol) y una solución de cloruro de hidrógeno 3,6 M en acetato de etilo (0,015 ml; 0,05 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla reactiva fue agitada a la temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en sulfato magnésico. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando acetato de etilo/heptano 1:10 como eluyente para dar 3,09 g de 2-(4-(trifluorometil)fenoxi)tetrahidropirano.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,65 (m; 3 H); 1,85 (m; 2 H); 2,00 (m; 1 H); 3,60 (m; 1 H); 3,85 (m; 1 H); 5,45 (t; 1 H); 7,15 (d; 2 H); 7,55 (d; 2 H).

Fase 2

2-Hidroxi-5-(trifluorometil)benzaldehido

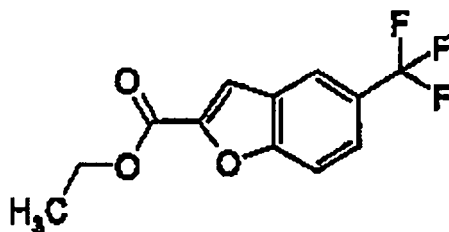


A -15°C , una solución 1,6 N de n-butilitio en hexanos (7,20 ml; 11,5 mmol) fue añadida a *N,N,N',N'*-tetrametiltilenodiamina (1,72 ml; 11,4 mmol). La mezcla reactiva fue agitada durante 10 min a -10°C . Se añadió 2-(4-(trifluorometil)fenoxi)tetrahidropirano (2,0 g; 8,12 mmol). La mezcla reactiva fue agitada durante 2 h a -10°C . Se añadió *N,N*-dimetilformamida (0,88 ml; 11,4 mmol). La mezcla reactiva fue agitada durante 15 min a -10°C . Se obtuvo en un ácido clorhídrico 6M. Esta mezcla fue agitada a la temperatura ambiente durante 16 h. La capa orgánica fue aislada y secada. El solvente fue eliminado al vacío. 659 mg de 2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzaldehido fueron aislados de la mezcla bruta por cromatografía en columna rápida en sílice (90 g), usando acetato de etilo/heptano 1:10 como eluyente.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,10 (d; 1 H); 7,80 (d; 1 H); 7,90 (s; 1 H); 9,90 (s; 1 H); 11,30 (s; 1 H).

Fase 3

Etil éster del ácido 5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico



Una mezcla de carbonato potásico (4,00 g; 8,6 mmol), bromomalonato de dietilo (1,43 ml; 8,4 mmol), 2-hidroxi-5-(trifluorometil)benzaldehido (638 mg; 3,40 mmol) y metil etil cetona (15 ml) fue calentada a reflujo durante 16 h. Se enfrió a la temperatura ambiente. El sólido fue filtrado y lavado con acetona. El solvente fue eliminado del producto filtrado. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g), usando acetato de etilo/heptano 1:5 como eluyente, para dar 747 mg de etil éster del ácido 5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,45 (t; 3 H); 4,50 (q; 2 H); 7,60 (s; 1 H); 7,70 (s; 2 H); 8,00 (s; 1 H).

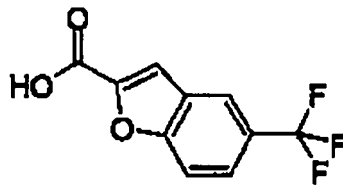
ES 2 292 931 T3

Fase 4

Ácido 5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico

5

10



15

Una solución de hidróxido de litio (78 mg; 3,7 mmol) en agua (6 ml) fue añadida a una solución de etil éster del ácido 5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico (705 mg; 2,73 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml). 1,4-Dioxano fue añadido hasta que se obtuvo una solución clara. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h a la temperatura ambiente. Se diluyó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y se lavó con *tert*-butil metil éter (2 x 30 ml). La solución acuosa fue acidificada con una solución acuosa al 10% de hidrógeno sulfato de sodio hasta que se obtuvo un pH 3. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas de acetato de etilo combinado fueron secadas en sulfato magnésico. El solvente fue eliminado al vacío para dar ácido 5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico bruto que fue usado en la siguiente fase sin purificación adicional.

25

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 7,80 (s; 1 H); 7,85 (d; 1 H); 7,95 (d; 1 H); 8,25 (s; 1 H); 13,80 (br; 1 H).

30

180 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido 5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

35

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ 1,40-1,80 (br; 6 H); 2,00 (br; 2 H); 2,30 (br; 2 H); 2,55 (br; 2 H); 3,60-4,10 (br; 2 H); 4,50 y 4,85 (ambos br, juntos 1 H); 7,70.(br 7.35, 3 H); 8,00 (s; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 9.55 min.

40

MS: Calc. para [M+H] $^+$: 381; encontrado: 381.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

45

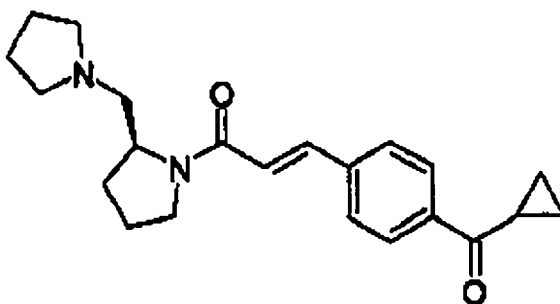
Ejemplo 68

(Procedimiento general (E))

50

(*E*)-3-(4-(Ciclopropanocarbonil)fenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona

55

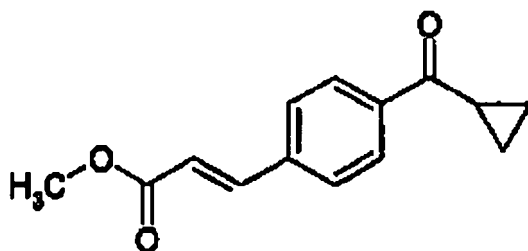


65

ES 2 292 931 T3

Fase 1

Metil éster del ácido (*E*)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)fenil)acrílico

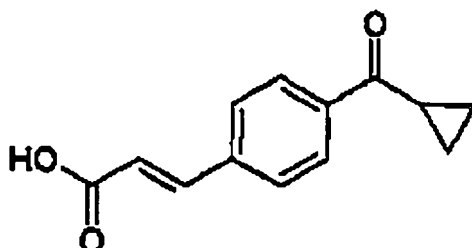


Una mezcla de (4-bromofenil)-(ciclopropil)metanona (0,450 g; 2,00 mmol), acetato de paladio (49 mg; 0,220 mmol), trifetilfosfina (55 mg; 0,21 mmol), acrilato de metilo (0,43 g; 2,50 mmol) y trietilamina (10 ml; 72 mmol) fue calentada a 100°C durante 48 h en un frasco de reacción cerrado. La mezcla reactiva fue enfriada a la temperatura ambiente. El sólido fue eliminado por filtración. Una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 1 N fue añadida al líquido. La mezcla fue agitada durante 1 h a la temperatura ambiente. Se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y secadas en sulfato magnésico. El solvente fue eliminado al vacío. El producto bruto fue purificado por cromatografía en columna rápida en sílice (40 g) usando una mezcla de diclorometano/acetato de etilo/heptano (1:1:1) como eluyente, para dar 217 mg de metil éster del ácido (*E*)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)fenil)acrílico.

¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,05 (m; 2 H); 1,25 (m; 2 H); 2,65 (m; 1 H); 3,85 (s; 3 H); 6,55 (d; 1 H); 7,62 (d; 2 H); 7,75 (d; 1 H); 8,05 (d; 2 H).

Fase 2

Ácido (*E*)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)fenil)acrílico



Una solución de hidróxido de litio (27 mg; 1,1 mmol) en agua (2,00 ml) fue añadida a una solución de metil éster del ácido (*E*)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)fenil)acrílico (217 mg; 0,94 mmol) en 1,4-dioxano (2,00 ml). Se añadió 1,4-dioxano hasta que se obtuvo una solución clara. La mezcla reactiva fue agitada durante 16 h a la temperatura ambiente. Se diluyó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (50 ml) y se lavó con *tert*-butil metil éter (2 x 40 ml). La solución acuosa fue acidificada con una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato de sodio hasta que se obtuvo un pH 3. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) Las capas orgánicas combinadas fueron secadas en sulfato magnésico. El solvente fue eliminado al vacío para dar 170 mg de ácido (*E*)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)fenil)acrílico bruto que fue usado en la siguiente fase sin purificación adicional.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 1,05 (m; 4 H); 2,95 (m; 1 H); 6,70 (d; 1 H); 7,65 (d; 1 H); 7,85 (d; 2 H); 8,05 (d; 2 H); 12,60 (br; 1 H).

Fase 3

130 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)fenil)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

¹H-RMN (CDCl₃, dos conjuntos de señales, señales anchas) δ 1,05 (m; 2 H); 1,25 (m; 2 H); 1,80 (m; 4 H); 1,90-2,15 (m; 4 H); 2,40-2,80 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,85 y 7,00 (ambos d, juntos 1 H); 7,40 (d; 2 H); 7,75 (d; 1 H); 8,00 (m; 2 H).

Método A de HPLC: elución a 8.48 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 353; encontrado: 353.

ES 2 292 931 T3

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

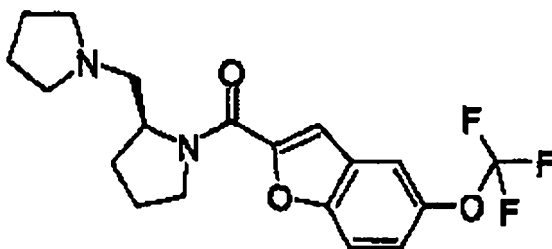
5

Ejemplo 69

(Procedimiento general (D))

10 ((*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-(5-(trifluorometoxi)benzofuran-2-il)metanona

15



20

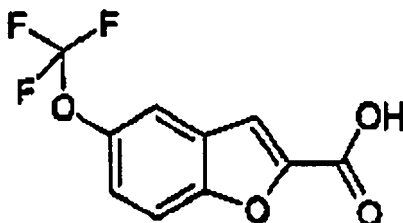
25

Fase 1

Ácido 5-(trifluorometoxi)benzofuran-2-carboxílico

30

35



40

45

93 mg de ácido 5-(trifluorometoxi)benzofuran-2-carboxílico fueron preparados como se ha descrito para el ácido 5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico, usando 4-(trifluorometoxi)fenol en vez de 4-(trifluorometil)fenol.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,50 (d; 1 H); 7,70 (s; 1 H); 7,85 (m; 2 H); 13,80 (br; 1H).

50

69 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido 5-(trifluorometoxi)benzofuran-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

55

¹H-RMN (CDCl₃, dos conjuntos de señales, señales anchas) δ 1,75 (m; 5 H); 1,90-2,30 (m; 5 H); 2,30-2,90 (m; 6 H); 3,60-4,10 (m; 2 H); 4,50 y 4,85 (ambos m, juntos 1 H); 7,30 (m; 1 H); 7,35-7,60 (m; 2 H).

Método A de HPLC: elución a 9,51 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 383; encontrado: 383.

60

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

65

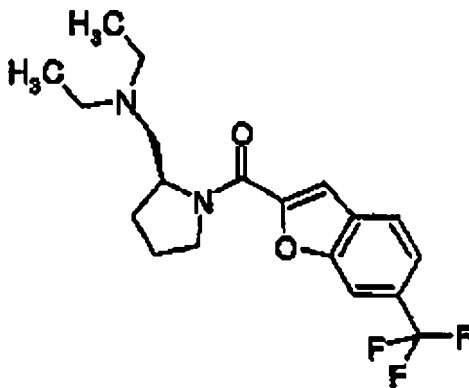
ES 2 292 931 T3

Ejemplo 70

(Procedimiento general (D))

5 ((*S*)-2-((Dietilamino)metil)pirrolidin-1-il)-(6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanona

10



15

20

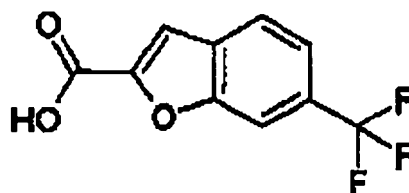
25

Fase 1

Ácido 6-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico

30

35



40

45 93 mg de ácido 6-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico fueron preparados como se ha descrito para el ácido 5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico, usando 3-(trifluorometil)fenol en vez de 4-(trifluorometil)fenol.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,70 (d; 1 H); 7,80 (s; 1 H); 8,05 (d; 1 H); 8,20 (s; 1 H); 13,90 (br; 1 H).

50 220 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido 6-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y *N,N*-Dietil-*N*-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)amina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

55 ¹H-RMN (CDCl₃, dos conjuntos de señales) δ 0,90 y 1,05 (ambos m, juntos 6 H); 1,90-2,15 (m; 4 H); 2,20-2,90 (m; 6 H); 3,75, 3,90; y 4,05 (todos m, juntos 2 H); 4,50 y 4,85 (ambos m, juntos 1 H); 7,40-7,60 (m; 2 H); 7,70-7,85 (m; 2 H).

Método A de HPLC: elución a 10,18 min.

60 MS: Calc. para [M+H]⁺: 369; encontrado: 369.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocioruro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

65

ES 2 292 931 T3

Ejemplo 71

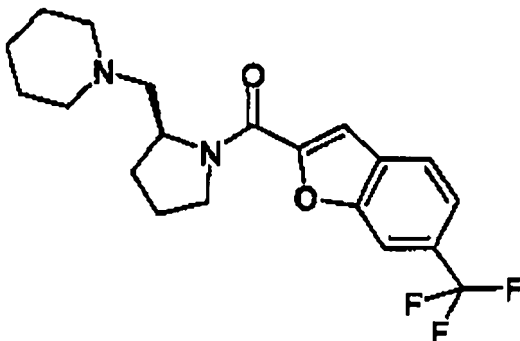
(Procedimiento general (D))

5 *((S)*-2-((Pipendin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-(6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanona

10

15

20



25

71 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido 6-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

¹H-RMN (CDCl₃, dos conjuntos de señales) δ 1,20-1,70 (m; 6 H); 1,90-2,20 (m; 4 H); 2,20-2,85 (m; 6 H); 3,60-3,95 y 3,95-4,15 (ambos m, juntos 2 H); 4,55 y 4,85 (ambos m, juntos 1 H); 7,40-7,60 (m; 2 H); 7,65-7,90 (m; 2 H).

30

Método A de HPLC: elución a 9,74 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 381; encontrado: 381.

35

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 72

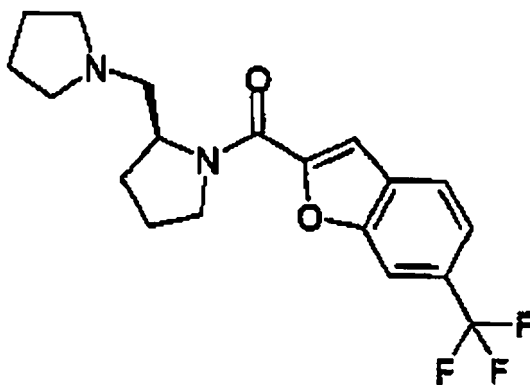
40 (Procedimiento general (D))

45 *((S)*-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-(6-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanona

45

50

55



60

150 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido 6-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

65

¹H-RMN (CDCl₃, dos conjuntos de señales) δ 1,70 (m; 4 H); 1,90-2,20 (m; 4 H); 2,20-2,90 (m; 6 H); 3,60-4,10 (m; 2 H); 4,55 y 4,85 (ambos m, juntos 1 H); 7,40-7,60 (m; 2 H); 7,70-7,90 (m; 2 H).

Método A de HPLC: elución a 9,39 min.

ES 2 292 931 T3

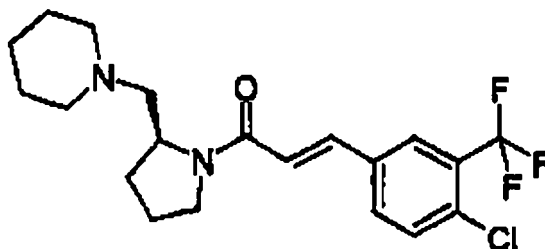
MS: Calc. para $[M+H]^+$: 367; encontrado: 367.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 73

(Procedimiento general (C))

(E)-3-(4-Cloro-3-trifluorometilfenil)-1-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona



220 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-4-cloro-3-(trifluorometil)cinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-((*S*)-pirrolidin-2-il)metilpiperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , dos conjuntos de señales) δ 1,30-1,70 (m; 6 H); 1,80-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,75 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,75 y 7,00 (ambos d, juntos 1 H) 7,45-7,70 (m; 3 H); 7,80 y 7,85 (ambos s, juntos 1 H).

Método A de HPLC: elución a 10.41 min.

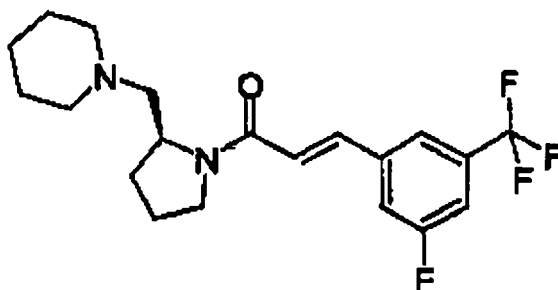
MS: Calc. para $[M+H]^+$: 401; encontrado: 401.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 74

(Procedimiento general (C))

(E)-3-(3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-((*S*)-2-((piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona



210 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-fluoro-5-(trifluorometil)cinámico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-((*S*)-Pirrolidin-2-il)metilpiperidina en vez de (*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , dos conjuntos de señales) δ 1,25-1,70 (m; 6 H); 1,80-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,15 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,75 y 7,05 (ambos d, juntos 1 H); 7,20-7,45 (m; 2 H); 7,45-7,70 (m; 2 H).

Método A de HPLC: elución a 9.74 min.

ES 2 292 931 T3

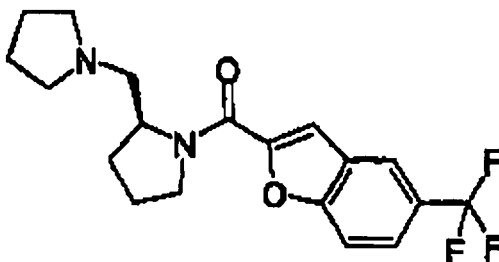
MS: Calc. para $[M+H]^+$: 385; encontrado: 385.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 75

(Procedimiento general (D))

((S)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-(5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanona



210 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propanona, usando ácido 5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , dos conjuntos de señales) δ 1.

Método A de HPLC: elución a

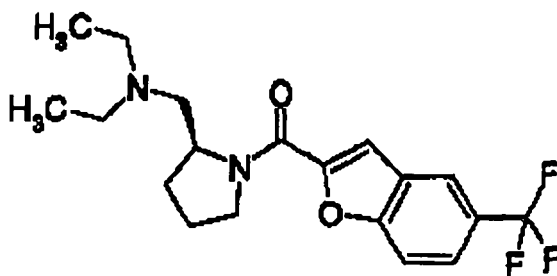
MS: Calc. para $[M+H]^+$:

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 76

(Procedimiento general (D))

((S)-2-(Dietilaminometil)pirrolidin-1-il)-(5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metanona



110 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin 1-il)metil)pirrolidin-1-il)propanona, usando ácido 5-(trifluorometil)benzofuran-2-carboxílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y *N,N*-Dietil-*N*-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)amina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , dos conjuntos de señales, señales anchas) δ 0,80-1,20 (m; 6 H); 1,65 y 2,00 (ambos m, juntos 4 H); 2,20-2,90 (m; 6 H); 3,75, 3,90; y 4,05 (todos m, juntos 2 H); 4,45 y 4,80 (ambos m, juntos 1 H); 7,40-7,70 (m; 3 H); 8,00 (s; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 9,31 min.

MS: Calc. para $[M+H]^+$: 369; encontrado: 369.

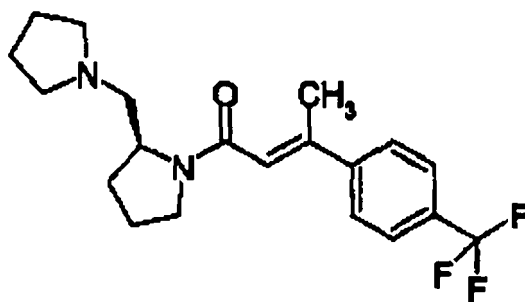
ES 2 292 931 T3

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

5 Ejemplo 77

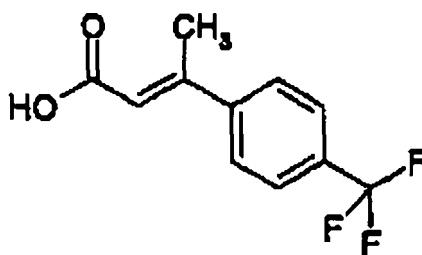
(Procedimiento general (A))

10 *(E)*-1-(((*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)but-2-en-1-ona



Fase 1

30 *Ácido* (*E*)-3-(4-(trifluorometil)fenil)but-2-enoico



45 2,85 g de ácido (*E*)-3-(4-(trifluorometil)fenil)but-2-enoico fueron preparados como se ha descrito para el ácido (*E*)-4-metil:sulfonilcinámico, usando 1-(4-(trifluorometil)fenil)etanona en vez de 4-(metilsulfonil)benzaldehido.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 2,50 (s; 3 H); 6,20 (s; 1 H); 7,80 (s; 4 H).

50 Fase 2

240 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(4-(trifluorometil)fenil)but-2-enoico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

55 ¹H-RMN (CDCl₃, dos conjuntos de señales, señales anchas) 1,65-1,85 (m; 4 H); 1,85-2,15 (m; 4 H); 2,35-2,80 (m; 6 H); 2,50 (s; 3 H); 3,40-3,70 (m; 2 H); 4,05 y 4,40 (ambos m, juntas 1 H); 6,25 y 6,50 (ambos s, juntas 1 H); 7,55 (m; 2 H); 7,65 (d; 2 H).

60 Método A de HPLC: elución a 10,43 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 367; encontrado: 367.

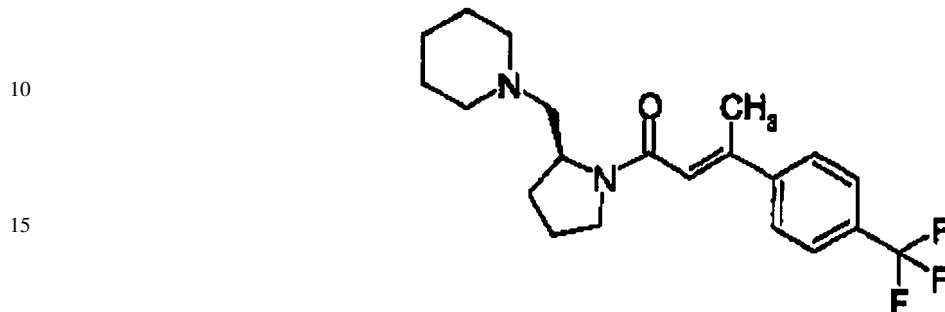
65 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

ES 2 292 931 T3

Ejemplo 78

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-1-((*S*)-2-((*Piperidin-1-il*)metil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)but-2-en-1-ona



20 110 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(4-(trifluorometil)fenil)but-2-enoico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-((*S*)-Pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

25 ¹H-RMN (CDCl₃, dos conjuntos de señales, señales anchas) δ 1,30-1,65 (m; 6 H); 2,80-2,10 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 2,45 (s; 3 H); 3,40-3,70 (m; 2 H); 4,00 y 4,35 (ambos m, juntos 1 H); 6,25 y 6,50 (ambos s, juntos 1 H); 7,50-7,65 (m; 4 H).

30 Método A de HPLC: elución a 10,69 min.

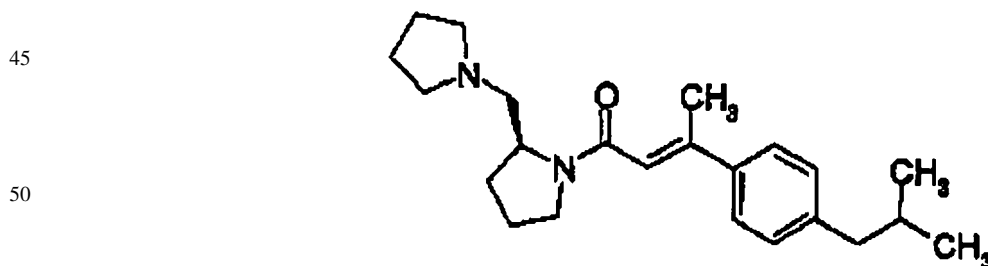
MS: Calc. para [M+H]⁺: 381; encontrado: 381.

35 El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 79

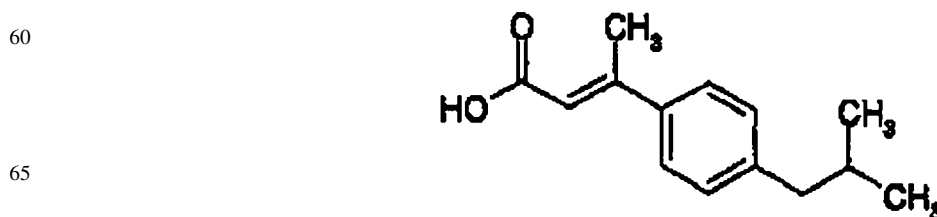
(Procedimiento general (A))

40 *(E)*-3-(4-(*Isobutil*)fenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona



55 Fase 1

Ácido *(E)*-3-(4-(*isobutil*)fenil)but-2-enoico



ES 2 292 931 T3

0,91 g de ácido (*E*)-3-(4-(isobutil)fenil)but-2-enoico fueron preparados como se ha descrito para el ácido (*E*)-4-metilsulfonilcinámico, usando 1-(4-(isopropil)fenil)etanona en vez de 4-(metilsulfonil)benzaldehído.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ 0,90 (d; 6 H); 1,85 (m; 1 H); 2,50 (m; 5 H); 6,10 (s; 1 H); 7,20 (d; 2 H); 7,45 (d; 2 H); 12,15 (br; 1 H).

Fase 2

250 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(4-(isobutil)fenil)but-2-enoico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

¹H-RMN (CDCl₃, dos conjuntos de señales, señales anchas) δ 0,95 (d; 6 H); 1,65-1,80 (m; 4 H); 1,80-2,15 (m; 5 H); 2,40-2,80 (m; 6 H); 2,45 (s; 3 H); 2,50 (d; 2 H); 3,45-3,60 (m; 2 H); 4,05 y 4,40 (ambos m, juntas 1 H); 6,25 y 6,45 (ambos s, juntos 1 H); 7,15 (d; 2 H); 7,40 (m; 2 H).

Método A de HPLC: elución a 11,19 min.

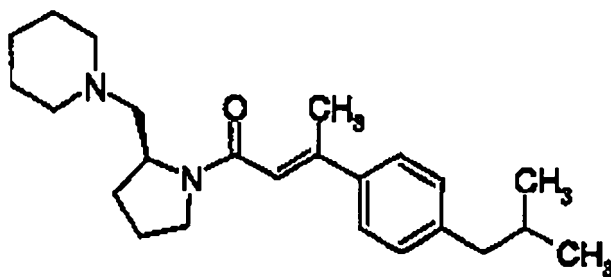
MS: Calc. para [M+H]⁺: 355; encontrado: 355.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 80

(Procedimiento general (A))

(E)-3-(4-(*Isobutil*)fenil)-1-((*S*)-2-((*piperidin-1-il*)metil)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona



130 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(4-(isobutil)fenil)but-2-enoico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-((*S*)-Pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

¹H-RMN (CDCl₃, dos conjuntos de señales, señales anchas) δ 0,90 (d; 6 H); 1,30-1,65 (m; 6 H); 1,70-2,10 (m; 5 H); 2,10-2,70 (m; 6 H); 2,45 (s; 3 H); 2,50 (d; 2 H); 3,35-3,65 (m; 2 H); 4,05 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,25 y 6,45 (ambos s, juntos 1 H); 7,15 (d; 2 H); 7,35 y 7,45 (ambos d, juntos 2 H).

Método A de HPLC: elución a 11,63 min.

MS: Calc. para [M+H]⁺: 369; encontrado: 369.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreto, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

ES 2 292 931 T3

Ejemplo 81

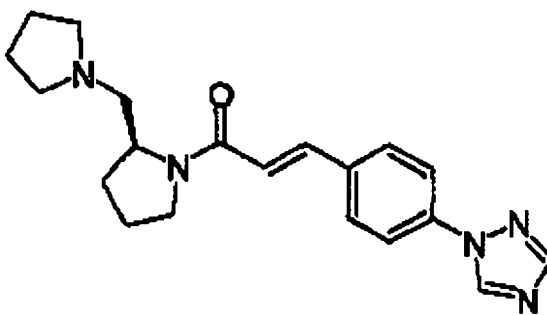
(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-1-((*S*)-2-((Pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil)propenona

10

15

20



25 Fase 1

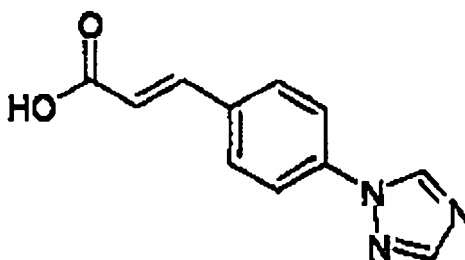
25

Ácido (*E*)-3-(4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil)acrílico

30

35

40



45

1,9 g de ácido (*E*)-3-(4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil)acrílico fueron preparados como se ha descrito para el ácido (*E*)-3-(4-(metanosuffonilo)fenil)acrílico, usando ácido 4-(1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído en vez de formilfenil éster del ácido 4-metanosulfónico.

¹H-RMN (DMSO-*d*₆) 6,60 (d; 1 H); 7,65 (d; 1 H); 7,90 (AB; 4 H); 8,30 (s; 1 H); 9,40 (s; 1 H); 12,50 (br; 1 H).

50

Fase 2

55

74 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico.

¹H-RMN (CDCl₃, dos conjuntos de señales) δ 1,80 (m; 4 H); 1,85-2,20 (m; 4 H); 2,45-2,80 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,20 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,80 y 6,95 (ambos m, juntos 1 H); 7,70 (m; 5 H); 8,10 (s; 1 H); 8,60 (s; 1H).

60

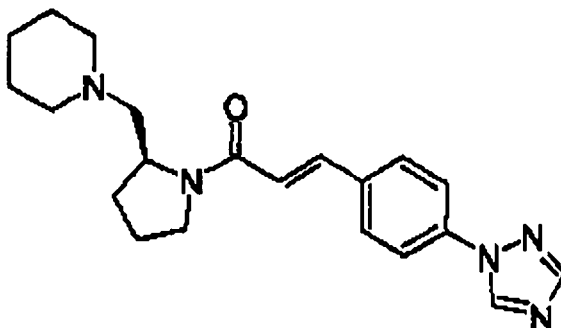
Método A de HPLC: elución a 2.96 min.

65

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

Ejemplo 82

(Procedimiento general (A))

5 *(E)*-1-((*S*)-2-((Piperidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-(4-(1,2,4-biazol-1-il)fenil)propenona

165 mg del compuesto del título fueron sintetizados como se describe para (*E*)-3-(4-bromofenil)-1-((*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)propenona, usando ácido (*E*)-3-(4-(1,2,4-triazol-1-il)fenil)acrílico en vez de ácido (*E*)-4-bromocinámico y 1-(((*S*)-pirrolidin-2-il)metil)piperidina en vez de (*S*)-2-((pirrolidin-1-il)metil)pirrolidina.

¹H-RMN (CDCl₃, dos conjuntos de señales) δ 1,40 (m; 2 H); 1,55 (m; 4 H); 1,80-2,15 (m; 4 H); 2,15-2,70 (m; 6 H); 3,60 y 3,70 (ambos m, juntos 2 H); 4,20 y 4,40 (ambos m, juntos 1 H); 6,75 y 7,00 (ambos d, juntos 1 H); 7,70 (m; 5 H); 8,10 (s; 1 H); 8,60 (s; 1 H).

Método A de HPLC: elución a 3.15 min.

El compuesto del título fue transferido en su sal de hidrocloreuro, mediante su disolución en acetato de etilo (5 ml). Una solución de cloruro de hidrógeno 3,2 M fue añadida en acetato de etilo (5 ml). El solvente fue eliminado al vacío. El residuo fue disuelto en etanol (50 ml). El solvente fue eliminado al vacío.

La capacidad de los compuestos para interactuar con el receptor H3 de la histamina puede ser determinada por los ensayos de unión *in vitro* siguientes.

Ensayo de enlace I

El córtex cerebral de rata es homogenizado en un tampón K-HEPES enfriado en hielo; 5 mM de MgCl₂ pH 7.1. Después de dos centrifugaciones diferenciales, el último granulado es resuspendido en un tampón fresco HEPES conteniendo 1 mg/ml de bacitracina. Las partes alícuotas de la suspensión de membrana (400 μg/ml) son incubadas durante 60 min a 25°C con 30 pM [¹²⁵I]-yodoproxifano, un antagonista del receptor H3 de la histamina conocido, y el compuesto de la prueba a varias concentraciones. La incubación es detenida por dilución con un medio enfriado en hielo, seguido de la filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B pretratados durante 1 hora con polietilenoimina al 0,5%. La radioactividad retenida en los filtros se mide usando un gammámetro automático Cobra II. La radioactividad de los filtros es indirectamente proporcional a la afinidad de enlace del compuesto evaluado. Los resultados son analizados por análisis de regresión curvilíneo.

Ensayo de enlace II

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

Se decapitan ratas Wistar macho (150-200 g) y se les extirpa el córtex cerebral rápidamente y se congela inmediatamente en hielo seco. El tejido es mantenido a -80°C hasta la preparación de la membrana. Durante la preparación de la membrana el tejido es mantenido en hielo todo el tiempo. El córtex cerebral de las ratas es homogenizado en 10 volúmenes (p/p) de tampón HEPES enfriado en hielo (20 mM de HEPES, 5 mM de MgCl₂ pH 7.1 (KOH) + 1 mg/ml bacitracina) usando un homogenizador Ultra-Turrax durante 30 segundos. El producto homogenizado es centrifugado a 140 g durante 10 min. El sobrenadante es transferido a una probeta nueva y se centrifuga durante 30 min a 23 000 g. El granulado es resuspendido en 5-10 ml de tampón HEPES, homogenizado y centrifugado durante 10 min a 23 000 g. Esta corta fase de centrifugación es repetida dos veces. Después de la última centrifugación, el granulado es resuspendido en 2-4 ml de tampón HEPES y se determina la concentración de proteína. Las membranas son diluidas hasta una concentración de proteína de 5 mg/ml usando el tampón HEPES, dividido en partes alícuotas y almacenado a -80°C hasta el uso. 50 μl del compuesto de la prueba; 100 μl de membrana (200 μg/ml); 300 μl de tampón HEPES y 50 μl de R-α-metil[³H]histamina (1 nM) son mezclados en una probeta. Los compuestos que deben ser evaluados son

ES 2 292 931 T3

disueltos en DMSO y diluidos después en H₂O a las concentraciones deseadas. El radioligando y las membranas son diluidas en un tampón HEPES + 1 mg/ml de bacitracina. La mezcla es incubada durante 60 min a 25°C. La incubación es terminada añadiendo 5 ml de NaCl al 0,9% enfriado en hielo, seguido de una filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B tratados previamente durante 1 hora con polietilenoimina al 0,5%. Los filtros son lavados con 2 x 5 ml de NaCl enfriado en hielo. Para cada filtro un se añade cóctel de centelleo de 3 ml y la radioactividad retenida es medida con un contador beta Packard Tri Carb. Los valores IC₅₀ son calculados por análisis de regresión no lineal de las curvas de unión (6 puntos mínimo) usando el programa de windows GraphPad Prism, GraphPad software, EEUU.

Ensayo de enlace III

El receptor H3 humano es clonado por PCR y subclonado en el vector de expresión pcDNA3. Las células que expresan de forma estable el receptor H3 son generadas transfectando los vectores de expresión de H3 en las células HEK 293 y usando G418 para seleccionar los clones de H3. Los clones de H3-HEK 293 humanos son cultivados en DMEM (GIBCO-BRL) con glutamax; 10% de suero de ternero fetal; 1% de penicilina/estreptavidina y 1 mg/ml de G 418 a 37°C y 5% de CO₂. Antes de la cosecha, las células confluentes son enjuagadas con PBS e incubadas con Versene (proteínasa, GIBCO-BRL) durante aproximadamente 5 min. Las células son enjuagadas con PBS y DMEM y la suspensión celular se recoge en un tubo y se centrifuga durante 5-10 min a 1500 rpm en un Heraeus Sepatech Megafuge 1.0. El granulado es resuspendido en 10-20 vol. de tampón HEPES (20 mM de HEPES; 5 mM de MgCl₂, pH 7.1 (KOH) y homogenizado durante 10-20 segundos usando un homogenizador Ultra-Turrax. El producto homogenizado es centrifugado durante 30 min a 23 000 g. El granulado es resuspendido en 5-10 ml de tampón HEPES, homogenizado 5-10 segundos con el homogenizador Ultra-Turrax y centrifugado durante 10 min a 23 000 g. Después de esta fase de centrifugado, el granulado de la membrana es resuspendido en 2-4 ml del tampón HEPES, homogenizado con una jeringa u homogenizador Teflon, y se determina la concentración de proteína. Las membranas son diluidas hasta una concentración de proteínas de 1-5 mg/ml en tampón HEPES, divididas en partes alícuotas y mantenidas a -80°C hasta el uso. Unas partes alícuotas de la suspensión de membranas son incubadas durante 60 min a 25°C con 30 pM [¹²⁵I]-yodoproxifano, un compuesto conocido con alta afinidad al receptor H3, y el compuesto de la prueba a varias concentraciones. La incubación es detenida por dilución con un medio enfriado en hielo, seguido de filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B pretratados durante 1 hora con polietilenoimina al 0,5%. La radioactividad retenida en los filtros es contada usando un gammámetro automático Cobra II. La radioactividad de los filtros es indirectamente proporcional a la afinidad de enlace del compuesto evaluado. Los resultados son analizados por análisis de regresión curvilíneo. Una vez evaluados, los presentes compuestos de la fórmula (I) generalmente muestran una alta afinidad de enlace al receptor H3 de la histamina. Preferiblemente, los compuestos según la invención tienen un valor IC₅₀ según está determinado por uno o más de los ensayos inferior a 10 μM, más preferido inferior a 1 μM, e incluso más preferido inferior a 500 nM, así como inferior a 100 nM.

Ensayo funcional I

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

El receptor H3 es clonado por PCR y subclonado en el vector de expresión pcDNA3. Se generan células que expresan de forma estable el receptor H3 mediante la transfección de los vectores de expresión de H3 en las células HEK 293 y usando G418 para seleccionar los clones de H3. Los clones de H3-HEK 293 humanos son cultivados en DMEM con glutamax; 10% de suero de ternero fetal; 1% de penicilina/estreptavidina y 1 mg/ml de G 418 a 37°C y 5% CO₂.

Las células que expresan el receptor H3 son lavadas una vez con suero salino tamponado con fosfato (PBS) y cosechadas usando verseno (GIBCO-BRL). Se añade PBS y las células son centrifugadas durante 5 min a 188 g. El granulado celular es resuspendido en un tampón de estimulación a una concentración de 1 x 10⁶ células/ml. La acumulación de AMPc es medida usando el ensayo de cAMP Plate[®] (NEN[™] Life Science Products). El ensayo es generalmente realizado como se describe por el fabricante. En resumen, se añaden 50 μl de suspensión celular a cada pocillo del Flashplate que también contenía 25 μl de isoprenalina 40 μM, para estimular la generación de AMPc, y 25 μl del compuesto de prueba (bien agonistas o agonistas inversos solos, o agonista y antagonista en combinación). El ensayo puede ser realizado en un “modo agonista” lo que significa que se añade el compuesto de prueba, en una concentración en aumento, por sí solo, a las células, y AMPc es medido. Si AMPc aumenta, se trata de un agonista inverso; si AMPc no cambia, es un antagonista neutro, y si AMPc se reduce, es un agonista. El ensayo puede ser realizado también en el “modo antagonista” lo que significa que se añade un compuesto de prueba, en concentraciones en aumento, junto con concentraciones en aumento de un agonista de H3 conocido (p. ej. RAMHA). Si el compuesto es un antagonista, las concentraciones en aumento del mismo causan un cambio hacia la derecha en las curvas de respuesta a la dosis del agonista de H3. El volumen final en cada pocillo es 100 μl. Los compuestos de prueba son disueltos en DMSO y diluidos en H₂O. La mezcla es agitada durante 5 min, y se deja reposar durante 25 min a la temperatura ambiente. La reacción es detenida con 100 μl de “Mezcla de detección” por cada pocillo. Las placas son luego selladas con plástico, agitadas durante 30 min, dejadas reposar durante toda la noche, y finalmente la radioactividad es contada en el contador gamma automático Cobra II. Los valores EC₅₀ son calculados por análisis de regresión no lineal de curvas de respuesta a la dosis (6 puntos mínimo) usando un prisma GraphPad. Los valores en Kb son calculados por el análisis gráfico de Schild.

Ensayo funcional II

La capacidad de los compuestos para enlazar y interactuar con el receptor H3 humano como agonistas, agonistas inversos y/o antagonistas, es determinada por un ensayo funcional, llamado ensayo [³⁵S] GTPγS. El ensayo mide la activación de las proteínas G catalizando el intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina 5'-trifosfato (GTP) en la subunidad Gα. Las proteínas G unidas a GTP se disocian en dos subunidades, Gα_{GTP} y Gβγ, que a su vez regulan las enzimas intracelulares y los canales iónicos. GTP es rápidamente hidrolizada por la subunidad Gα (GTPasas) y la proteína G es desactivada y preparada para un nuevo ciclo de intercambio de GTP. Para estudiar la función de la activación del receptor acoplado a las proteínas G (GPCR) inducida por ligandos por un aumento en el intercambio de nucleótidos de guanina en las proteínas G, se determina la unión de [³⁵S]-guanosina-5'-O-(3-tio) trifosfato [³⁵S] GTPγS, un análogo no hidrolizado de GTP. Este proceso puede ser vigilado *in vitro* incubando las membranas celulares que contienen el receptor H3 acoplado a proteínas G con GDP y [³⁵S] GTPγS. Las membranas celulares son obtenidas a partir de células CHO las cuales expresan de forma estable el receptor H3 humano. Las células son lavadas dos veces en PBS, cosechadas con PBS+1 mM de EDTA, pH 7.4 y centrifugadas a 1000 rpm durante 5 min. El granulado celular es homogenizado en 10 ml de tampón HEPES enfriado en hielo (20 mM de HEPES, 10 mM de EDTA pH 7.4 (NaOH) usando un homogenizador Ultra-Turrax durante 30 segundos y centrifugado durante 15 min a 20.000 rpm. Después de esta fase de centrifugación, el granulado de membrana es resuspendido en 10 ml de tampón HEPES enfriado en hielo (20 mM de HEPES, 0.1 mM de EDTA pH 7.4 (NaOH) y homogenizado como se ha descrito arriba. Este procedimiento es repetido dos veces salvo la última fase de homogenización, la concentración de proteínas es determinada y las membranas son diluidas a una concentración de proteína a 2 mg/ml, dividida en partes alícuotas y mantenida a -80°C hasta el uso.

Para estudiar la presencia y la fuerza de un agonista inverso/antagonista, se añade la R-α-metil histamina del ligando agonista del receptor H3 (RAMHA). Se mide la capacidad del compuesto de la prueba para contrarrestar el efecto de RAMHA. Al estudiar el efecto de un agonista RAMHA no es añadida al medio de ensayo. El compuesto de la prueba es diluido en el tampón de ensayo (20 mM de HEPES, 120 mM de NaCl; 10 mM de MgCl₂ pH 7.4 (NaOH) a varias concentraciones seguido de la adición de 10⁻⁸ nM de RAMHA (sólo en el caso en el que se examine un agonista/antagonista inverso); 3 μM de GDP; 2,5 μg de membranas; 0.5 mg de perlas de SPA y 0.1 nM de [³⁵S] GTPγS y se incuban durante 2 horas por ligera agitación a la temperatura ambiente. Las placas son centrifugadas a 1500 rpm durante 10 min y la radioactividad es medida usando un contador. Los resultados son analizados por regresión no lineal y el valor IC₅₀ es determinado. RAMHA y otros agonistas de H3 estimulan la unión de [³⁵S] GTPγS a las membranas que expresan el receptor H3. En la prueba del antagonista/agonista inverso, la capacidad de aumentar la cantidad del compuesto de prueba para inhibir la unión aumentada de [³⁵S] GTPγS por 10⁻⁸ M de RAMHA es medida como una reducción en la señal de radioactividad. El valor IC₅₀ determinado para un antagonista es la capacidad de este compuesto para inhibir el efecto de 10⁻⁸ M de RAMHA un 50%. En la prueba del agonista, la capacidad de aumentar la cantidad de compuesto de la prueba es medida como un aumento en la señal de radioactividad. El valor EC₅₀ determinado para un agonista, es la capacidad de este compuesto para aumentar la señal en un 50% con respecto a la señal máxima que se obtiene por 10⁻⁵ M de RAMHA. Preferiblemente, los antagonistas y agonistas según la invención tienen un valor IC₅₀/EC₅₀ según está determinado por uno o más de los ensayos inferiores a 10 μM, más preferido inferiores a 1 μM, e incluso más preferido inferiores a 500 nM, así como inferiores a 100 nM.

Modelo de rata alimentada de forma programada en jaula abierta

La capacidad de los presentes compuestos para reducir el peso se determina usando el modelo de rata alimentado de forma programada en jaula abierta. Ratas macho Sprague-Dawley (SD) de una edad de aproximadamente 1 a 2 meses y un peso de aproximadamente 200-250 g son compradas a Møllegaard Breeding y Research Centre A/S (Dinamarca). A su llegada se dejaron algunos días para adaptarse antes de ser colocadas en jaulas de plástico individuales abiertas. Éstas están habituadas a la presencia de alimentos (cereales granulados para ratas con Altromina) en su jaula sólo durante 7 horas por la mañana de 07:30 a 14:30 todos los días durante una semana. Disponen de agua *ad libitum*. Como el consumo de alimentos se ha estabilizado después de 7 a 9 días, los animales están preparados para el uso.

Cada animal se usa sólo una vez para evitar producir efectos entre los tratamientos. Durante las sesiones de prueba, el compuesto de prueba es administrado intraperitonealmente u oralmente 30 min antes del inicio de las sesiones. A un grupo de animales se le administra el compuesto de la prueba a dosis diferentes y a un grupo de control de animales se les da un vehículo. Las tomas de alimentos y de agua son vigiladas después de 1, 2 y 3 horas post administración.

Cualquier efecto secundario puede ser descubierto rápidamente (enrollamiento en barril, piel velluda etc.) puesto que los animales son mantenidos en jaulas de plástico transparentes para permitir el control continuo.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el solicitante apunta sólo a la conveniencia lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido bastante cuidado al redactar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP renuncia a toda responsabilidad en este sentido.

Patentes citadas en la descripción

- WO 0059880 A [0002]
- 5 US 2001039286 A [0002]
- WO 0039081 A [0002]
- US 6316475 B [0002]
- 10 WO 0166534 A [0002]
- WO 0174810 A [0002]
- 15 EP 0792290 A [0044]
- EP 0214826 A [0044]
- EP 0705275 A [0044]
- 20 US 5504188 A [0044]
- EP 0368187 A [0044]
- 25 WO 9808871 A [0044]
- WO 9726265 A [0044]
- WO 9903861 A [0044]
- 30 WO 0037474 A [0044]
- WO 9901423 A [0044]
- 35 WO 0039088 A [0044]
- WO 0042026 A [0044]
- WO 9741097 A [0044]
- 40 WO 9741119 A [0044]
- WO 9741120 A [0044]
- 45 WO 0041121 A [0044]
- WO 9845292 A [0044]
- WO 9919313 A [0044]
- 50 WO 0050414 A [0044]
- WO 0063191 A [0044]
- 55 WO 0063192 A [0044]
- WO 0063193 A [0044]
- WO 0023425 A [0044]
- 60 WO 0023415 A [0044]
- WO 0023451 A [0044]
- 65 WO 0023445 A [0044]
- WO 0023417 A [0044]

ES 2 292 931 T3

WO 0023416 A [0044]

WO 0063153 A [0044]

5 WO 0063196 A [0044]

WO 0063209 A [0044]

WO 0063190 A [0044]

10

WO 0063189 A [0044]

Bibliografía distinta de patentes citada en la descripción

15

• **Linney et al.** *J. Med Chem.*, 2000, col. 43, 2362-2370 [0002]

• *J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 2 [0043]

20

• Design of prodrugs. *Elsevier*, 1985 [0043]

• **McLeod et al.** *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1998, vol. 287, 43-50 [0044]

• **Mackins**, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2000, vol. 9, 2537-2542 [0044]

25

• *The Science and Practice of Pharmacy. Mack Publishing Co*, 1995, [0045]

• **T. W. Greene; P. G. Wuts.** *Protective groups in organic synthesis. John Wiley & Sons Inc*, 1991, [0054]
[0059] [0071] [0075]

30

• **T. W. Greene; P. G. Wuts.** *Protective groups in organic synthesis. John Wiley & Sons Inc*, 1991, [0056]
[0064] [0068] [0069]

35

40

45

50

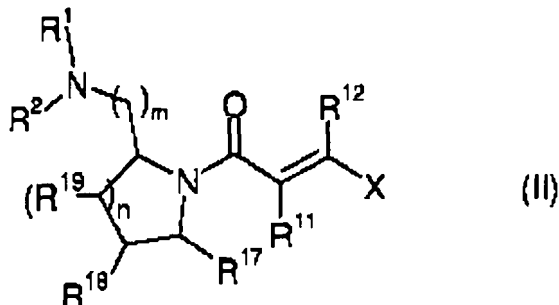
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula general (II):



donde

m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

R¹ y R² son independientemente

hidrógeno,

C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo o C₂₋₆-alquinilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquenilo, halógeno e hidróxilo, o

C₃₋₈-cicloalquilo o C₅₋₈-cicloalquenilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo y C₂₋₆-alquinilo,

o R¹ y R² juntos forman un puente de C₃₋₆-alquileno o un puente de C₃₋₆-alquenileno, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo,

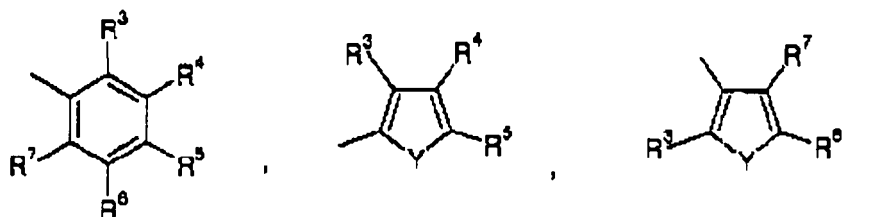
R¹¹ y R¹² son independientemente

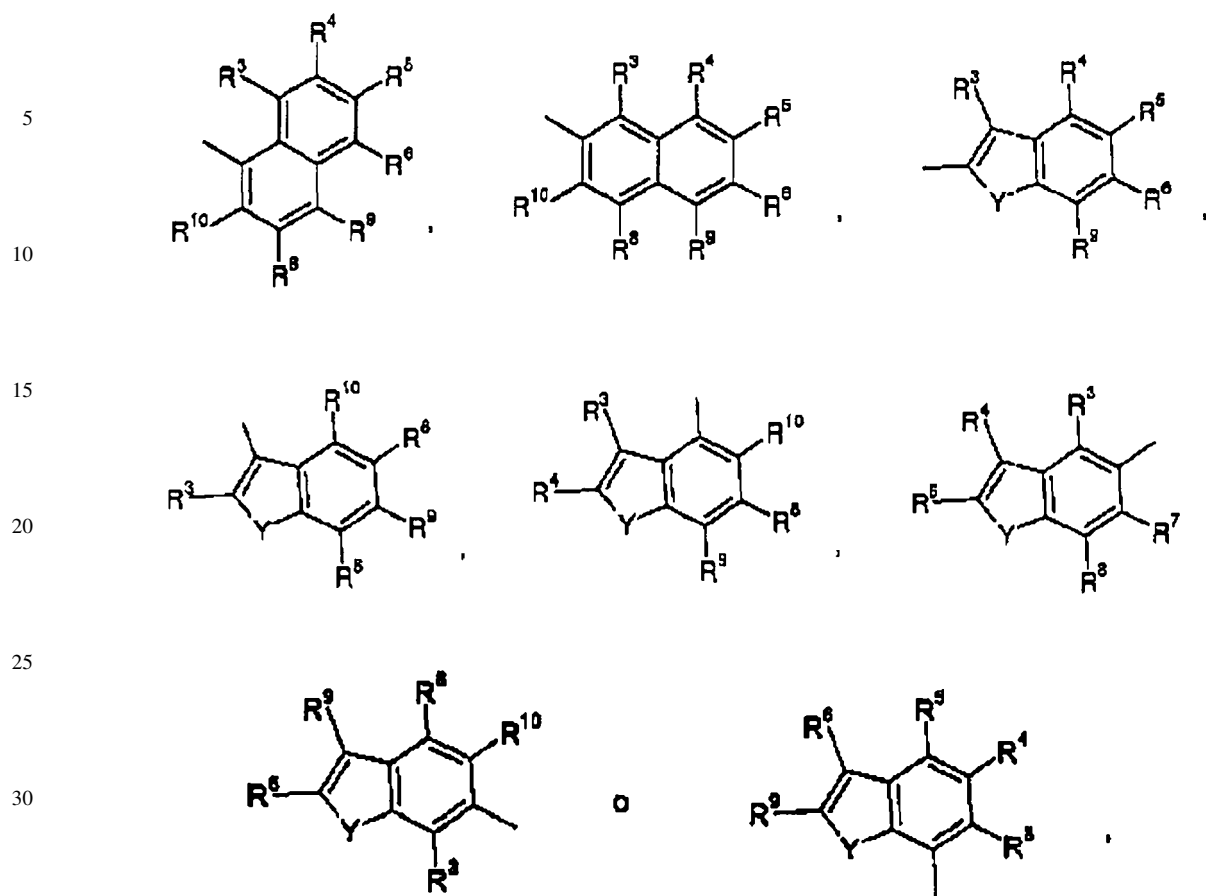
hidrógeno,

C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquenilo, halógeno e hidróxilo, o

C₃₋₈-cicloalquilo o C₅₋₈-cicloalquenilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo,

X es





R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente

- hidrógeno, halógeno, ciano, -NR¹⁵R¹⁶, hidróxilo, carbamoilo, carboxilo, -CF₃, -OCF₃, carboxilo, amidino, guanidino o nitro, o
- C₁₋₆-alcoxi, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₇-alcanoilo, C₁₋₆-alquilcarbamoilo, di-C₁₋₆-alquilcarbamoilo, C₁₋₆-alquilo-xicarbonilo, C₃₋₈-cicloalquilo, C₃₋₈-cicloalcanoilo, C₃₋₈-cicloalquilcarbamoilo, C₃₋₈-cicloalquil-oxicarbonilo, C₁₋₆-alquiltio, C₁₋₆-alquilsulfinilo, C₁₋₆-alquilsulfonilo, C₁₋₆-alquilsulfonil-O-, arilo, aroilo, ariloxi, ariloxicarbonilo, ariltio, arilsulfanilo, arilsulfanilo, heteroarilo, heteroarilo, o heteroariloxi

que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano y -NR¹⁵R¹⁶,

R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente

hidrógeno o carbamoilo,

C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalqueno, halógeno, hidróxilo, ciano y amino, o

C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalqueno, C₁₋₆-alquilcarbamoilo, di-C₁₋₆-alquilcarbamoilo o C₁₋₆-alquilo-xicarbonilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano, amino, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno y C₂₋₆-alquino,

o R¹⁵ y R¹⁶ juntos forman un puente de C₃₋₆-alqueno o un puente de C₃₋₆-alqueno, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo,

o dos o más de R³ y R⁴, R⁴ y R⁵, R⁵ y R⁶, R⁶ y R⁷, R⁷ y R⁸, R⁸ y R⁹, R⁹ y R⁶, y R⁸ y R¹⁰ juntos forman un puente seleccionado de -OCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O- y C₃₋₅-alqueno, o R¹¹ y R³, R¹¹ y R⁷, o R¹¹ y R¹⁰ juntos forman un puente seleccionado de -O-, -S-, -CH₂-, -C(=O)-, -CH(OH)-, -NR¹³-, -OCH₂- y -CH₂O-,

ES 2 292 931 T3

R¹³ es

hidrógeno,

5 C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquenilo, halógeno, hidróxilo, ciano y amino,

10 C₃₋₈-cicloalquilo o C₅₋₈-cicloalquenilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano, amino, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo y C₂₋₆-alquinilo,

Y es -CH₂-, -C(=O), -NR¹⁴-, O, S, -CH₂O-, -OCH₂- o -CH(OH)-,

R¹⁴ es

15 hidrógeno,

C₁₋₆-alquilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquenilo, halógeno, hidróxilo, ciano y amino,

20 C₃₋₈-cicloalquilo o C₅₋₈-cicloalquenilo, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidróxilo, ciano y amino,

R¹⁷ es hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo o C₂₋₆-alquinilo,

25 R¹⁸ y R¹⁹ independientemente son hidrógeno, halógeno, hidróxilo, amino, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo o C₂₋₆-alquinilo,

al igual que cualquier diastereómero o enantiómero o forma tautomérica de los mismos incluyendo sus mezclas o una sal derivada farmacéuticamente aceptable.

30

2. Compuesto según la reivindicación 1 donde R¹ es hidrógeno,

C₁₋₆-alquilo opcionalmente sustituido con uno o mas sustituyentes seleccionados de C₃₋₈-cicloalquilo, C₅₋₈-cicloalquenilo, halógeno e hidróxilo, o

35

R¹ y R² juntos forman un puente de C₃₋₆-alquileno o un puente de C₃₋₆-alquenileno, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo.

40

3. Compuesto según la reivindicación 2 donde R¹ es

C₁₋₆-alquilo, o

45

R¹ y R² juntos forman un puente de C₃₋₆-alquileno o un puente de C₃₋₆-alquenileno, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo.

4. Compuesto según la reivindicación 3 donde R¹ es

50

C₁₋₆-alquilo, o

R¹ y R² juntos forman un puente de C₃₋₆-alquileno, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo.

55

5. Compuesto según la reivindicación 4 donde R¹ es

C₁₋₆-alquilo, o

60

R¹ y R² juntos forman un puente de C₄₋₅-alquileno, que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno e hidróxilo.

6. Compuesto según la reivindicación 5 donde R¹ es

65

C₁₋₆-alquilo, o

R¹ y R² juntos forman un puente de C₄₋₅-alquileno.

ES 2 292 931 T3

7. Compuesto según la reivindicación 6 donde R¹ y R² juntos forman un puente de C₄₋₅-alquileno.

8. Compuesto según la reivindicación 7 donde R¹ y R² juntos forman un puente de C₄-alquileno.

5 9. Compuesto según la reivindicación 7 donde R¹ y R² juntos forman un puente de C₅-alquileno.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde m es 1.

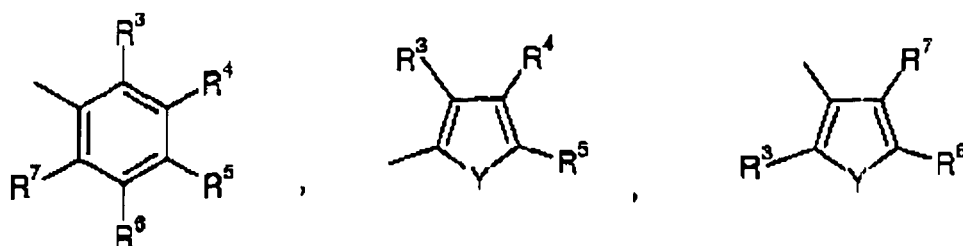
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde n es 1 o 2.

10

12. Compuesto según la reivindicación 1 donde n es 1.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde X es

15



25

donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal y como se define en la reivindicación 1.

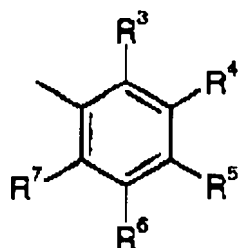
14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde Y es -O- o -S-.

30

15. Compuesto según la reivindicación 14 donde Y es -O-.

16. Compuesto según la reivindicación 13 donde X es

35



40

45

donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son tal y como se define en la reivindicación 1.

17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados de

50

- hidrógeno, halógeno, ciano, -NR¹⁵R¹⁶, -CF₃, -OCF₃, o nitro, donde R¹⁵ y R¹⁶ son tal y como se define en la reivindicación 1
- C₁₋₆-alcoxi, C₃₋₆-cicloalquil-carbonilo, arilo, heteroarilo, C₃₋₈-cicloalcanoilo, C₁₋₆-alquilsulfonilo o C₁₋₆-alquilsulfonilo-O- que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más halógenos

55

o R⁴ y R⁵ juntos forman un puente de -OCH₂O-

o R¹¹ y R³ juntos forman un puente seleccionado de -O- o -S-.

60

18. Compuesto según la reivindicación 17 donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados de

65

- hidrógeno, halógeno, ciano, -CF₃, o -OCF₃
- C₁₋₆-alcoxi; 1,2,4-triazolilo, ciclopropanoilo o C₁₋₆-alquilsulfonil-O-que pueden opcionalmente ser sustituidos con uno o más halógenos

ES 2 292 931 T3

o R⁴ y R⁵ juntos forman un puente de -OCH₂O-

o R¹¹ y R³ juntos forman un puente seleccionado de -O- o -S-.

5

19. Compuesto según la reivindicación 18 donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados de

- hidrógeno, halógeno, ciano, -CF₃, o -OCF₃

10

- -O-CH₃, 1,2,4-triazolilo, -O-CH₂CH₃, o CH₃-sulfonil-O- que puede opcionalmente ser sustituido con uno o más halógenos

o R¹¹ y R³ juntos forman un puente seleccionado de -O- o -S-.

15

20. Compuesto según la reivindicación 19 donde R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente seleccionados de

- hidrógeno, halógeno, ciano, -CF₃, o -OCF₃

20

- -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, o CH₃-sulfonil-O- o CF₃-sulfonil-O-

o R¹¹ y R³ juntos forman un puente seleccionado de -O- o -S-.

25

21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 donde R¹¹ es hidrógeno.

22. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 donde R¹² es hidrógeno o C₁₋₆-alquilo.

23. Compuesto según la reivindicación 22 donde R¹² es hidrógeno o metilo.

30

24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 donde R¹⁵ es hidrógeno.

25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 donde R¹⁶ es hidrógeno.

35

26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 donde R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son hidrógeno.

27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 26 para el uso en una composición farmacéutica.

40

28. Composición farmacéutica comprendiendo, como sustancia activa, al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

29. Composición farmacéutica según la reivindicación 28 en forma de dosificación unitaria, que comprende de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg y especialmente preferido de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

45

30. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con el receptor H₃ de la histamina.

50

31. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de una composición farmacéutica para la reducción del peso.

32. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del sobrepeso o de la obesidad.

55

33. Uso de un compuesto según cualquiera las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de una composición farmacéutica para la supresión del apetito o para la inducción de la saciedad.

60

34. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de trastornos de la alimentación tales como la bulimia y el trastorno por atracón.

65

35. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la ITG.

36. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

ES 2 292 931 T3

37. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar o prevenir la progresión de la ITG a diabetes tipo 2.

5 38. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar o prevenir la progresión de la diabetes tipo 2 no insulino-requiere a diabetes tipo 2 insulino-requiere.

10 39. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la rinitis alérgica, úlcera o anorexia.

40. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer, la narcolepsia o los trastornos de déficit de atención.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65