



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) **PI0708258-4 A2**

(22) Data de Depósito: 16/02/2007
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04 2006.01
A61K 31/407 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE OCTAIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL E SEU USO COMO LIGANTES DO RECEPTOR DE HISTAMINA-3**

(30) Prioridade Unionista: 24/02/2006 US 60/776,509

(73) Titular(es): ABBOTT LABORATORIES

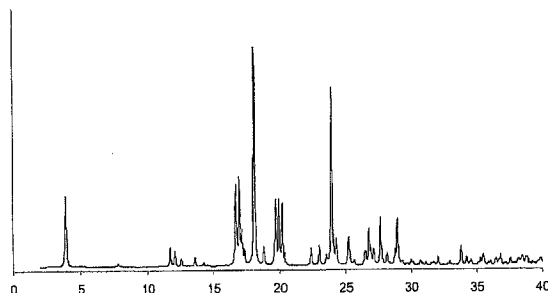
(72) Inventor(es): Ahmad Y. Sheikh , Anthony R. Haight, Chen Zhao, David M. Barnes , Geoff G. Zhang, Guo Zhu Zheng, Lawrence A. Black, Lawrence Kolaczowski, Marlon D. Cowart, Michael G. Fickes , Minghua Sun, Robert J. Gregg, Rodger F. Henry, Sou - Jen Chang , Steven J. Wittenberger, Xiaochun Lou

(74) Procurador(es): Alexandre Ferreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007062329 de 16/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/100990 de 07/09/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE OCTAIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL E SEU USO COMO LIGANTES DO RECEPTOR DE HISTAMINA-3. Derivados de octaidro-pirrol(3,4-b)pirrol são úteis em tratar condições ou distúrbios prevenidos ou melhorados por ligantes do receptor de histamina-3. Compostos de octaidropirrol(3,4-b)pirrol, métodos para usar tais compostos, composições para fabricá-los, e processos para preparar tais compostos são divulgados aqui.



"DERIVADOS DE OCTAIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL E SEU USO COMO LIGANTES DO RECEPTOR DE HISTAMINA-3"

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 60/776.509, depositado em 24 de Fevereiro de 2006, que é incorporado aqui por referência em sua totalidade.

CAMPO TÉCNICO

A invenção diz respeito a compostos octaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol, composições compreendendo tais compostos, sais particulares e polimorfos destes, métodos para fabricar os compostos, sais, e polimorfos, e métodos de tratar condições e distúrbios usando tais compostos e composições.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA RELACIONADA

Histamina é um modulador bem conhecido de atividade neuronal. Pelo menos quatro tipos de receptores de histamina foram relatados na literatura, tipicamente referidos como histamina-1, histamina-2, histamina-3, e histamina-4. A classe do receptor de histamina conhecido como o receptor de histamina-3 (algumas vezes também chamado de receptor de histamina H₃ ou de receptor H₃) acredita-se desempenhar um papel na neurotransmissão do sistema nervoso central.

O receptor de histamina-3 (H₃) foi primeiro farmacologicamente caracterizado nos terminais nervosos histaminérgicos (Nature, 302:832-837 (1983)). O receptor de histamina H₃ é capaz de regular a liberação de neurotransmissores no sistema nervoso central e sistema nervoso periférico, e também nos órgãos periféricos tais como o trato gastrointestinal. Ligantes de histamina H₃ foram mostrados para serem capazes de modular a liberação de histamina, dopamina, serotonina, acetilcolina, e outros neurotransmissores. A existência de receptores H₃ e sua função estabilizada em modular a atividade de liberação do neurotransmissor em modelos animais da doença indica a utilidade de ligantes de histamina H₃ para o tratamento da doença. Isto motivou uma investigação para, e o desenvolvimento de, agonistas e antagonistas do receptor H₃ seletivos ((Leurs, *et al.*, "The histamine H₃ receptor: From gene cloning to H3 receptor drugs" Nature Reviews Drug Discovery (2005) v. 4, p107-120; Arrang, *et al.* Nature, 327:117-123 (1987); Leurs e Timmerman, ed. "The History of H₃ Receptor: a Target for New Drugs," Elsevier (1998)).

A atividade de receptores de histamina H₃ pode ser modificada ou regulada pela administração de ligantes do receptor de histamina H₃. Os ligantes podem demonstrar atividade antagonista, agonista inversa, ou agonista parcial. Por exemplo, receptores de histamina H₃ foram ligados às condições e distúrbios relacionados ao sistema nervoso central envolvendo processos de memória, cognitivos e outros neurológicos, obesidade, e também atividades periféricas e sistêmicas, tais aquelas envolvidas em asma e rinite alérgica. Embo-

ra várias classes de compostos demonstrando atividade de modulação do receptor H_3 existam, seria benéfico fornecer compostos adicionais demonstrando atividade nos receptores H_3 que podem ser incorporados em composições farmacêuticas úteis para métodos terapêuticos.

5 BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é um padrão de difração de pó de raio x de um polimorfo de monoidrato da Forma A de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

10 A Figura 2 é um padrão de difração de pó de raio x de um polimorfo de monoidrato da Forma B de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

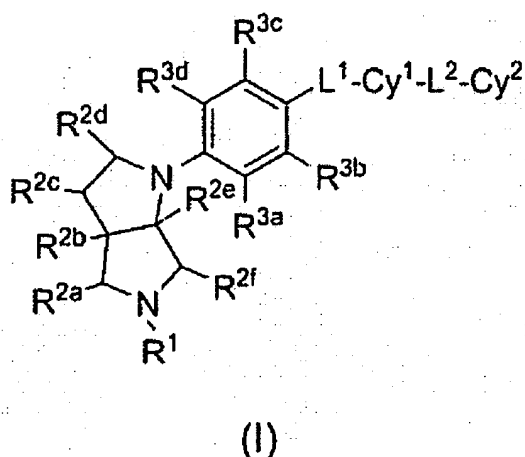
A Figura 3 é um padrão de difração de pó de raio x de um polimorfo de tri-hidratado de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

15 A Figura 4 é um padrão de difração de pó de raio x de um polimorfo de tartrato anidro de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

20 A Figura 5 é um padrão de difração de pó de raio x de um polimorfo de cloridreto anidro de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

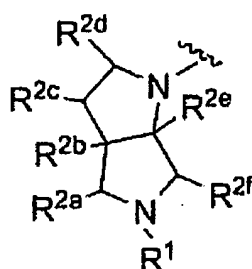
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção é dirigida a derivados de octaidro-pirrol[3,4-b]pirrol e, mais particularmente, derivados de octaidro-pirrol[3,4-b]pirrol tendo um composto da fórmula (I):



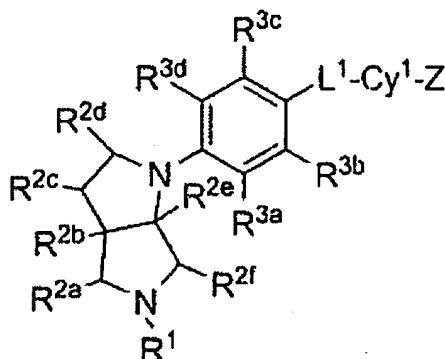
25 ou uma forma de sal, éster, amida, pró medicamento, ou isotópica radioativa farmacêuticamente aceitável deste, em que R^1 é alquila, cicloalquila C_3-C_5 , ou (cicloalquila C_3-C_5)metila; R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , e R^{2f} cada um é independentemente hidrogênio, metila, ou

fluorometila; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila, fluoroalquila, fluoroalcóxi, alcóxi, tioalcóxi, halogênio, ou nitrila, com a condição de que quando um ou mais de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} são alquila, então pelo menos um de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} é fluoroalquila, fluoroalcóxi, alcóxi, tioalcóxi, halogênio, ou nitrila; L^1 é uma ligação, oxigênio, enxofre, carbonila, alquilenos, alquilcarbonila, alquilamino, $-C(=N-Oalquil)-$, NR^4 , $-C(=O)NR^4$, ou $-NR^4C(=O)-$; L^2 é uma ligação, oxigênio, enxofre, carbonila, alquilenos, alquilcarbonila, alquilamino, $-C(=N-Oalquil)-$, NR^5 , $-C(=O)NR^5$, ou $-NR^5C(=O)-$; Cy^1 é arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila, ou heterociclo; Cy^2 é arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila ou heterociclo; R^4 e R^5 em cada ocorrência são hidrogênio ou alquila; e contanto que Cy^2 não seja



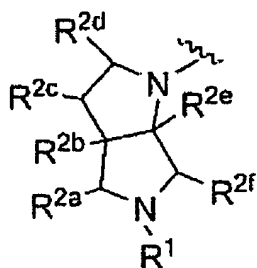
Um outro aspecto da invenção diz respeito a composições farmacêuticas compreendendo compostos da invenção. Tais composições podem ser administradas de acordo com um método da invenção, tipicamente como parte de um regime terapêutico para tratamento ou prevenção de condições e distúrbios relacionados à atividade do receptor H_3 .

Além disso, compostos da invenção podem ter a fórmula (II) e também demonstrar uma capacidade de modular a atividade do receptor de histamina-3. Compostos da fórmula (II) têm a estrutura:



(II)

ou uma forma de sal, éster, amida, pró medica-mento, ou radiomarcada farmaceuticamente aceitável destes, em que R^1 é alquila, cicloalquila C_3-C_5 , ou (cicloalquila C_3-C_5)metila; R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , e R^{2f} são, cada um, independentemente hidrogênio, metila, ou fluorometila; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila, fluoroalquila, fluoroalcóxi, alcóxi, tioalcóxi, halogênio, ou nitrila, com a condição de que quando um ou mais de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} são alquila, então pelo menos um de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} é fluoroalquila, fluoroalcóxi, alcóxi, tioalcóxi, halogênio, ou nitrila; L^1 é uma ligação, oxigênio, enxofre, carbonila, alquilenos, alquilcarbonila, alquilamino, $-C(=N-Oalquil)-$, NR^4 , $-C(=O)NR^4$, ou $-NR^4C(=O)-$; R^4 é hidrogênio ou alquila; Cy^1 é arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila, ou heterociclo; Z é um substituinte R^6 ou um grupo representado por $-L^3-Cy^3$; R^6 é hidrogênio, acila, acilóxi, alquenila, alcóxi, alcoxi-alcóxi, alcoxi-alquila, alcoxicarbonila, alcoxiimino, alcoxissulfo-nila, alquila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquinila, amido, carbóxi, ciano, cicloalquila, fluoroalcóxi, halo-alcóxi, haloalquila, halogênio, hidróxi, hidroxialquila, mercapto, nitro, alquiltio, amino, NHR^7 , NR^7R^8 , $-N(R^7)C(=O)R^9$, $-C(=O)NR^7R^8$, ou $N(R^7)SO_2(R^{10})$; L^3 é uma ligação, oxigênio, enxofre, carbonila, alquilenos, alquilcarbonila, alquilamino, $-C(=N-Oalquil)-$, NR^{11} , $-C(=O)NR^{11}$, ou $-NR^{11}C(=O)-$; Cy^3 é arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila, ou heterociclo; R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , e R^{11} em cada ocorrência são independentemente hidrogênio, alquila C_{1-4} , cicloalquila C_3-C_4 , ou uma (cicloalquila C_3-C_4)amina; contanto que Cy^3 não seja



20

Ainda um outro aspecto da invenção diz respeito a um método de modular seletivamente a atividade do receptor H_3 . O método é útil para tratar ou prevenir condições e distúrbios relacionados à modulação do receptor H_3 em mamíferos. Tais condições e distúrbios incluem doença de Alzheimer, asma, rinite alérgica, distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção, distúrbio bipolar, disfunção cognitiva, déficits cognitivos em distúrbios psiquiátricos, déficits de memória, déficits de aprendizagem, demência, carcinoma cutâneo, abuso de medicamentos, diabetes, diabetes tipo II, depressão, epilepsia, distúrbios gastrointestinais, inflamação, síndrome da resistência à insulina, jet lag, carcinoma medular da tireóide, melanoma, doença de Menière, síndrome metabólica, deficiência cognitiva suave, enxaqueca, alteração da atenção e do humor, doença do movimento, narcolepsia, inflamação neurogê-

25

30

nica, obesidade, distúrbio obsessivo compulsivo, dor, doença de Parkinson, síndrome do ovário policístico, esquizofrenia, déficits cognitivos da esquizofrenia, convulsões, choque séptico, Síndrome X, síndrome de Tourette, vertigem, e distúrbios do sono. Mais particularmente, o método é útil para tratar ou prevenir condições e distúrbios relacionados a condições e distúrbios relacionados ao sistema nervoso central envolvendo processos de memória, cognitivos e outros neurológicos, obesidade, e também atividades periféricas e sistêmicas, tais como aquelas envolvidas em asma, rinite alérgica e obesidade. Conseqüentemente, os compostos e composições da invenção são úteis como um medicamento para tratar ou prevenir doença modulada por receptor H_3 .

Ainda um outro aspecto da invenção diz respeito a composições farmacêuticas marcadas radioativamente. Formas marcadas radioativamente de compostos da fórmula (I) podem ser fornecidas como composições da invenção e administradas de acordo com um método da invenção, tipicamente para avaliar ou diagnosticar condições e distúrbios relacionados à atividade do receptor H_3 , por exemplo em imageamento médico. Mais particularmente, isótopos que emitem pósitron de compostos da invenção podem ser usados para imageamento médico em PET (tomografia que emite pósitron), em que a localização de receptores de histamina H_3 , e a extensão para que estes receptores sejam tomados por ligantes, possam ser determinadas. Neste uso, os compostos da invenção possuem pelo menos um átomo de um radioisótopo que emite pósitron selecionado de ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , e ^{13}N . Compostos da invenção também podem incorporar isótopos que são úteis para imageamento de SPECT, por exemplo ^{123}I . A invenção também diz respeito a sais particulares e polimorfos de certos compostos da invenção assim como composições compreendendo e processos para preparar tais compostos, sais, e polimorfos. A invenção também diz respeito a compostos que são intermediários em processos para preparar os compostos, sais, e polimorfos descritos aqui.

Os compostos, composições compreendendo os compostos, processos para fabricar os compostos, métodos para tratar ou prevenir condições e distúrbios administrando os compostos, formas marcadas radioativamente dos compostos, sais particulares de certos compostos, particularmente polimorfos de certos compostos, e composições contendo tais sais, polimorfos, e formas marcadas radioativamente dos compostos são ainda descritos aqui.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Definição de Termos

Certos termos como usado no relatório descritivo são intencionados a referirem-se às definições seguintes, como detalhado abaixo.

O termo "acila" como usado aqui significa um grupo alquila, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo carbonila, como definido aqui.

Exemplos representativos de acila incluem, mas não são limitados a, acetila, 1-oxopropila, 2,2-dimetil-1-oxopropila, 1-oxobutila, e 1-oxopentila.

5 O termo “acilóxi” como usado aqui significa um grupo acila, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um átomo de oxigênio. Exemplos representativos de acilóxi incluem, mas não são limitados a, acetilóxi, propionilóxi, e isobutirilóxi.

10 O termo “alquenila” como usado aqui significa um hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de 2 a 10 carbonos, e preferivelmente 2, 3, 4, 5, ou 6 carbonos, e contendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Exemplos representativos de alquenila incluem, mas não são limitados a, etenila, 2-propenila, 2-metil-2-propenila, 3-butenila, 4-pentenila, 5-hexenila, 2-heptenila, 2-metil-1-heptenila, e 3-decenila.

O termo “alcóxi” como usado aqui significa um grupo alquila, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um átomo de oxigênio. Exemplos representativos de alcóxi incluem, mas não são limitados a, metóxi, etóxi, propóxi, 2-propóxi, butóxi, terc-butóxi, pentilóxi, e hexilóxi.

15 O termo “alcoxialcóxi” como usado aqui significa um grupo alcóxi, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um outro grupo alcóxi, como definido aqui. Exemplos representativos de alcoxialcóxi incluem, mas não são limitados a, terc-butoximetóxi, 2-etoxietóxi, 2-metoxietóxi, e metoximetóxi.

20 O termo “alcoxialquila” como usado aqui significa um grupo alcóxi, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo alquila, como definido aqui. Exemplos representativos de alcoxialquila incluem, mas não são limitados a, terc-butoximetila, 2-etoxietila, 2-metoxietila, e metoximetila.

25 O termo “alcoxicarbonila” como usado aqui significa um grupo alcóxi, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo carbonila, como definido aqui. Exemplos representativos de alcoxicarbonila incluem, mas não são limitados a, metoxicarbonila, etoxicar-bonila, e terc-butoxicarbonila.

30 O termo “alcoxissulfonila” como usado aqui significa um grupo alcóxi, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo sulfonila, como definido aqui. Exemplos representativos de alcoxissulfonila incluem, mas não são limitados a, metoxissulfonila, etoxissulfonila, e propoxissulfonila.

35 O termo “alquila” como usado aqui significa um hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de 1 a 10 átomos de carbono, e preferivelmente 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 carbonos. Exemplos representativos de alquila incluem, mas não são limitados a, metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, iso-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, n-hexila, 3-metilexila, 2,2-dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, n-heptila, n-octila, n-nonila, e n-decila.

O termo “alquilenos” significa um grupo divalente derivado de um hidrocarboneto de

cadeia reta ou ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Exemplos representativos de alquilenos incluem, mas não são limitados a, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

5 O termo “alquilamino” como usado aqui significa um grupo alquila, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo NH. Exemplos representativos de alquilamino incluem, mas não são limitados a, metilamino, etilamino, isopropilamino, e butilamino.

10 O termo “alquilcarbonila” como usado aqui significa um grupo alquila, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo carbonila, como definido aqui. Exemplos representativos de alquilcarbonila incluem, mas não são limitados a, metilcarbonila, etilcarbonila, isopropilcarbonila, n-propilcarbonila, e semelhantes.

15 O termo “alquilsulfonila” como usado aqui significa um grupo alquila, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo sulfonila, como definido aqui. Exemplos representativos de alquilsulfonila incluem, mas não são limitados a, metilsulfonila e etilsulfonila.

20 O termo “alquiltio” como usado aqui, significa um grupo alquila, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um átomo de enxofre. Exemplos representativos de alquiltio incluem, mas não são limitados a, metiltio, etiltio, terc-butiltio, e hexiltio.

25 O termo “alquinila” como usado aqui significa um grupo hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada contendo de 2 a 10 átomos de carbono, e preferivelmente 2, 3, 4, ou 5 carbonos, e contendo pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Exemplos representativos de alquinila incluem, mas não são limitados a, acetilenila, 1-propinila, 2-propinila, 3-butinila, 2-pentinila, e 1-butinila.

O termo “amido” como usado aqui significa um grupo amina, alquilamino, ou dialquilamino anexado à porção molecular precursora através de um grupo carbonila, como definido aqui. Exemplos representativos de amido incluem, mas não são limitados a, aminocarbonila, metilaminocarbonila, dimetilaminocarbonila, e etilmetilaminocarbonila.

30 O termo “amino” como usado aqui significa um grupo $-\text{NH}_2$.

O termo “arila,” como usado aqui, significa fenila, um arila bicíclico, ou um arila tricíclico. O arila bicíclico é naftila, um fenila fundido a um cicloalquila, ou um fenila fundido a um cicloalquenila. O arila bicíclico da invenção deve ser ligado à porção molecular precursora através de qualquer átomo de carbono disponível contido dentro do anel fenila. Exemplos representativos do arila bicíclico incluem, mas não são limitados a, diidroindenila, indenila, naftila, diidronaftalenila, e tetraidronaftalenila. O arila tricíclico é antraceno ou fenantreno, um arila bicíclico fundido a um cicloalquila, um arila bicíclico fundido a um cicloalquenila, ou

35

um arila bicíclico fundido a um fenila. O arila tricíclico é ligado à porção molecular precursora através de qualquer átomo de carbono contido dentro de um anel fenila. Exemplos representativos de anel arila tricíclico incluem, mas não são limitados a, azulenila, diidroantracenila, fluorenila, e tetraidrofe-nantrenila.

5 Os átomos de carbono dos grupos arila desta invenção são substituídos com hidrogênio ou são opcional-mente substituídos com substituintes independentemente selecionados de acila, acilóxi, alquenila, alcóxi, alcoxi-alcóxi, alcoxialquila, alcoxicarbonila, alcoximi-
no, alcoxissulfonila, alquila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquinila, amido, carbóxi, ciano, cicloalquila, fluoro-alcóxi, formila, haloalcóxi, haloalquila, halogênio, hidróxi, hidroxialquila,
10 mercapto, nitro, alquiltio, $-NR^7R^8$, (NR^7R^8) carbonila, $-SO_2N(R^9)$ (R^{10}), e $N(R^9)SO_2(R^{10})$, em que R^7 , R^8 e R^9 são independentemente selecionados do grupo hidrogênio, alquila C_{1-4} , cicloalquila C_3-C_4 , e arila, e R^{10} é selecionado do grupo alquila C_{1-4} , cicloalquila C_3-C_4 , e arila. Onde o grupo arila é um grupo fenila, o número de substituintes é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5. Onde o grupo arila é um arila bicíclico, o número de substituintes é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou 9. On-
15 de o grupo arila é um arila tricíclico, o número de substituintes é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou 9.

O termo “arilalquila” como usado aqui significa um grupo arila, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo alquila, como definido aqui. Exemplos representativos de arilalquila incluem, mas não são limitados a, benzila, 2-feniletila e 3-fenilpropila.

20 O termo “carbonila” como usado aqui significa um grupo $-C(=O)-$.

O termo “carbóxi” como usado aqui significa um grupo $-CO_2H$.

O termo “ciano” como usado aqui significa um grupo $-CN$, ligado à porção molecular precursora através do carbono.

25 O termo “cianofenila” como usado aqui significa um grupo $-CN$ anexado à porção molecular precursora através de um grupo fenila, incluindo, mas não limitado a, 4-cianofenila, 3-cianofenila, e 2-cianofenila.

30 O termo “cicloalquila” como usado aqui significa um grupo hidrocarboneto cíclico saturado contendo de 3 a 8 carbonos. Exemplos de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, e ciclooctila. Cicloalquila C_3-C_5 em particular refere-se a um grupo hidrocarboneto cíclico saturado contendo de 3 a 5 carbonos, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, e ciclopentila.

35 O termo “cicloalquenila” como usado aqui significa um grupo hidrocarboneto cíclico contendo de 3 a 8 carbonos, contendo 1 ou 2 ligações duplas carbono-carbono. Exemplos de cicloalquenila incluem ciclopropenila, ciclobutenila, ciclo-pentenila, cicloexenila, cicloep-
tentila, e ciclooctenila.

Cada um dos átomos de carbono dos grupos ciclo-alquila ou cicloalquenila da invenção é substituído com 0, 1, ou 2 substituintes selecionados de acila, acilóxi, alquenila,

alcóxi, alcoxialcóxi, alcoxialquila, alcoxicar-bonila, alcoxiimino, alcoxissulfonila, alquila, alquilcar-bonila, alquilsulfonila, alquinila, amido, carbóxi, ciano, cicloalquila, fluoroalcóxi, formila, haloalcóxi, halo-alquila, halogênio, hidróxi, hidroxialquila, mercapto, oxo, nitro, alquiltio, -NR⁷R⁸, (NR⁷R⁸)carbonila, -SO₂N(R⁹) (R¹⁰), e -N(R⁹)SO₂(R¹⁰), em que, R⁷, R⁸, R⁹, e R¹⁰ são

5 definidos aqui.

O termo “cicloalquilcarbonila” como usado aqui significa um grupo cicloalquila, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo carbonila, como definido aqui. Exemplos representativos de ciclo-alquilcarbonila incluem, mas não são limitados a, ciclopro-pilcarbonila, ciclopentilcarbonila, cicloexilcarbonila, e cicloeptilcarbonila.

10 O termo “cicloalquilalquila” como usado aqui significa um grupo cicloalquila, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo alquila, como definido aqui. Exemplos representativos de ciclo-alquilalquila incluem, mas não são limitados a, ciclopropil-metila, ciclopentilmetila, cicloexilmetila, e ciclo-eptilmetila. (Cicloalquila C₃-C₅)alquila em particular refere-se a um grupo hidrocarboneto cíclico saturado contendo de 3

15 a 5 carbonos, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, e ciclopentila, anexado à porção molecular precursora através de um grupo alquila.

O termo “dialquilamino” como usado aqui significa dois grupos alquila independentes, como definido aqui, anexados à porção molecular precursora através de um átomo de nitrogênio. Exemplos representativos de dialquilamino incluem, mas não são limitados a,

20 dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, e butilmetilamino.

O termo “fluoro” como usado aqui significa -F.

O termo “fluoroalquila” como usado aqui significa pelo menos um grupo fluoro, anexado à porção molecular precursora através de um grupo alquila, como definido aqui. Exemplos representativos de fluoroalquila incluem, mas não são limitados a, fluorometila, di-

25 fluorometila, trifluoro-metila, pentafluoroetila, e 2,2,2-trifluoroetila.

O termo “fluoroalcóxi” como usado aqui significa pelo menos um grupo fluoro, anexado à porção molecular precursora através de um grupo alcóxi, como definido aqui. Exemplos representativos de fluoroalcóxi incluem, mas não são limitados a, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluoro-metóxi, pentafluoroetóxi, e 2,2,2- trifluoroetóxi.

30 O termo “formila” como usado aqui significa um grupo -C(O)H.

O termo “halo” ou “halogênio” como usado aqui significa Cl, Br, I, ou F.

O termo “haloalcóxi” como usado aqui significa pelo menos um halogênio, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um alcóxi, como definido aqui. Exemplos representativos de haloalcóxi incluem, mas não são limitados a, 2-fluoroetóxi,

35 trifluoro-metóxi, e pentafluoroetóxi.

O termo “haloalquila” como usado aqui significa pelo menos um halogênio, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo alquila, como

definido aqui. Exemplos representativos de haloalquila incluem, mas não são limitados a, clorometila, 2-fluoroetila, trifluorometila, pentafluoroetila, e 2-cloro-3-fluoropentila.

O termo "heterociclo", como usado aqui, refere-se a grupos cíclicos não aromáticos que contêm pelo menos um heteroátomo. Heterociclos não aromáticos são grupos cíclicos não aromáticos que contêm pelo menos um heteroátomo; exemplos de grupos heterocíclicos não aromáticos ou hetero-ciclos não aromáticos são ainda definidos abaixo. Anéis heterocíclicos são conectados à porção molecular precursora através de um átomo de carbono, ou alternativamente no caso de anéis heterocíclicos que contêm um átomo de nitrogênio bivalente tendo um sítio livre para ligação, o anel heterocíclico pode ser conectado à porção molecular precursora através de um átomo de nitrogênio. Adicionalmente, os heterociclos podem estar presentes como tautômeros.

O termo "heteroarila", como usado aqui, refere-se a um anel aromático contendo um ou mais heteroátomos independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre. Tais anéis podem ser monocíclicos ou bicíclicos conforme ainda descrito aqui. Anéis heteroarila são conectados à porção molecular precursora, ou a L^1 ou L^2 , em que L^1 e L^2 e L^3 são definidos na fórmula (I) ou (II), através de um átomo de carbono ou de nitrogênio.

Os termos "heteroarila monocíclico" ou "anel heteroarila de 5 ou 6 membros", como usados aqui, referem-se a anéis aromáticos de 5 ou 6 membros contendo pelo menos um heteroátomo independentemente selecionado de nitrogênio, oxigênio, e enxofre. O anel de 5 membros contém duas ligações duplas; um tal anel pode conter um, dois, três ou quatro átomos de nitrogênio, ou pode conter um ou dois átomos de nitrogênio e um átomo de oxigênio, ou pode conter um ou dois átomos de nitrogênio e um átomo de enxofre, ou pode conter um átomo de oxigênio, ou pode conter um átomo de enxofre. O anel de 6 membros contém três ligações duplas, ou alternativamente, o anel de 6 membros pode conter 2 ligações duplas dentro do anel quando o anel é substituído com um grupo oxo. Além disso, o anel de 6 membros pode conter um, dois, três ou quatro átomos de nitrogênio, ou pode conter um ou dois átomos de nitrogênio e um átomo de oxigênio, ou pode conter um ou dois átomos de nitrogênio e um átomo de enxofre, ou pode conter um ou dois átomos de nitrogênio e um átomo de enxofre, ou pode conter um ou dois átomos de nitrogênio e ou um átomo de oxigênio. O heteroarila de 5 ou 6 membros é conectado à porção molecular precursora através de qualquer átomo de carbono ou qualquer átomo de nitrogênio contido dentro do anel heteroarila monocíclico. Exemplos representativos de anéis heteroarila de 5 a 6 membros incluem, mas não são limitados a, furila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridinila, pirimidinila, pirrolila, tetrazolila, tiadiazolila, tiadiazolonila, tiadiazinonila, oxadiazolila, oxadiazolonila, oxadiazinonila, tiazolila, tienila, triazinila, triazolila, triazolila, piridazinonila, piridonila, e pirimidinonila.

O termo "heteroarila bicíclico" ou "anel heteroarila bicíclico de 8 a 12 membros",

como usado aqui, refere-se a um anel aromático bicíclico de 8, 9, 10, 11, ou 12 membros em que um ou mais dos átomos do anel foi substituído com pelo menos um heteroátomo selecionado de oxigênio, enxofre, e nitrogênio. O heteroarila bicíclico da invenção pode ser ligado à porção molecular precursora através de qualquer átomo de carbono disponível ou átomo de nitrogênio contido dentro do anel heteroarila. Exemplos representativos de anéis heteroarila bicíclicos incluem indolila, benzotienila, benzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzoisotiazolila, benzoisoxazolila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, ftalazinila, pteridinila, purinila, naftiridinila, cinolinila, tieno[2,3-d]imidazol, 1,5-diidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-onila, e pirrolopirimidinila.

Grupos heteroarila da invenção, se monocíclicos ou bicíclicos, são substituídos com hidrogênio, ou opcionalmente substituídos com substituintes independentemente selecionados de acila, acilóxi, alquenila, alcóxi, alcoxialcóxi, alcoxialquila, alcoxicarbonila, alcoximinio, alcoxissulfonila, alquila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquiltio, alquinila, amido, carbóxi, ciano, cicloalquila, fluoroalcóxi, formila, haloalcóxi, haloalquila, halogênio, hidróxi, hidroxialquila, mercapto, nitro, oxo, $-NR^7R^8$, (NR^7R^8) carbonila, $-SO_2N(R^9)$ (R^{10}), e $-N(R^9)SO_2(R^{10})$. Heteroarila monocíclico ou anéis heteroarila de 5 ou 6 membros são substituídos com 0, 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes. Heteroarila bicíclico ou anéis heteroarila bicíclicos de 8 a 12 membros são substituídos com 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou 9 substituintes. Grupos heteroarila da invenção podem estar presentes como tautômeros.

O termo "heterociclo" ou "heterocíclico" como usado aqui, significa um heterociclo monocíclico ou um heterociclo bicíclico. O heterociclo monocíclico é um anel de 3, 4, 5, 6 ou 7 membros contendo pelo menos um heteroátomo independentemente selecionado do grupo que consiste de O, N, e S. O anel de 3 ou 4 membros contém 1 heteroátomo selecionado do grupo que consiste de O, N e S. O anel de 5 membros contém zero ou uma ligação dupla e um, dois ou três heteroátomos selecionados do grupo que consiste de O, N e S. O anel de 6 ou 7 membros pode conter zero, uma, ou duas ligações duplas contanto que o anel, quando tomado junto com um substituinte, não tautomerize com um substituinte para formar um anel aromático. O heterociclo monocíclico é conectado à porção molecular precursora através de qualquer átomo de carbono ou qualquer átomo de nitrogênio contido dentro do heterociclo monocíclico. Exemplos representativos de heterociclo monocíclico incluem, mas não são limitados a, azetidinila, azepanila, aziridinila, diazepanila, 1,3-dioxanila, 1,3-dioxolanila, 1,3-ditiolanila, 1,3-ditianila, imidazolinila, imidazolidinila, isotiazolinila, isotiazolidinila, isoxazolinila, isoxazolidinila, morfolinila, oxadiazolinila, oxadiazolidinila, oxazolinila, oxazolidinila, piperazinila, piperidinila, piranila, pirazolinila, pirazolidinila, pirrolinila, pirrolidinila, tetraidrofurana, tetraidotienila, tiadiazolinila, tiadiazolidinila, tiazolinila, tiazolidinila, tiomorfolinila, 1,1-dioxidotiomorfolinila (tiomorfolina sulfona), tiopiranila, e tritianila. O heterociclo bicíclico é um heterociclo monocíclico fundido a um grupo fenila, um heterociclo monocíclico fundido a

um cicloalquila, um heterociclo monocíclico fundido a um cicloalquenila, ou um heterociclo monocíclico fundido a um heterociclo mono-cíclico. O heterociclo bicíclico é conectado à porção molecular precursora através de qualquer átomo de carbono ou qualquer átomo de nitrogênio contido dentro do heterociclo monocíclico. Exemplos representativos de heterociclo bicíclico incluem, mas não são limitados a, 1,3-benzodioxolila, 1,3-benzoditolila, 2,3-diidro-1,4-benzo-dioxinila, 2,3-diidro-1-benzofuranila, 2,3-diidro-1-benzo-tienila, 2,3-diidro-1H-indolila, e 1,2,3,4-tetraidroqui-nolinila.

Os heterociclos não aromáticos da invenção substituídos com hidrogênio, ou opcionalmente substituídos com 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou 9 substituintes independentemente selecionados de acila, acilóxi, alquenila, alcóxi, alcoxi-alcóxi, alcoxialquila, alcoxicarbonila, alcoxiimino, alcoxissulfonila, alquila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquinila, amido, carbóxi, ciano, cicloalquila, fluoro-alcóxi, formila, haloalcóxi, haloalquila, halogênio, hidróxi, hidroxialquila, mercapto, nitro, alquiltio, $-NR^7R^8$, (NR^7R^8) carbonila, $-SO_2N(R)$ (R^{10}), e $-N(R^9)SO_2(R^{10})$.

Exemplos adicionais de heterociclos incluem, mas não são limitados a, isoindolino-1,3-diona, (Z)-1H-benzo [e][1,4]cliazepin-5(4H)-ona, pirimidino-2,4(1H,3H)-diona, benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, piridin-4(1H)-ona, imidazolidin-2-ona, 1H-imidazol-2(3H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, tetraidro-pirimidin-2(1H)-ona, e 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

O termo "hidróxi" como usado aqui significa um grupo -OH.

O termo "hidroxialquila" como usado aqui significa pelo menos um grupo hidróxi, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo alquila, como definido aqui. Exemplos representativos de hidroxialquila incluem, mas não são limitados a, hidroximetila, 2-hidroxietila, 2-metil-2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2,3-diidroxipentila, e 2-etil-4-hidroxiheptila.

O termo "grupo de proteção hidróxi" significa um substituinte que protege grupos hidroxila contra reações indesejáveis durante procedimentos sintéticos. Exemplos de grupos de proteção hidróxi incluem, mas não são limitados a, metoximetila, benziloximetila, 2-metoxietoximetila, 2-(trimetilsilil)etoximetila, benzila, trifenilmetila, 2,2,2-tricloroetila, t-butila, trimetilsilila, t-butildimetilsilila, t-butildifenilsilila, acetal de metileno, acetal de benzilideno acetona, ésteres orto cíclicos, metoxi-metileno, carbonatos cíclicos, e boronatos cíclicos. Grupos de proteção hidróxi são anexados em grupos hidróxi por reação do composto que contém o grupo hidróxi com uma base, tal como trietilamina, e um reagente selecionado de um haleto de alquila, trifilato de alquila, haleto de trialkilsilila, triflato de trialkilsilila, arildialquil-sililtriflato, ou um alquilcloroformiato, CH_2I_2 , ou um éster de dialoboronato, por exemplo com metiliodeto, iodeto de benzila, trietilsililtriflato, cloreto de acetila, benzilcloreto, ou dimetilcarbonato. Um grupo de proteção também pode ser anexado em um grupo hidróxi por reação do composto que contém o grupo hidróxi com ácido e um alquil acetal.

O termo "imino" como definido aqui significa um grupo $-C(=NH)-$.

O termo “mercapto” como usado aqui significa um grupo -SH.

O termo “(NR⁷R⁸)” como usado aqui significa tanto grupo R⁷ quanto R⁸, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um átomo de nitrogênio. R⁷ e R⁸ são, cada um, independentemente selecionados do grupo que consiste de hidrogênio, 5 alquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₄, e arila.

O termo “(NR⁷R⁸)alquila” como usado aqui significa um grupo -NR⁷R⁸, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo alquila, como definido aqui. Exemplos representativos de (NR⁷R⁸)alquila incluem, mas não são limitados a, 2-(metilamino)etila, 2-(dimetilamino)etila, 2-(amino)etila, 2-(etilmetilamino) etila, e semelhantes. 10 tes.

O termo “(NR⁷R⁸)carbonila” como usado aqui significa um grupo -NR⁷R⁸, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo carbonila, como definido aqui. Exemplos representativos de (NR⁷R⁸)carbonila incluem, mas não são limitados a, aminocar-bonila, (metilamino)carbonila, (dimetilamino)carbonila, (etilmetilamino)carbonila, 15 e semelhantes.

O termo “(NR⁷R⁸)sulfonila” como usado aqui significa um grupo -NR⁷R⁸, como definido aqui, anexado à porção molecular precursora através de um grupo sulfonila, como definido aqui. Exemplos representativos de (NR⁷R⁸)sul-fonila incluem, mas não são limitados a, aminossulfonila, (metilamino)sulfonila, (dimetilamino)sulfonila e (etil-metilamino)sulfonila.

O termo “-N(R⁹)SO₂(R¹⁰)” como usado aqui significa um grupo amino ligado à porção precursora para que seja ainda anexado com um grupo R⁹ como definido aqui, e um grupo SO₂ para que seja anexado um grupo (R¹⁰) como definido aqui. R⁹ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₄, e arila, e R¹⁰ é selecionado do grupo que consiste de alquila C₁₋₄, cicloalquila C₃₋₄, e arila. Exemplos representativos 25 de -N(R⁹)SO₂(R¹⁰) incluem, mas não são limitados a, N-metilmetanossulfonamida.

O termo “-SO₂N(R⁹)(R¹⁰)” como usado aqui significa um grupo N(R⁹)(R¹⁰) ligado a um grupo SO₂, anexado à porção precursora através do grupo sulfonila. Exemplos representativos de -SO₂N(R⁹)(R¹⁰) incluem, mas não são limitados a (dimetilamino)sulfonila e N-cicloexil-N-metilsulfonila.

O termo “nitro” como usado aqui significa um grupo -NO₂. 30

O termo “grupo de proteção de nitrogênio” como usado aqui significa aqueles grupos intencionados a proteger um átomo de nitrogênio contra reações indesejáveis durante procedimentos sintéticos. Grupos de proteção de nitrogênio compreendem carbamatos, amidas, derivados de N-benzila, e derivados de imina. Grupos de proteção de nitrogênio preferidos são acetila, benzoíla, benzila, benziloxi-carbonila (Cbz), formila, fenilsulfonila, pivaloíla, 35 terc-butoxicarbonila (Boc), terc-butilacetila, trifluoroacetila, e trifenilmetila (tritila). Grupos de proteção de nitrogênio são anexados em grupos amino primários ou secundários reagin-

do-se o composto que contém o grupo amina com base, tal como trietilamina, e um reagente selecionado de um haleto de alquila, um trifilato de alquila, um dialquil anidrido, por exemplo como representado por um alquil anidrido (alquil-OC=O)₂O, um diaril anidrido, por exemplo como representado por (aril-OC=O)₂O, um haleto de acila, um alquilcloroformiato, ou um alquilsulfonilaeto, um arilsul-fonilaeto, ou halo-CON(alquil)₂, por exemplo acetilcloreto, benzoilcloreto, benzilbrometo, benziloxycarbonilcloreto, formilfluoreto, fenilsulfonilcloreto, pivaloilcloreto, (terc-butil-O-C=O)₂O, anidrido trifluoroacético, e trifenil-metilcloreto.

O termo "oxo" como usado aqui significa (=O).

O termo "sulfonila" como usado aqui significa um grupo -S(O)₂-.

10 Como usado aqui, o termo "antagonista" abrange e descreve compostos que previnem ativação do receptor por um agonista do receptor H₃, tal como histamina, e também abrange compostos conhecidos como "agonistas inversos". Agonistas inversos são compostos que não apenas previnem a ativação do receptor por um agonista do receptor H₃, tal como histamina, mas também são capazes de inibir a atividade do receptor H₃ intrínseca.

15 Como usado aqui, o termo "marcação radioativa" refere-se a um composto da invenção em que pelo menos um dos átomos é um átomo radioativo ou isótopo radioativo, em que o átomo ou isótopo radioativo espontaneamente emite raios gama ou partículas energéticas, por exemplo partículas alfa ou partículas beta, ou pósitrons. Exemplos de tais átomos radioativos incluem, mas não são limitados a, ³H (trítio), ¹⁴C, ¹¹C, ¹⁵O, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²³I, e ¹²⁵I.

20 Compostos da invenção

Compostos da invenção podem ter a fórmula (I) como descrito no Sumário da Invenção. Além disso, certas formas de realização da invenção ainda descrevem compostos da fórmula (I).

25 Em compostos da fórmula (I), L¹ é uma ligação ou alquilenos. L¹ é preferivelmente uma ligação. L² é uma ligação ou alquilenos. L² é preferivelmente uma ligação.

L¹ e L² são ambos independentemente uma ligação ou alquilenos. Preferivelmente L¹ e L² são uma ligação.

Além disso, existem compostos divulgados da fórmula (I), em que R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, e R^{2f} todos são hidrogênio.

30 Em uma outra forma de realização, existem compostos divulgados da fórmula (I), em que pelo menos dois de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, ou R^{3d} são um substituinte exceto hidrogênio. Alternativamente, também existem compostos divulgados da invenção em que R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, e R^{3d} são, cada um, hidrogênio.

35 Existem também compostos divulgados da fórmula (I), em que L¹ é uma ligação; L² é uma ligação; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} e R^{3d} são, cada um, hidrogênio; Cy¹ é fenila, e Cy² é arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila ou heterociclo, em que a porção heteroarila ou heterociclo tem 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, contanto que

pelo menos um heteroátomo seja nitrogênio. Em uma forma de realização mais preferida Cy² é piridazinona. Preferivelmente, compostos da fórmula (I), em que R¹ é alquila; L¹ é uma ligação; L² é uma ligação; R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, e R^{2f} são, cada um, hidrogênio; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, e R^{3d} são todos hidrogênio; Cy¹ é fenila, e Cy² é piridazinona. Mais especificamente, R¹ é mais preferível-mente um metila.

Também existe uma forma de realização que descreve os compostos da fórmula (I), em que em que L¹ é uma ligação; L² é uma ligação; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, e R^{3d} são todos hidrogênio; Cy¹ é piperazina, e Cy² é arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila, ou heterociclo, em que a porção heteroarila ou heterociclo tem 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, contanto que pelo menos um heteroátomo seja nitrogênio. Em uma forma de realização mais preferida Cy² é piridina opcionalmente substituída com ciano.

Também existe uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I) e um carregador farmaceuticamente aceitável.

Formas de realização específicas consideradas como parte da invenção também incluem, mas não são limitadas a:

(3aR,6aR)-4'-(5-etil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol -1-il)-bifenil-4-carbonitrila;

4'-[(3aR,6aR)-5-isopropilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;

4'-[(3aR,6aR)-5-propilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;

4'-[(3aR,6aR)-5-butilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;

4'-[(3aR,6aR)-5-isobutil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-carbonitrila;

4'-[(3aR,6aR)-5-(ciclopropilmetil)hexaidropirrolo [3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;

4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;

(3aR,6aR)-1-(4'-metóxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}acetona;

1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}etanol;

3-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]fenil}quinolona;

(3aR,6aR)-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}metanol;

5-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]fenil}piridino-2-carbonitrila;

(3aR,6aR)-1-[4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-1-(3'-fluoro-4'-metóxi-1,1'-bifenil-4-il) -5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

2-metil-5-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}-1,3-

benzotiazol;

(3aR,6aR)-1-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

- (3aR,6aR)-1-(4'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-4-ilfenil)octaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol;
 4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-3-carbonitrila;
 5 (3aR,6aR)-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-5-me-tiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-3-ilfenil)octaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-1-[4-(2,6-difluoropiridin-3-il)fenil]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-3-il}etanona;
 (3aR,6aR)-1-[4'-(etiltio)-1,1'-bifenil-4-il]-5-me-tiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 10 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(trifluorometil)-1,1'-bi-fenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-vinil-1,1'-bifenil-4-il) octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-metil-3'-nitro-1,1'-bife-nil-4-il)octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-1-[4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenil]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 15 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(1-naftil)fenil]octaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol;
 {4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-3-il}metanol;
 (3aR,6aR)-1-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)-5-me-tiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-[3'-(trifluorometil)-1,1'-bi-fenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-1-(4'-fluoro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il) -5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 20 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(2-naftil)fenil]octaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol;
 (1E)-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b] pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}etanona oxima;
 1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}etanol;
 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-
 25 3(2H)-ona, ou
 (3aR,6aR)-2-[4'-(5-metil-hexaidro-pirrolo[3,4-b] pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-
 ona;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-pirimidin-5-il-1,1'-bife-nil-4-il)octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 4"-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1':4',1"-terfenil-3-
 30 carbonitrila;
 (3aR,6aR)-1-[4'-(6-fluoropiridin-3-il)-1,1'-bife-nil-4-il]-5- metiloctaidropirrolo[3,4-
 b]pirrol;
 (3aR,6aR)-1-[4'-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,1'-bi-fenil-4-il]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-
 b]pirrol;
 35 (3aR,6aR)-1-[4'-(6-cloropiridin-3-il)-1,1'-bifenil -4-il]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-
 b]pirrol;
 4"-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1 (2H)-il]-1,1':4',1"-terfenil-4-

carbonitrila;

6-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b] pirrol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-il)nicotinonitrila;

(3aR,6aR)-1-{4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin -1-il]fenil}-5-

5 metilactaidropirrol[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-{4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-{4-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol;

10 2-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitrila;

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-piridin-4-il)piperazin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-{4-[4-(6-metilpiridazin-3-il) piperazin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol;

15 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirazin-2-il)piperazin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirimidin-2-il)piperazin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol;

4-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-

il)benzonitrila;

(3aR,6aR)-1-{4-[4-(5-etilpirimidin-2-il)piperazin-1-il]fenil}-5-metilactaidropirrol[3,4-

20 b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirimidin-5-il)piperazin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-2-{4-[4-(5-metil-hexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-fenil]-piperazin-1-il}-

nicotinonitrila;

(3aR,6aR)-1-(4-benzilfenil)-5-metilactaidropirrol [3,4-b]pirrol;

25 (3aR,6aR)-5-metil-1-(4-fenoxifenil)octaidropirrol [3,4-b]pirrol;

1-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]fenil}-2-feniletanona;

(3aR,6aR)-1-[4-(4-bromofenóxi)fenil]-5-metilactaidropirrol[3,4-b]pirrol;

4'-4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]fenóxi)-1,1'-bifenil-4-

carbonitrila;

30 {4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1 (2H)-il]fenil}(fenil)metanona;

4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1 (2H)-il]benzonitrila;

1-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]fenil}metanamina;

3-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]benzil}amino)benzonitrila;

5-etil-N-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]benzil}pirimidin-2-

35 amina;

2-(5-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}piridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona;

2-(6-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pir-rol-1(2H)-il]fenil}piridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona;

2-(5-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pir-rol-1(2H)-il]fenil}-1,3-tiazol-2-il)piridazin-3(2H)-ona;

5 5-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pir-rol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-il)piridino-2-carbonitrila;

(3aR,6aR)-1-[4'-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,1'-bi-fenil-4-il]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

10 5-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridino-2-carbonitrila;

6-metil-2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3, 4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona;

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,1'-bifenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

15 (3aR,6aR)-1-[4'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1,1' -bifenil-4-il]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(1-tritil-1H-pirazol-4-il) -1,1'-bifenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(1H-pirazol-4-il)-1,1'-bi-fenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

20 3-metil-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4 -b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridin-2(1H)-ona;

5-metil-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4 -b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridin-2(1H)-ona;

25 6-metil-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4 -b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridin-2(1H)-ona;

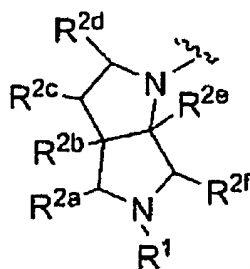
2-{4'-[(3aR,6aR)-5-etilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona;

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-ciclobutilexaidropirrolo[3,4-b] pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona; e

30 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]bifenil-4-il}-4,5-diidropiridazin-3(2H)-ona.

Além disso, existem compostos divulgados da fórmula (II), em que quando L^1 é uma ligação, Z é $-L^3-Cy^3$. Além disso, existem compostos descritos da fórmula (H), em que quando L^1 é uma ligação, e Cy^1 é fenila, e Z é $-L^3-Cy^3$ e L^3 é uma ligação, e Cy^3 não é uma amina cíclica da fórmula

35



Compostos da invenção foram nomeados pela ACD/ ChemSketch version 5.01 (desenvolvidos pela Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, On, Canadá), ou ChemDraw Ultra 9.0 (CambridgeSoft), ou foram dados nomes compatíveis com a nomenclatura ACD. A prática de designar nomes a compostos químicos de estruturas, e de designar estruturas químicas a partir de nomes químicos fornecidos é bem conhecida àqueles de habilidade comum na técnica.

Compostos da invenção podem existir como estereo-isômeros em que, centros assimétricos ou quirais estão presentes. Estes estereoisômeros são “R” ou “S” dependendo da configuração de substituintes em torno do átomo de carbono quiral. Os termos “R” e “S” usados aqui são configurações como definido em IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. A invenção contempla vários estereoisômeros e misturas destes e estes são especificamente incluídos dentro do escopo desta invenção. Estereoisômeros incluem enantiômeros e diastereômeros, e misturas de enantiômeros ou diastereômeros. Estereoisômeros individuais de compostos da invenção podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis que contêm centros assimétricos ou quirais ou por preparação de misturas racêmicas seguido por resolução bem conhecida àqueles de habilidade comum na técnica. Estes métodos de resolução são exemplificados por (1) ligação de uma mistura de enantiômeros a um auxiliar quiral, separação da mistura resultante de diastereômeros por recristalização ou cromatografia e liberação opcional do produto opticamente puro do auxiliar como descrito em Furniss, Hannaford, Smith, e Tatchell, “Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry”, 5ª edição (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, ou (2) separação direta da mistura de enantiômeros ópticos em colunas cromatográficas quirais ou (3) métodos de recristalização parcial.

Compostos da invenção podem existir como isômeros cis ou trans, em que substituintes em um anel podem ligar de uma tal maneira em que eles estejam do mesmo lado do anel (cis) em relação um ao outro, ou em lados opostos do anel em relação um ao outro (trans). Por exemplo, ciclobutanos e cicloexanos podem estar presentes na configuração cis ou trans, e podem estar presentes como um isômero único ou uma mistura dos isômeros cis e trans. Isômeros cis ou trans individuais de compostos da invenção podem ser preparados

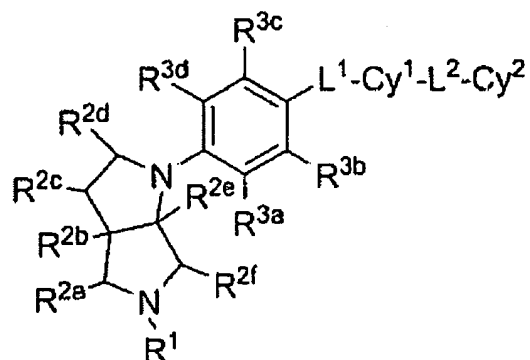
sinteticamente a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis usando transformações orgânicas seletivas, ou preparados na forma isomérica única por purificação de misturas dos isômeros cis e trans. Tais métodos são bem conhecidos àqueles de habilidade comum na técnica, e podem incluir separação de isômeros por recristalização ou cromatografia.

Deve ser entendido que os compostos da invenção podem possuir formas tautoméricas, assim como isômeros geométricos, e que estes também constituem um aspecto da invenção. Também é entendido que os compostos da invenção podem existir como isotômeros, em que átomos podem ter pesos diferentes; por exemplo, hidrogênio, deutério e trítio, ou ^{12}C , ^{13}C e ^{14}C , ou ^{19}F e ^{18}F .

Métodos da invenção

Compostos e composições da invenção são úteis para modular os efeitos de histamina-3, particularmente por antagonismo, agonismo, ou agonismo inverso de histamina-3. Em particular, os compostos e composições da invenção podem ser usados para tratar e prevenir distúrbios modulados por histamina-3. Tipicamente, tais distúrbios podem ser melhorados modulando-se os receptores de histamina-3 em um mamífero, preferivelmente administrando-se um composto ou composição da invenção, sozinho ou em combinação com um outro agente ativo, por exemplo, como parte de um regime terapêutico.

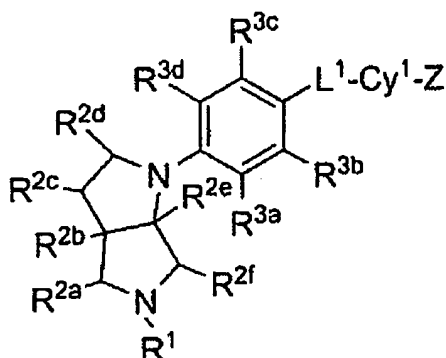
Certos derivados de octaidro-pirrólo[3,4-b]pirrol substituídos, incluindo mas não limitados àqueles especificados como compostos da invenção, demonstram a capacidade de afetar a atividade da histamina-3, e particularmente para antagonismo de histamina-3. Tais compostos podem ser úteis para o tratamento e prevenção de um número de doenças ou condições mediadas por histamina-3. Compostos octaidro-pirrólo[3,4-b]pirrol substituídos considerados para demonstrar tal atividade têm a fórmula:



(I)

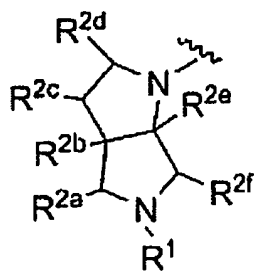
em que R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , L^1 , L^2 , Cy^1 , e Cy^2 são como previamente descritos aqui.

Também há divulgado um método de tratar um mamífero tendo uma condição onde a modulação da atividade do receptor de histamina-3 é de benefício terapêutico, o dito método compreendendo administrar a um paciente tendo ou suscetível ao dito distúrbio com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (II),



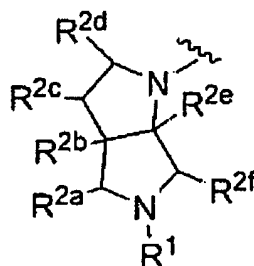
(II)

- 5 ou um sal, éster, amida, ou pró medicamento farmaceuticamente aceitáveis deste, em que, R¹ é alquila, cicloalquila C₃-C₅, ou (cicloalquila C₃-C₅)metila; R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, e R^{2f} são, cada um, independentemente hidrogênio, metila, ou fluorometila; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, e R^{3d} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila, fluoro-alquila, fluoroalcóxi, alcóxi, tioalcóxi, halogênio, ou nitrila, com a condição de que quando um ou mais de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, e R^{3d} são alquila, então pelo menos um de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, e R^{3d} é fluoroalquila, fluoroalcóxi, alcóxi, tioalcóxi, halogênio, ou nitrila; L¹ é uma ligação, oxigênio, enxofre, carbonila, alquileno, alquilcarbonila, alquilamino, -C(=N-Oalquil)-, NR⁴, -C(=O) NR⁴-, ou -NR⁴C(=O)-; R⁴ é hidrogênio ou alquila; Ci¹ é arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila, ou heterociclo; Z é um substituinte R⁶ ou um grupo representado por -L³-Cy³; R⁶ é hidrogênio, acila, acilóxi, alqueni-
- 10 la, alcóxi, alcoxialcóxi, alcoxialquila, alcoxycarbonila, alcoximinio, alcoxissulfonila, alquila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquinila, amido, carbóxi, ciano, cicloalquila, fluoroalcóxi, haloalcóxi, haloalquila, halogênio, hidróxi, hidroxialquila, mercapto, nitro, alquiltio, amino, NHR⁷, NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁹, -C(=O)NR⁷R⁸, ou N(R⁷)SO₂(R¹⁰); L³ é uma ligação, oxigênio, enxofre, carbonila, alquileno, alquilcarbonila, alquilamino, -C(=N-Oalquil)-, NR¹¹, -C(=O)
- 15 NR¹¹-, ou -NR¹¹C(=O)-; Cy³ é arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila, ou heterociclo; e R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, e R¹¹ em cada ocorrência são independentemente hidrogênio, alquila C₁₋₄, cicloalquila C₃-C₄, ou uma (cicloalquila C₃-C₄)amina; contanto que Cy³ não seja
- 20



Também há divulgado um método de tratar um mamífero tendo uma condição onde a modulação da atividade do receptor de histamina-3 é de benefício terapêutico, o dito método compreendendo administrar a um paciente tendo ou suscetível ao dito distúrbio com uma quantidade terapeuti-camente eficaz de um composto da fórmula (II), em que Cy² é

5 arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila ou heterociclo, cada um tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, contanto que pelo menos um heteroátomo seja nitrogênio; contanto que quando L¹ for uma ligação, Z é -L³-Cy³ e ainda contanto que quando L¹ for uma ligação, e Cl¹ for fenila, e Z for -L³- Cy³ e L³ for uma ligação, Cy³ não é uma amina cíclica da fórmula



10 O método de tratar um mamífero tendo uma condição onde a modulação da atividade do receptor de histamina-3 é de benefício terapêutico a partir da administração de compostos da fórmula (II), em que a condição ou distúrbio é selecionado do grupo que consiste de doença de Alzheimer, asma, distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção, distúrbio bipolar, disfunção cognitiva, déficits cognitivos em distúrbios psiquiátricos, déficits de

15 memória, déficits de aprendizagem, demência, carcinoma cutâneo, abuso de medicamentos, diabetes, diabetes tipo II, depressão, epilepsia, distúrbios gastrointestinais, inflamação, síndrome da resistência à insulina, jet lag, carcinoma medular da tireóide, melanoma, doença de Menière, síndrome metabólica, deficiência cognitiva suave, enxaqueca, alteração da atenção e do humor, doença do movimento, narcolepsia, inflamação neurogênica, obesidade,

20 distúrbio obsessivo compulsivo, dor, doença de Parkinson, síndrome do ovário policístico, esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, convulsões, choque séptico, Síndrome X, síndrome de Tourette, vertigem, e distúrbios do sono.

Em particular, o método de tratar um mamífero tendo distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção, doença de Alzheimer, ou demência onde a modulação da atividade do receptor de histamina-3 é de benefício terapêutico a partir da administração de compostos da fórmula (II).

5 Em particular, o método de tratar um mamífero tendo esquizofrenia ou déficits cognitivos de esquizofrenia, onde a modulação da atividade do receptor de histamina-3 é de benefício terapêutico a partir da administração de compostos da fórmula (II).

 Em particular, o método de tratar um mamífero tendo narcolepsia, distúrbios do sono, asma, ou obesidade, onde a modulação da atividade do receptor de histamina-3 é de
10 benefício terapêutico a partir da administração de compostos da fórmula (II).

 Como uma consequência importante da capacidade dos compostos da invenção de modular os efeitos dos receptores de histamina-3 em células, os compostos descritos para o método da invenção podem afetar processos fisiológicos em seres humanos e animais. Desse modo, os compostos e composições das fórmulas (I) ou (II), são úteis para tratar e
15 prevenir doenças e distúrbios modulados por receptores de histamina-3. Tipicamente, o tratamento ou prevenção de tais doenças e distúrbios podem ser efetuados por modular seletivamente os receptores de histamina-3 em um mamífero, administrando-se um composto ou composição da invenção, sozinho ou em combinação com um outro agente ativo como parte de um regime terapêutico.

20 Particularmente preferidos são compostos da fórmula (I) ou (II) como descrito na Descrição Detalhada acima. Mais preferidos são os compostos da fórmula (I).

 Os compostos das fórmulas (I) ou (II), podem ser administrados a um paciente tendo um tal distúrbio ou suscetível a tais distúrbios em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Os compostos são particularmente úteis para um método de tratar um mamífero tendo
25 uma condição onde a modulação da atividade do receptor de histamina-3 é de benefício terapêutico, em que o método é realizado administrando-se uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou (II) a um paciente tendo, ou suscetível a, um tal distúrbio.

 Compostos úteis para o método da invenção, incluem mas não são limitados àqueles especificados nos exemplos, e possuem uma afinidade para os receptores de histamina-3. Tais compostos portanto, podem ser úteis para o tratamento e prevenção de doenças ou condições relacionadas à modulação de histamina-3. Exemplos de tais doenças ou condições são, por exemplo, distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção (ADHD), déficits na
30 atenção, demência, e doenças com déficits de memória, aprendizagem, esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, déficits cognitivos e disfunção em distúrbios psiquiátricos, doença de Alzheimer, deficiência cognitiva suave, epilepsia, convulsões, rinite alérgica, e asma, doença do movimento, vertigem, doença de Menière, distúrbios vestibulares, vertigem,
35

obesidade, diabetes, diabetes tipo II, Síndrome X, síndrome da resistência à insulina, síndrome metabólica, dor, incluindo dor neuro-pática, neuropatia, distúrbios do sono, narcolepsia, sonolência patológica, jet lag, abuso de medicamentos, alteração de humor, distúrbio bipolar, depressão, distúrbio obsessivo compulsivo, síndrome de Tourette, doença de Parkinson, e carcinoma medular da tireóide, melanoma, e síndrome do ovário policístico. A capacidade dos moduladores do receptor de histamina-3, e conseqüentemente os compostos da invenção, em prevenir ou tratar tais distúrbios é demonstrada por exemplos encontrados nas referências seguintes.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção (ADHD), e déficits na atenção, pode ser demonstrada por Cowart, *et al.* J. Med. Chem. 2005, 48, 38-55; Fox, G. B., *et al.* "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190; "Effects of histamine H₃ receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup." Fox, G. B., *et al.* Behavioural Brain Research (2002), 131(1,2), 151-161; Yates, *et al.* JPET (1999) 289, 1151-1159 "Identification and Pharmacological Characterization of a Series of New 1H-4-Substituted-Imidazolyl Histamine H₃ Receptor Ligands"; Ligneau, *et al.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1998), 287, 658-666; Tozer, M. Expert Opinion Therapeutics Patents (2000) 10, p. 1045; M. T. Halpern, "GT-2331" Current Opinion in Central and Peripheral Nervous System Investigational Drugs (1999) 1, páginas 524-527; Shaywitz *et al.*, Psychopharmacology, 82:73-77 (1984); Dumery e Blozovski, Exp. Brain Res., 67:61-69 (1987); Tedford *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 275:598-604 (1995); Tedford *et al.*, Soc. Neurosci. Abstr., 22:22 (1996); e Fox, *et al.*, Behav. Brain Res., 131:151-161 (2002); Glase, S. A., *et al.* "Attention deficit hyperactivity disorder: pathophysiology and design of new treatments." Annual Reports in Medicinal Chemistry (2002), 37 11-20; Schweitzer, J. B., e Holcomb, H. H. "Drugs under investigation for attention-deficit-hyperactivity disorder" Current Opinion in Investigative Drugs (2002) 3, p. 1207.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar demência, e doenças com déficits de memória e aprendizagem, pode ser demonstrada por "Two novel and selective nonimidazole H₃ receptor antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization." Fox, G. B., *et al.* Journal of pharmacology and experimental therapeutics (Jun 2003), 305(3), 897-908; "Identification of novel H₃ receptor (H₃R) antagonist with cognition enhancing properties in rats." Fox, G. B.; Inflammation Research (2003), 52(Suppl. 1), S31-S32; Bernaerts, P., *et al.* "Histamine H₃ antagonist thioperamide dose-dependently enhances

memory consolidation and reverses amnesia induced by dizocilpine or scopolamine in a one-trial inhibitory avoidance task in mice" *Behavioural Brain Research* 154 (2004) 211-219; Onodera, *et al.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (1998), 357, 508-513; Prast, *et al.* *Brain Research* (1996) 734, 316-318; Chen, *et al.* *Brain Research* (1999) 839, 186-189 "Effects of histamine on MK-801-induced memory deficits in radial maze performance in rats"; Passani, *et al.* "Central histaminergic system and cognition" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2000) 24, p107-113.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, e déficits cognitivos, pode ser demonstrada por Fox, G. B., *et al.* "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2005) 313, 176-190 e por "Enhancement of prepulse inhibition of startle in mice by the H₃ receptor antagonists thioperamide and ciproxifan." Browman, Kaitlin E., *et al.* *Behavioural Brain Research* (2004), 153(1), 69-76; "H₃ receptor blockade by thioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization."; Komater, V. A., *et al.* *Psychopharmacology* (Berlin, Germany) (2003), 167(4), 363-372; AA Rodrigues, FP Jansen, R Leurs, H Timmerman e GD Prell "Interaction of clozapine with the histamine H₃ receptor in rat brain" *British Journal of Pharmacology* (1995), 114(8), páginas 1523-1524; Passani, *et al.* "Central histaminergic system and cognition" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (2000) 24, p107-113; Morriset, S., *et al.* "Atypical Neuroleptics Enhance Histamine Turnover in Brain Via 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor Blockade" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1999) 288, páginas 590-596.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar disfunção em distúrbios psiquiátricos, doença de Alzheimer, e deficiência cognitiva suave pode ser demonstrada por Meguro, *et al.* *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* (1995) 50(3), 321-325; Esbenshade, T., *et al.* "Pharmacological and behavioral properties of A-349821, a selective and potent human histamine H₃ receptor antagonist" *Biochemical Pharmacology* 68 (2004) 933-945; Huang, Y.-W., *et al.* "Effect of the histamine H₃-antagonist clobenpropit on spatial memory deficits induced by MK-801 as evaluated by radial maze in Sprague-Dawley rats" *Behavioural Brain Research* 151 (2004) 287-293; Mazurkiewicz-Kwilecki e Nsonwah, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* (1989) 67, p. 75-78; P. Panula, *et al.*, *Neuroscience* (1997) 82, 993-997; Haas, *et al.*, *Behav. Brain Res.* (1995) 66, p. 41-44; De Almeida e Izquierdo, *Arch. Int. Pharmacodyn.* (1986), 283, p. 193-198; Kamei *et al.*, *Psychopharmacology*, (1990) 102, p. 312-318; Kamei e Sakata, *Jpn. J. Pharmacol.* (1991), 57, p. 437-482; Schwartz *et al.*, *Psychopharmacology, The Fourth Gen-*

eration of Progress. Bloom e Kupfer (eds). Raven Press, New York, (1995) 397; e Wada, *et al.*, Trends in Neurosci. (1991) 14, p. 415.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar epilepsia, e convulsões, pode ser demonstrada por Harada, C., *et al.* "Inhibitory effect of iodophenpropit, a selective histamine H₃ antagonist, on amygdaloid kindled seizures" Brain Research Bulletin (2004) 63 p, 143-146; assim como por Yokoyama, *et al.*, Eur. J. Pharmacol. (1993) 234, p. 129-133; Yokoyama, *et al.* European Journal of Pharmacology (1994) 260, p. 23; Yokoyama e Iinuma, CNS Drugs (1996) 5, p. 321; Vohora, Life Sciences (2000) 66, p. 297-301; Onodera *et al.*, Prog. Neurobiol. (1994) 42, p. 685; Chen, Z., *et al.* "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" British Journal of Pharmacology (2004) 143, 573-580; R. Leurs, R.C. Vollinga e H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H₃ receptor", Progress in Drug Research (1995) 45, p. 170-165; Leurs e Timmerman, Prog. Drugs Res. (1992) 39, p. 127; H. Yokoyama e K. Iinuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5): 321-330 (1995); e K. Hukukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. Iinuma e T. Watanabe, "AQ-0145, A newly developed histamine H₃ antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17(C):70-73 (1995); Yawata, *et al.* "Role of histaminergic neurons in development of epileptic seizures in EL mice" Molecular Brain Research 132 (2004) 13-17.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar rinite alérgica, e asma, pode ser demonstrada por McLeod, R.L., Mingo, G.G., Herczku, C., DeGennaro-Culver, F., Kreutner, W., Egan, R.W., Hey, J.A., "Combined histamine H₁ and H₃ receptor blockade produces nasal decongestion in a experimental model of nasal congestion" Am. J. Rhinol. (1999a) 13, p. 391-399; McLeod, Robbie L.; Egan, Robert W.; Cuss, Francis M.; Bolser, Donald C.; Hey, John A. (Allergy, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ, USA.) Progress in Respiratory Research (2001), 31 (in *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD*), páginas 133-136; A. Delaunois A., *et al.*, "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H₃ receptors in isolated perfused rabbit lungs," European Journal of Pharmacology (1995) 277, p. 243-250; Dimitriadou, *et al.*, "Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H₃-receptor modulation in rat lung and spleen," Clinical Science (1994), 87, p. 151-163.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar doença do movimento, tontura, doença de Menière, distúrbios vestibulares, e vertigem, pode ser demonstrada por Pan, *et al.* Methods and Findings in Clinical Pharmacology (1998), 20(9), 771-777; O'Neill, *et al.* Methods and Findings in

Clinical Pharmacology (1999) 21(4), 285-289; Chavez, *et al.* "Histamine (H₃) receptors modulate the excitatory amino acid receptor response of the vestibular afferents" Brain Research (2005), v.1064, p. 1-9, e por R. Leurs, R.C. Vollinga e H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H₃ receptor," Progress in Drug Research (1995), 45, p. 170-165, Lozada, *et al.* "Plasticity of histamine H₃ receptor expression and binding in the vestibular nuclei after labyrinthectomy in rat" BioMedCentral Neuroscience 2004, 5:32.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar obesidade, diabetes, diabetes tipo II, Síndrome X, síndrome da resistência à insulina, e síndrome metabólica, pode ser demonstrada por Hancock, A. A. "Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazole histamine H₃ receptor antagonist" European Journal of Pharmacology (2004) 487, 183- 197; Hancock, A. A., *et al.* "Histamine H₃ antagonists in models of obesity" Inflamm. res. (2004) 53, Supplement 1 S47-S48; assim como por E. Itoh, M. Fujimiya, e A. Inui, "Thiopramide, A histamine H₃ receptor antagonist, powerfully suppresses peptide YY-induced food intake in rats," Biol. Psych. (1999) 45(4), p. 475-481; S.1. Yates, *et al.*, "Effects of a novel histamine H₃ receptor antagonist, GT-2394, on food intake and weight gain in Sprague-Dawley rats," Abstracts, Society for Neuroscience, 102.10:219 (Novembro, 2000); Malmlof, *et al.* "Influence of a selective histamine H₃ receptor antagonist on hypothalamic neural activity, food intake and body weight" International Journal of Obesity (2005) 29, 1402-1412; e C. Bjerning, *et al.*, "Peripherally administered ciproxifan elevates hypothalamic histamine levels and potently reduces food intake in the Sprague Dawley rat," Abstracts, International Sendai Histamine Symposium, Sendai, Japan, #P39 (Novembro, 2000); Sakata T; *et al.* "Hypothalamic neuronal histamine modulates ad libitum feeding by rats." Brain research (24 Dez 1990), 537(1-2), 303-6.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar dor, incluindo dor neuropática e neuropatia, pode ser demonstrada por Malmberg-Aiello, Petra; Lamberti, Claudia; Ghelardini, Carla; Giotti, Alberto; Bartolini, Alessandro. British Journal of Pharmacology (1994), 111(4), 1269-1279; Hriscu, Anisoara; Gherase, Florenta; Pavelescu, M.; Hriscu, E. "Experimental evaluation of the analgesic efficacy of some antihistamines as proof of the histaminergic receptor involvement in pain." Farmacia, (2001), 49(2), 23-30, 76.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar distúrbios do sono, incluindo narcolepsia e sonolência patológica, e jet lag, pode ser demonstrada por Barbier, A. J., *et al.* "Acute wake-promoting actions of JNJ-5207852, a novel, diamine-based H₃ antagonist" British Journal of Pharmacology (2004) 1-13; Monti *et al.*, Neuropsychopharmacology (1996) 15, 31-35; Lin *et al.*, Brain Res. (1990) 523, p. 325-330; Monti, *et al.*, Neuropsychopharmacology (1996) 15, p.

31-35; Ligneau, *et al.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1998), 287, 658-666; Sakai, *et al.*, Life Sci. (1991) 48, p. 2397-2404; Mazurkiewicz-Kwilecki e Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol., (1989) 67, p. 75-78; P. Panula, *et al.*, Neuroscience (1998) 44, 465-481; Wada, *et al.*, Trends in Neuroscience (1991) 14, p. 415; e Monti, *et al.*, Eur. J. Pharmacol. (1991), 205, p. 283; Dvorak, C., *et al.* "4-Phenoxypiperidines: Potent, Conformationally Restricted, Non-Imidazole Histamine H₃ Antagonists" Journal of Medicinal Chemistry (2005) 48, 2229-2238.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar abuso de medicamentos. Anfetamina é um estimulante que causa dependência em seres humanos. Isto, e atividade locomotora estimulada por medicamentos que causam dependência similar em animais, e foi descoberto que a tiope-
ramida antagonista H₃ suprime a estimulação locomotora induzida por anfetamina; portanto antagonistas H₃ são prováveis serem úteis para tratar abuso de medicamentos como pode ser demonstrado por Clapham J.; Kilpatrick G. J. "Thioperamide, the selective histamine H₃ receptor antagonist, attenuates stimulant-induced locomotor activity in the mouse", European journal of pharmacology (1994), 259(2), 107-14.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar alteração de humor, distúrbio bipolar, depressão, distúrbio obsessivo compulsivo, e síndrome de Tourette, pode ser demonstrada por Lamberti, *et al.* British Journal of Pharmacology (1998) 123, 1331-1336; Perez-Garcia C, *et al.*, Psychopharmacology (Berlin) (1999) 142(2): 215-20.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar doença de Parkinson (uma doença em que pacientes têm déficits na capacidade para iniciar movimentos, e o cérebro dos pacientes tem níveis de dopamina baixos) pode ser demonstrada por Sánchez-Lemus, E., *et al.* "Histamine H₃ receptor activation inhibits dopamine D₁ receptor-induced cAMP accumulation in rat striatal slices" Neuroscience Letters (2004) 364, p. 179-184; Sakai, *et al.*, Life Sci. (1991) 48, 2397-2404; Fox, G. B., *et al.* "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist" Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 313:176-190, 2005; Chen, Z., *et al.* "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" British Journal of Pharmacology (2004) 143, 573-580.

A capacidade dos compostos da invenção, incluindo, mas não limitada àquela especificada nos exemplos, para tratar carcinoma medular da tireóide, melanoma, síndrome do ovário policístico, pode ser demonstrada por Polish Med. Sci. Mon. (1998) 4(5): 747; Adam Szlag, "Role of histamine H₃-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro," Med. Sci. Monitor (1998) 4(5): 747-755; e C.H. Fitzsimons, *et al.*, "Histamine Receptors signalling

in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations," *Inflammation Res.* (1998) 47 (Suppl 1):S50-S51.

Compostos da invenção são particularmente úteis para tratar e prevenir uma condição ou distúrbio afetando hiperatividade e déficit de atenção, doença de Alzheimer, ou demência. Compostos da invenção são particularmente úteis para tratar e prevenir uma condição ou distúrbio afetando esquizofrenia ou déficits cognitivos de esquizofrenia. Compostos da invenção são particularmente úteis para tratar e prevenir uma condição ou distúrbio afetando narcolepsia, distúrbios do sono, rinite alérgica, asma, ou obesidade.

Níveis de dosagem reais de ingredientes ativos nas composições farmacêuticas desta invenção podem ser variados de modo a obter uma quantidade do(s) composto(s) ativo(s) que é eficaz para obter a resposta terapêutica desejada para um paciente particular, composições e modo de administração. O nível de dosagem selecionado dependerá da atividade do composto particular, da via de administração, da severidade da condição sendo tratada e da condição e histórico médico anterior do paciente sendo tratado. Entretanto, está dentro da habilidade da técnica iniciar doses do composto em níveis mais baixos do que requeridos para obter o efeito terapêutico desejado e para aumentar gradualmente a dosagem até que o efeito desejado seja obtido.

Quando usada nos tratamentos acima ou outros, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um dos compostos da invenção pode ser utilizada na forma pura ou, onde tais formas existam, na forma de sal, éster, amida ou pró medicamento farmacêuticamente aceitável. Alternativamente, o composto pode ser administrado como uma composição farmacêutica contendo o composto de interesse em combinação com um ou mais carregadores farmacêuticamente aceitáveis. A frase "quantidade terapeuticamente eficaz" do composto da invenção significa uma quantidade suficiente do composto para tratar distúrbios, em uma razão benefício/risco razoável aplicável a qualquer tratamento médico. Será entendido, entretanto, que o uso diário total dos compostos e composições da invenção será decidido pelo atendimento médico dentro do escopo do julgamento médico idôneo. O nível de dose terapeuticamente eficaz específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo o distúrbio sendo tratado e a severidade do distúrbio; a atividade do composto específico utilizado; a composição específica utilizada; a idade, o peso corpóreo, a saúde geral, sexo e dieta do paciente; o tempo de administração, via de administração, e taxa de excreção do composto específico utilizado; a duração do tratamento; medicamentos usados em combinação ou simultâneos com o composto específico utilizado; e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas. Por exemplo, está bem dentro da habilidade da técnica iniciar doses do composto em níveis mais baixos do que requeridos para obter o efeito terapêutico desejado e para aumentar gradualmente a dosagem até que o efeito desejado seja obtido.

Para tratamento ou prevenção da doença, a dose diária total dos compostos desta invenção administrada a um ser humano ou animal inferior pode variar de cerca de 0,0003 a cerca de 30 mg/kg de peso corpóreo. Para propósitos de administração oral, doses mais preferíveis podem estar na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 0,1 mg/kg de peso corpóreo.

- 5 Se desejada, a dose diária eficaz pode ser dividida em doses múltiplas para propósitos de administração; conseqüentemente, composições de dose única podem conter tais quantidades ou submúltiplos destas para compensar a dose diária.

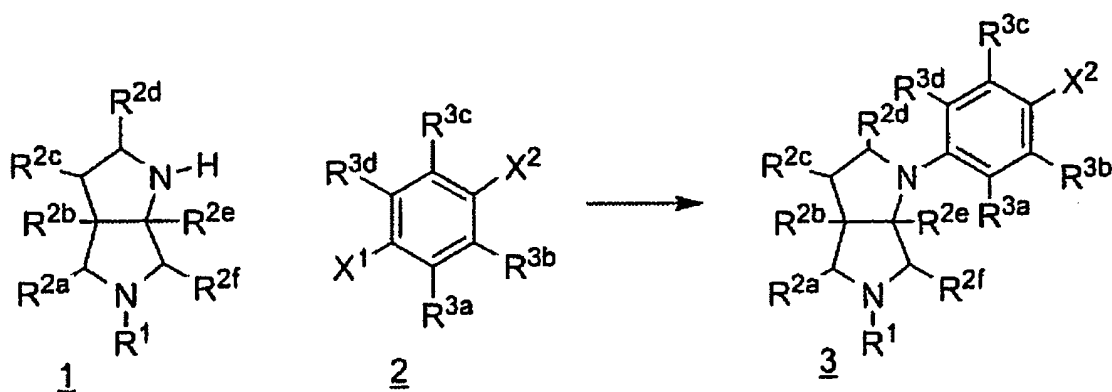
Métodos para Preparar Compostos da Invenção

- 10 Os compostos da invenção podem ser melhor entendidos em relação aos esquemas e métodos sintéticos seguintes que ilustram um meio pelo qual os compostos podem ser preparados.

- Abreviações que foram usadas nas descrições dos esquemas e dos exemplos que seguem são: Xantphos para 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, [161265-03-8]; BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila; Boc para butiloxicarbonila; EtOAc para acetato de etila; HPLC para cromatografia líquida de alta pressão; IPA para álcool isopropílico; Me para metila; MeOH para metanol; Ms para metanossulfonila; Pd para paládio; tBu para terc-butila; TEA para trietilamina; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetraidrofurano; e Ts para para-toluenossulfonila; dba para dibenzilidina acetona, rt para "temperatura ambiente" ou temperatura ambiente adequadamente variando de 17 a 30°C. Iodeto de cobre é CuI; acetato de paládio é Pd(OAc)₂. Emrys® Process Vial é um frasco do processo de microondas (frasco de vidro de 10 ml ou 30 ml com tampa selada). Todos os experimentos de irradiação de microondas foram realizados usando o Emrys Synthesizer da PersonalChemistry AB (Uppsala). Todos os experimentos foram realizados em frascos de processo de microondas selados utilizando o nível de absorvância padrão (potência máxima de 300 W). Se não estabelecido de outro modo, os tempos de reação sob condições de microondas refletem tempos de irradiação total contados a partir do início da irradiação. Como identificadores de compostos disponíveis das descrições relatadas na literatura ou disponíveis comercialmente, números CAS podem ser usados; números CAS são números identificadores designados aos compostos pelo Chemical Abstracts Service da American Chemical Society, e são bem conhecidos àqueles de habilidade comum na técnica.

Os compostos desta invenção podem ser preparados por uma variedade de procedimentos sintéticos. Procedimentos representativos são mostrados em, mas não são limitados aos Esquemas 1 a 17.

Esquema 1



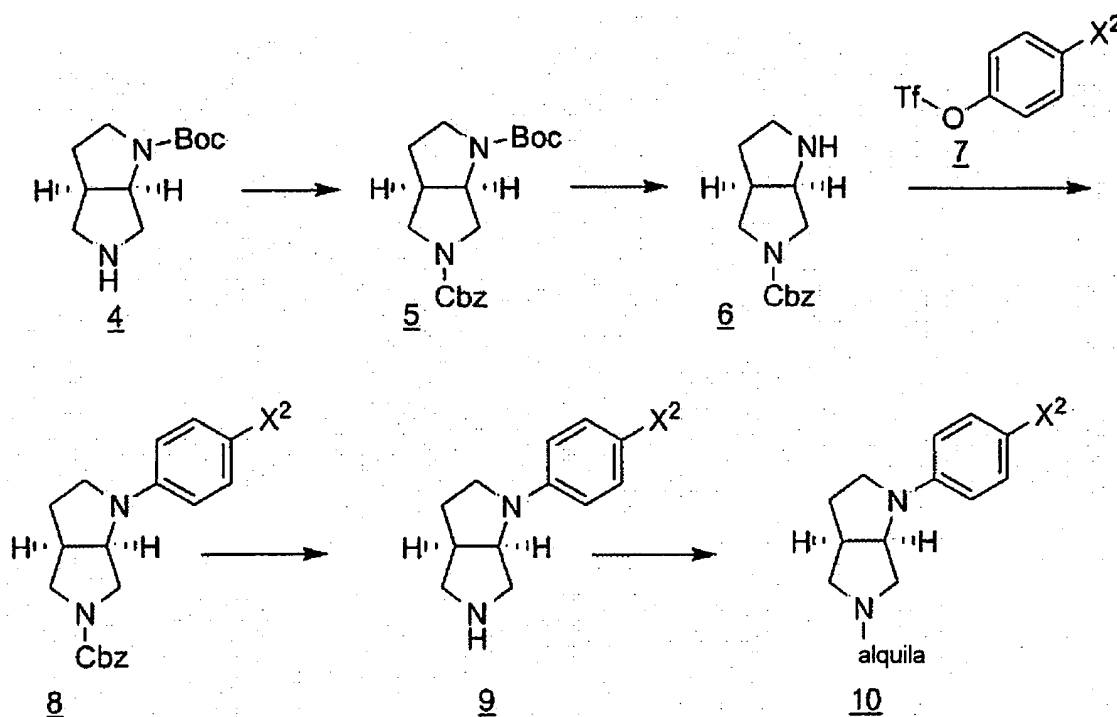
Compostos representados pela fórmula 3, que são representativos de compostos da invenção podem ser obtidos como descrito no Esquema 1. Compostos da fórmula 1, em que R^1 é um alquila, cicloalquila ou um grupo cicloalquil alquila como definido na fórmula (1) e R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , e R^{2e} , são como definidos na fórmula (I), quando tratados com compostos da fórmula 2, em que R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} , são como definidos na fórmula (I), X^1 é brometo, iodeto, cloreto ou $F_3CCO_2^-$ e em que X^2 é $-L^1-Cy^1-L^2-Cy^2$, $-L^3-Cy^3$ ou R^6 , junto com um catalisador de paládio tais como mas não limitados a acetato de paládio ($Pd(OAc)_2$) ou tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (Pd_2dba_3), um aditivo ligante tal como racêmico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (BINAP) e uma base tal como terc-butóxido de sódio em um solvente tal como mas não limitado a tolueno, com a reação realizada sob condições de aquecimento entre cerca de 50°C a cerca de 110°C durante cerca de 12 a cerca de 20 horas fornecerão compostos da fórmula 3 que são representativos de compostos da invenção.

A reação geral de amina com haletos de arila e triflatos de arila é bem conhecida àqueles de habilidade comum na técnica de síntese orgânica. A reação de amina com haletos de arila e triflatos de arila é conhecida para proceder na presença de t-butóxido de sódio ($NaOt-Bu$) ou carbonato de cério (Cs_2CO_3) na presença de um catalisador de metal tais como, mas não limitados a, metal cobre ou CuI , diacetato de paládio ($Pd(OAc)_2$) ou tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (Pd_2dba_3), e também opcionalmente com um ligante tal como, mas não limitado a, BINAP, ou tri-terc-butilfosfina ($(t-Bu)_3P$) sob condições ambientes ou aquecidas para fornecer novos compostos em que o nitrogênio da porção amina substituiu o haleto ou triflato dos haletos de arila e triflato de arila. A reação pode ser realizada em um solvente tais como dioxano, tolueno, ou piridina. Referências que descrevem exemplos das metodologias podem ser encontradas nos seguintes: J. Hartwig, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 13:805-818 (1998); J. P. Wolfe *et al.*, *J. Org. Chem.*, 65:1158-1174 (2000); F. Y. Kwong *et al.*, *Org. Lett.*, 4:581-584 (2002); e B. H. Yang *et al.*, *J. Organomet. Chem.*, 576:125-146 (1999).

Compostos diamina da fórmula geral 1 descritos no Esquema 1 estão disponíveis por vias e métodos gerais descritos na literatura. Para exemplos específicos, Schenke, *et al.*

(Patente US 5.071.999) descreve 5,6- dimetilo-ctaidropirrol[3,4-b]pirrol onde R^1 e R^{2f} são metila, e R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} e R^{2e} são hidrogênio é descrito. Também descrito em Schenke, *et al.* (Patente US 5.071.999) é um 3-fluoro-5-metiloctaidropirrol[3,4-b]pirrol em que R^1 = metila, R^{2b} = fluoro, e R^{2a} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , e R^{2f} são hidrogênio. Na mesma referência (Schenke, *et al.* Patente US 5.071.999) é descrito 3-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etila, um composto que pode ser tratado com hidreto de lítio e alumínio em THF para reduzir o grupo carbamato de etila para um grupo metila e produzir 3,5-dimetiloctaidro-pirrol[3,4-b]pirrol, em que R^1 e R^{2c} são metila, e R^{2a} , R^{2b} , R^{2d} , R^{2e} , e R^{2f} são hidrogênio. Na mesma referência (Schenke, *et al.* Patente US 5.071.999) é descrito 3-metil-2,7-diazabicyclo[3,3,0]octano-7-carboxilato de etila, um composto que pode ser tratado com hidreto de lítio e alumínio em THF para reduzir os grupos carbamato de etila para grupos metila e produzir 2,5-dimetiloctaidropirrol[3,4-b]pirrol em que R^1 e R^{2d} são metila, e R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} , e R^{2f} são hidrogênio. Em Basha, *et al.* (Publicação da Patente US 2005/0101602A1) é descrito éster benzílico do ácido 6a-metil-hexaidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-carboxílico, que depois do tratamento com iodeto de metila seguido por tratamento com HBr em ácido acético para remover o éster benzílico, fornecerá 5,6a-dimetiloctaidropirrol[3,4-b]pirrol, em que R^1 e R^{2e} são metila, e R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , e R^{2f} são hidrogênio. No caso onde compostos da fórmula (I) estão presentes como uma mistura racêmica, e é desejado que produtos enantiomericamente purificados sejam isolados, cromatografia em coluna da mistura racêmica em uma coluna quiral pode ser utilizada para separar um ou ambos os enantiômeros.

Esquema 2

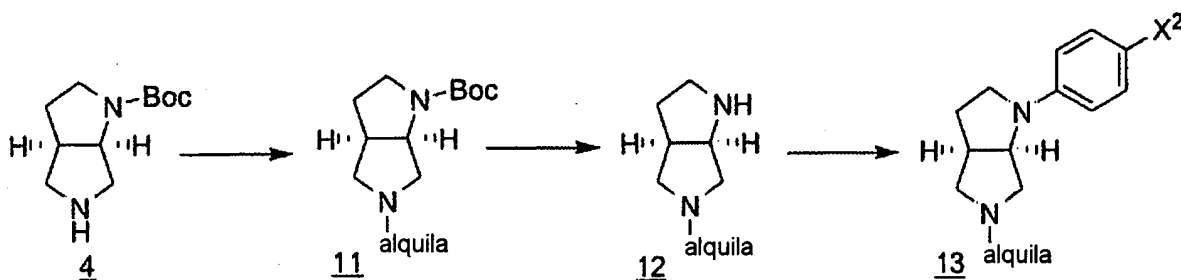


Alternativamente, o nitrogênio do composto da fórmula 4, pode ser protegido com um grupo de proteção benziloxycarbonila utilizando N-(benziloxycarbonilóxi)-succinimida ou cloreto de benziloxycarbonila, e uma base tal como diisopropiletilamina em solventes tais como diclo-rometano para fornecer um composto da fórmula 5. Compostos da fórmula 5 podem sofrer remoção catalisada por ácido do grupo butoxycarbonila quando tratados com um ácido tal como ácido trifluoroacético em um solvente tal como diclo-rometano, para fornecer um composto da fórmula 6. O composto da fórmula 6, quando tratado com um composto da fórmula 7 de acordo com as condições esboçadas no Esquema 1 fornecerá compostos da fórmula 8. A remoção do grupo de proteção benziloxycarbonila usando ácido trifluoroacético aquecido ou outros ácidos tais como HBr em ácido acético ou por hidrogenólise utilizando gás hidrogênio e um catalisador de paládio são processos bem conhecidos por aqueles habilitados na técnica, e fornecerá compostos da fórmula 9. Compostos da fórmula 9 quando tratados com uma base tal como hidreto de sódio em um solvente tal como mas não limitado a THF seguido pela adição de um haleto de alquila fornecerão compostos da fórmula 10 que são representativos de compostos da invenção. Métodos alternativos de alquilação direta de compostos da fórmula 9 estão disponíveis por tratamento de haletos e triflatos de alquila com compostos da fórmula 9 em solventes tais como mas não limitados a diclorometano, tolueno, acetato de etila, em temperaturas variando de -78 a 150°C, opcionalmente na presença de uma base tal como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de cézio, ou trietilamina para produzir compostos da fórmula 10. Outros métodos para a conversão de compostos da fórmula 9 em compostos da fórmula 10 envolvem tratamento com ciano-boroidreto de sódio em um solvente tal como THF com compostos carbonila tais como paraformaldeído, acetona, ou acetaldeído. Ainda um outro método para a conversão de compostos da fórmula 9 para compostos da fórmula 10 envolve a reação de compostos da fórmula 9 com um composto carbonila em diclorometano na presença de triacetoxiboroidreto de sódio, como é bem conhecido àqueles habilitados na técnica, e como descrito em Abdel-Magid, *et al.* no Journal of Organic Chemistry (1996) 61, p. 3849-3862.

O composto da fórmula 4 (CAS #370880-09-4, também conhecido como ácido pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxílico, hexaidro-, éster 1,1-dimetileílico, (3aR,6aR) ou hexaidro-pirrolo[2,3-c]pirrol-1(2H)-carboxilato de (3aR,6aR)-terc-butila está disponível de métodos descritos em Basha, *et al.* Publ. Pat. U.S. (2005) 2005101602 A1 e Schrimpf, *et al.* Ped. Int. PCT (2001), WO 2001081347 A2. O composto da fórmula 4 está disponível na forma racêmica comercialmente da J & W PharmLab LLC, 1300 W Steel Rd, Unit #1, Morrisville, PA, 19067, USA e da Anichem LLC, 1 Deer Park Dr., Suíte P, Monmouth Junction, NJ, 08852. Uma preparação alternativa de compostos da fórmula 4 pode ser obtida por remoção hidrogenolítica (com paládio e gás hidrogênio) da porção benzila de 1-benzilexaidropirrolo[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-butila, para fornecer um composto

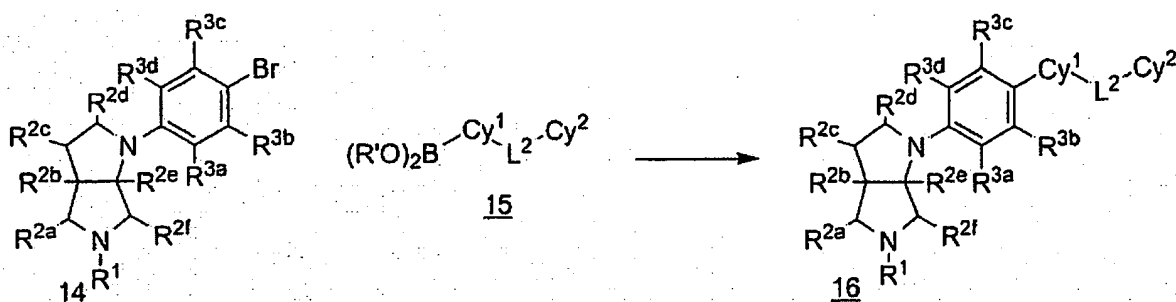
produzido como uma mistura racêmica é fornecida em Schenke, T., *et al*, Patente U.S. 5.071.999, (1991); o isolamento de produtos enantiomericamente purificados das misturas racêmicas por cromatografia em coluna em uma coluna quiral é bem conhecido àqueles de habilidade comum na técnica de síntese orgânica, fornecerá hexaidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aR,6aR)-terc-butila enantiomericamente puro, a partir de sua forma racêmica.

Esquema 3



Compostos da fórmula 4 também podem ser tratados diretamente com uma base tal como hidreto de sódio ou carbonato de sódio em um solvente tal como THF seguido por um haleto de alquila para fornecer compostos da fórmula 11. Alternativamente, compostos da fórmula 4 quando tratados com paraformaldeído, um alquilaldeído ou alquilcetona, seguido por tratamento com cianoboroidreto de sódio fornecerão compostos da fórmula 11. Compostos da fórmula 11 quando tratados com uma mistura de ácido trifluoroacético e diclorometano fornecerão compostos da fórmula 12. Compostos da fórmula 12 quando tratados com compostos da fórmula 2 de acordo com as condições esboçadas no Esquema 1 fornecerão compostos da fórmula 13 que são representativos de compostos da invenção. Alternativamente, o método de alquilação direta de compostos da fórmula 4 por tratamento de haleto ou triflato de alquila com compostos da fórmula 4 em solventes tais como mas não limitados a diclorometano, tolueno, acetato de etila, opcionalmente na presença de uma base tal como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de cézio, ou trietilamina para produzir compostos da fórmula 11.

Esquema 4



Compostos da fórmula 14, que podem ser preparados de acordo com os métodos esboçados no Esquema 1, em que X^2 é R^6 e R^6 é brometo podem ser tratados de acordo com métodos conhecido a uma pessoa habilitada na técnica para fornecer compostos da fórmula 16, que são representativos de compostos da invenção. O composto da fórmula 14 quando tratado com compostos da fórmula 15, em que Cy^2 é arila ou heteroarila, como definido dentro do escopo da fórmula (I), na presença de acetato de paládio, 2-(dicioexilfosfino)bifenila e fosfato de potássio em uma mistura de solventes tais como mas não limitados a tolueno, isopropanol e água sob condições aquecidas de cerca de 60°C a cerca de 75°C fornecerá compostos da fórmula 16.

A reação de haletos e triflatos de arila e heteroarila, tal como aquela representada por compostos da fórmula 14 com ácidos borônicos de arila e heteroarila, ésteres do ácido borônico, e boranos pinacol na presença de uma base tal como carbonato de sódio, K_3PO_4 , ou KF em um solvente tal como tetraidrofurano ou tolueno, na presença de uma fonte de paládio tal como diacetato de paládio, $PdCl_2(PPh_3)_2$, ou $Pd(PPh_3)_4$, e um ligante tal como trifenil-fosfina, 2-(dicioexilfosfino)bifenila, tri-*t*-Butilfosfina, ou tris(2-furil)fosfina é bem conhecida àqueles habilitados na técnica como uma reação de Suzuki. A metodologia geral foi revista por exemplo em J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, 1995. A referência que descreve a preparação de ácidos borônicos tais como compostos da fórmula 15 pode ser encontrada por exemplo em B. T. O'Neill, *et al.*, *Organic Letters*, 2:4201 (2000); M. D. Sindkhedkar, *et al.*, *Tetrahedron*, 57:2991 (2001); W. C. Black, *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 42:1274 (1999); Letsinger; Dandegaonker, *J. Amer. Chem. Soc.*, 81:498-501 (1959); Carroll, F. Ivy, *et al. J. Med. Chem.*, 2229-2237 (2001).

Ácidos borônicos e ésteres da fórmula 15 incluem tanto ácidos borônicos em que R' é H, ésteres do ácido borônico em que R' é um alquila tal como metila ou isopropila quanto também incluem ésteres borano pinacólicos em que os dois grupos $R'O$ tomados junto com o átomo de boro formam uma porção 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolanila. Existem muitos ácidos borônicos de arila, heteroarila, e heterocíclicos e ésteres do ácido borônico que estão disponíveis comercialmente ou que podem ser preparados como descrito na literatura científica de química orgânica sintética. Exemplos de reagentes de ácido borônico e éster do ácido borônico são mostrados na tabela seguinte.

Tabela

Exemplos de Reagentes de Ácido Borônico e Éster do Ácido Borônico

Ácido Borônico ou Éster do Ácido Borônico	Fonte Comercial, Número Abstrato Químico (CAS #), ou Referência da Literatura
Ácido 2-pirimidinona-5-borônico	CAS #373384-19-1

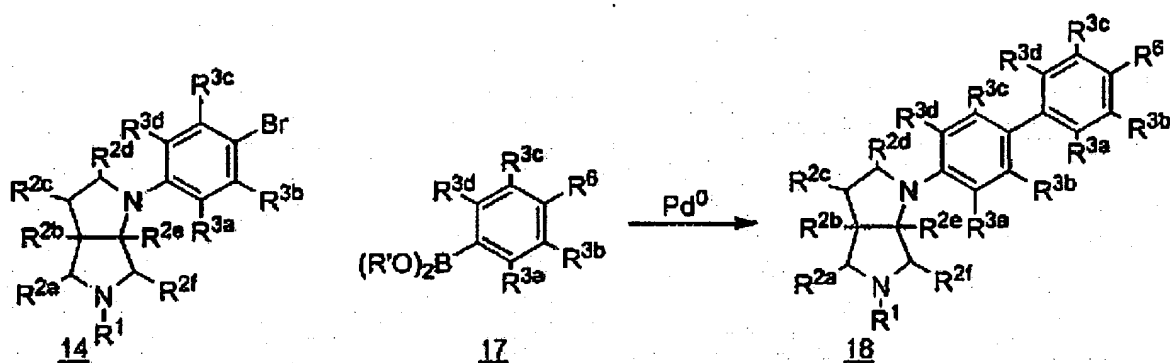
Ácido 2-metoxipirimidino-5-borônico	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
Ácido 1H-pirimidino-2,4-diono-5-borônico	Specs, Fleminglaan, the Netherlands CAS #70523-22-7; Schinazi, Raymond F.; Prusoff, William H., Synthesis of 5-(dihidroxyboril)-2'-deoxyuridine and related boron-containing pyrimidines, Journal of Organic Chemistry (1985), 50(6), 841-7.
Ácido piridino-3-borônico	CAS #1692-25-7, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
Ácido 2,4-dimetoxipirimidino -5-borônico	CAS #89641-18-9, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA
Ácido 2-metóxi-5-piridino-borônico	Digital Specialty Chemicals, Dublin, NH; CAS #163105-89-3; New shelf-stable halo-and alkoxy-substituted pyridylboronic acids and their Suzuki cross-coupling reactions to yield heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Department of Chemistry, Synthesis (2003), (7), 1035-1038; Functionalized Pyridylboronic Acids and Their Suzuki Cross-Coupling Reactions To Yield Novel Heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Wang, Changsheng; Batsanov, Andrei S.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Journal of Organic Chemistry (2002), 67(21), 7541-7543.
Ácido pirimidino-5-borônico	CAS #109299-78-7, S. Gronowitz, <i>et al.</i> , "On the synthesis of various tienyl- and selenienylpyrimidines", Chem. Scr. 26(2):305-309 (1986).

Ácido pirimidino-5-borônico, éster pinacólico	Umamoto, <i>et al.</i> , Angew. Chem. Int. Ed. 40(14):2620-2622 (2001).
Hidrato do ácido 2-metilpiridino-5-borônico	SYNCHEM OHG Heinrich-Plett-Strasse 40; Kassel, D34132; Germany; CAS #659742-21-9
2H-Pirano, 3,6-diidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)	CAS # 287944-16-5; Murata, Miki; Oyama, Takashi; Watanabe, Shinji; Masuda, Yuzuru, Synthesis of alkenylboronates via palladium-catalyzed borylation of alkenyl triflates (or iodides) with pinacolborane. Synthesis(2000), (6), 778-780.
Ácido 1(2H)-piridino-carboxílico, 3,6-diidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-, éster 1,1-dimetiletilico	CAS # 286961-14-6; A versatile synthesis of 4-aryltetrahidropiridines via palladium mediated Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates, Eastwood, Paul R., Discovery Chemistry, Aventis Pharma, Essex, UK., Tetrahedron Letters (2000), 41(19), 3705-3708.
Ácido (5-ciano-3-piridinil)-borônico	CAS # 497147-93-0; Chemstep Institut du PIN - University Bordeaux 1 351 cours de la liberation Talence Cedex, 33450 France
Ácido tiantreno-1-borônico	Aldrich Chemical Company, Inc.
Ácido benzoxazol-5-borônico	Cat # 110831, Asymchem Laboratories, Inc.
Ácido benzotiazol-5-borônico	Cat # 1464, Digital Specialty Chemicals, Inc.
4-Metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3, 4-diidro-2h-1,4-	Cat # CC13539CB, Acros Organics USA

benzoxazina	
10-Metil-3-(4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-10H-fenotiazina	Kraemer, C. S.; <i>et. al.</i> Synthesis 2002, 9, 1163 - 1170.
Ácido (1,4-diidro-4,4-dimetil-2-oxo-2H-3,1-benzoxazin-6-il)borônico	Zhang, P.; <i>et. al.</i> J.Med.Chem. 2002, 45, 4379 - 4382.

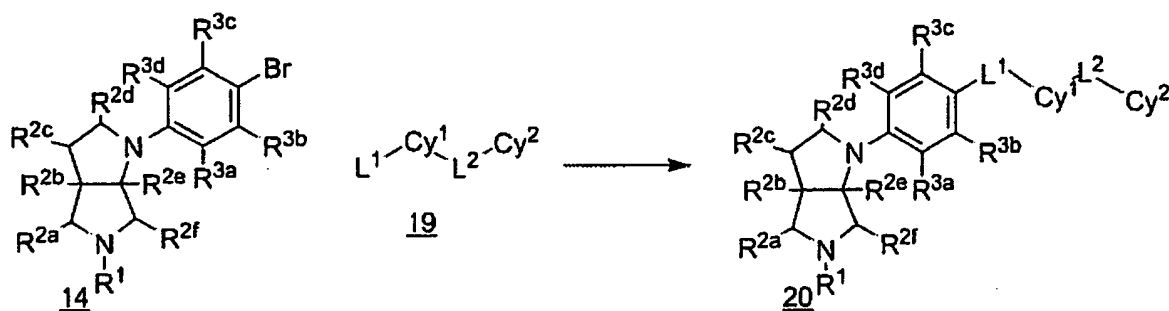
Ésteres de pinacolboronato podem ser preparados por procedimentos tais como aqueles descritos em Takagi *et al.* Tetrahedron Letters, 43:5649-5651 (2002), N. Miyaura *et al.*, Chem. Rev. 95:2457(1995) ou referências citadas dentro do artigo, e Ishiyama, *et al.* Tetrahedron, 9813-9816 (2001).

5 Esquema 5



Similarmente, em uma reação de Suzuki, compostos da fórmula 14 podem ser tratados com ácidos fenil borônicos da fórmula 17, na presença de diacetato de paládio, 2-(dicicloexilfosfina)bifenila e fosfato de potássio (K_3PO_4) ou carbonato de sódio em uma mistura de solventes tais como mas não limitados a tolueno, isopropanol e água sob condições aquecidas de cerca de 30°C a cerca de 150°C para fornecer compostos da fórmula 18.

Esquema 6



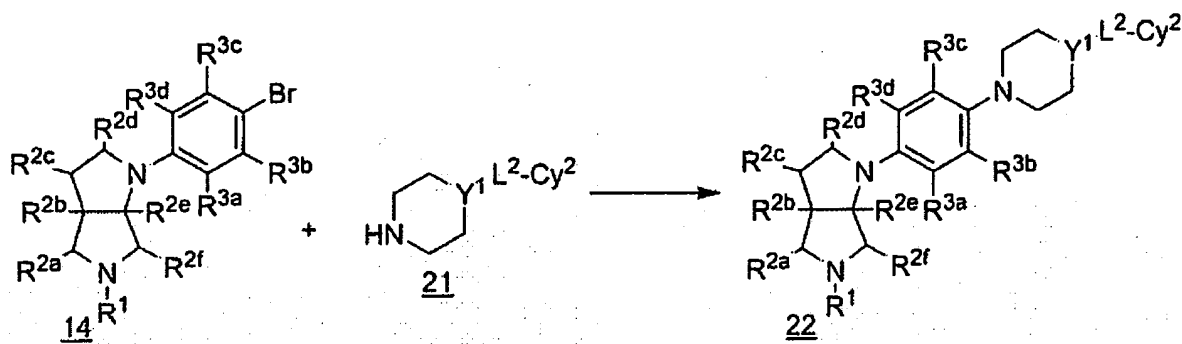
Alternativamente, compostos da fórmula 14 também podem ser usados para gerar compostos da fórmula 20 que são representativos de compostos da fórmula (I). Compostos da fórmula 14 quando tratados com compostos da fórmula 19, em que L¹ é um heteroátomo tal como oxigênio, enxofre ou nitrogênio, na presença de pó de cobre e carbonato de potássio em quinolina sob condições aquecidas entre cerca de 120°C a cerca de 150°C fornecem compostos da fórmula 20 que são representativos de compostos da invenção. Metodologias alternativas que descrevem a reação de haletos tais como compostos da fórmula 14 com compostos da fórmula 19 onde L¹ é nitrogênio como por exemplo NH₂ ou NH(alquil) na presença de t-butóxido de sódio ou carbonato de cézio na presença de um catalisador de metal tais como, mas não limitados a metal cobre ou CuI, diacetato de paládio, e também opcionalmente com um ligante tal como, mas não limitado a, BINAP, tri-terc-butilfosfina em solventes tais como dioxano, tolueno, e piridina, são bem conhecidos àqueles habilitados na técnica, com exemplos descrito em J. Hartwig, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 13:805-818 (1998); J. P. Wolfe *et al.*, *J. Org. Chem.*, 65:1158-1174 (2000); F. Y. Kwong *et al.*, *Org. Lett.*, 4:581-584, (2002); e B. H. Yang *et al.*, *J. Organomet. Chem.*, 576:125-146 (1999).

Metodologias alternativas que descrevem a reação de haletos tais como compostos da fórmula 14 com compostos da fórmula 19 onde L¹ é oxigênio como por exemplo hidroxila na presença de uma base tal como mas não limitada a hidreto de sódio em um solvente tal como tolueno ou N,N-dimetil-formamida na presença de um catalisador contendo metal tal como CuI ou diacetato de paládio são bem conhecidas àqueles habilitados na técnica, com exemplos descritos em Hartwig *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); K. E. Torracca *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:10770-10771 (2001); S. Kuwabe *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:12202-12206 (2001); K. E. Torracca *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 122:12907-12908 (2000); R. Olivera *et al.*, *Tet. Lett.*, 41:4353-4356 (2000); J.-F. Marcoux *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 119:10539-10540 (1997); A. Aranyos *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 121:4369-4378 (1999); T. Satoh *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71:2239-2246 (1998); J. F. Hartwig, *Tet. Lett.*, 38:2239-2246 (1997); M. Palucki *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 119:3395-3396 (1997);

N. Haga *et al.*, J. Org. Chem., 61:735-745 (1996); R. Bates *et al.*, J. Org. Chem., 47:4374-4376 (1982); T. Yamamoto *et al.*, Can. J. Chem., 61:86-91 (1983).

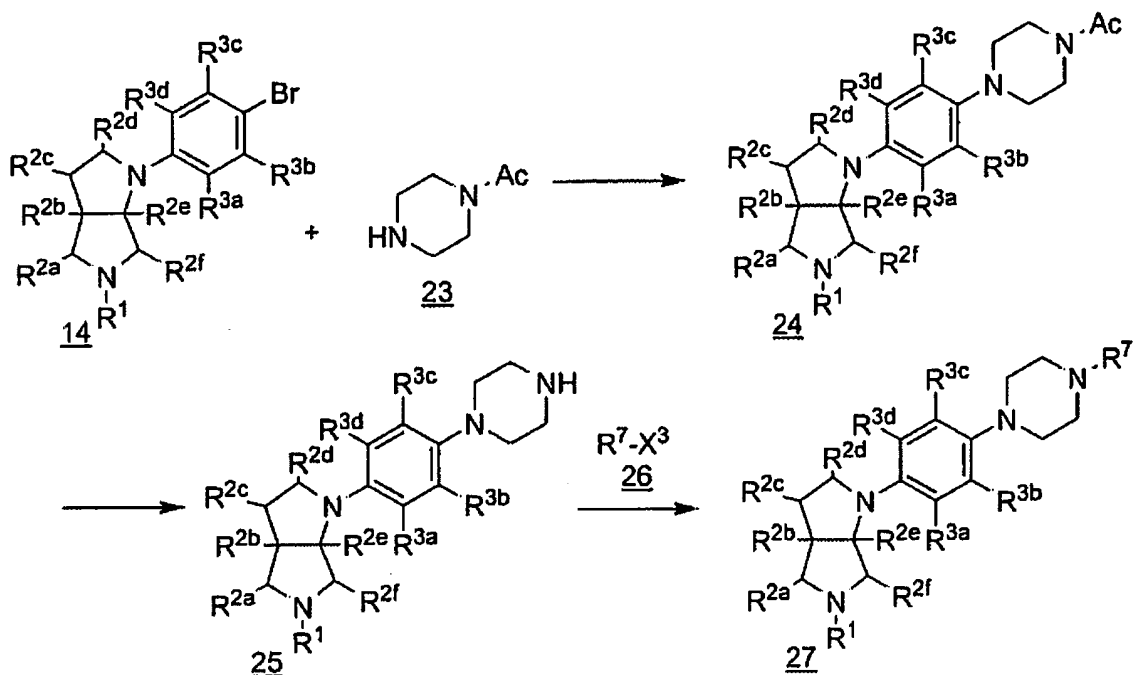
Metodologias alternativas que descrevem a reação de haletos tais como compostos da fórmula 14 com compostos da fórmula 19 onde L¹ é enxofre tal como um tiol na presença de uma base com ou sem um catalisador de metal tal como CuI ou diacetato de paládio em um solvente tal como dimetilformamida ou tolueno são descritas em G. Y. Li *et al.*, J. Org. Chem., 66:8677-8681 (2001); Y. Wang *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 11:891-894 (2001); G. Liu *et al.*, J. Med. Chem., 44:1202-1210 (2001); G. Y. Li *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., 40:1513-1516 (2001); U. Schopfer *et al.*, Tetrahedron, 57:3069-3074 (2001); e C. Palomo *et al.*, Tet. Lett., 41:1283-1286 (2000).

Esquema 7

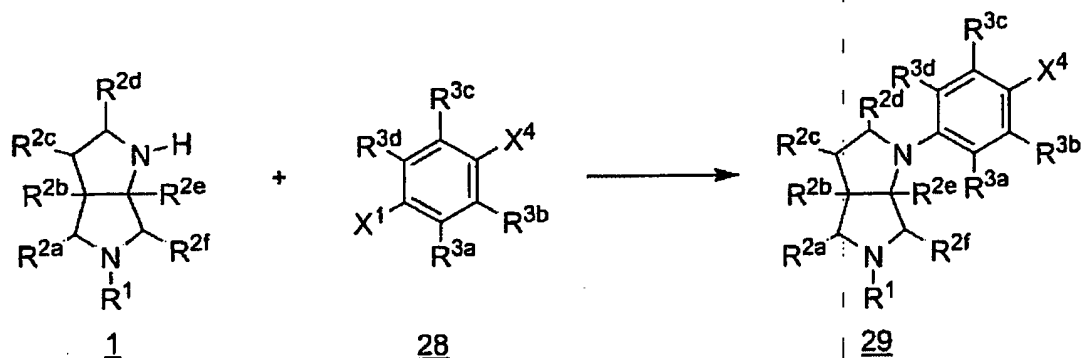


Compostos da fórmula 14 também podem ser usados para gerar compostos da fórmula 22 que são representativos de compostos da fórmula (I) em que L¹ é uma ligação e Cy¹ é um nitrogênio contendo heterociclo. Compostos da fórmula 14 quando tratados com compostos da fórmula 21 em que Y¹ é uma ligação ou é selecionado do grupo que consiste de CH e N, na presença de pó de cobre e carbonato de potássio em quinolina sob condições aquecidas entre cerca de 120 a cerca de 150°C fornecerão compostos da fórmula 22 que são representativos de compostos da invenção.

Esquema 8

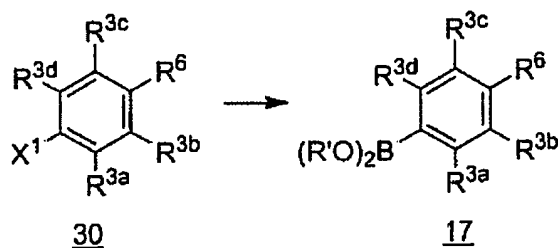


Similarmente, compostos da fórmula 14 quando tratados com 1-acetilpiperazina, o composto da fórmula 23 na presença de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila e terc-butóxido de sódio em tolueno submetido ao aquecimento de microondas sob condições de microondas aquecidas fornecerão compostos da fórmula 24. Os compostos da fórmula 24 quando tratados de acordo com condições conhecidas para remover um grupo acetila de um átomo de nitrogênio tal como mas não limitado ao aquecimento do composto em uma mistura de HCl 2N e metanol fornecerão compostos da fórmula 25. As condições adequadas para converter compostos da fórmula 25 em compostos da fórmula 27 podem variar com base na reatividade de compostos da fórmula 26. O tratamento de compostos da fórmula 25 com compostos da fórmula 26 (R^7-X^3), em que R^7 é arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila ou hetero-ciclo e X^3 é halogênio ou um outro eletrófilo apropriado conhecido a uma pessoa habilitada na técnica, fornecerá compostos da fórmula 27 e pode ser realizado sob condições diferentes dependendo do reagente, R^7-X^3 . Quando R^7 é cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo ou certos anéis heteroarila e X^3 é um halogênio ou triflato ($F_3CSO_2O^-$), a conversão pode ser realizada por aquecimento de uma mistura em um solvente tal como acetonitrila na presença de uma base tal como mas não limitada a trietilamina. Quando R^7 é arila ou heteroarila então a conversão pode ser realizada por aquecimento da mistura na presença de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, racêmico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila e terc-butóxido de sódio em um solvente tal como tolueno de 30 a 150°C.

Esquema 9

Além disso, compostos da fórmula 29 são obtidos pelo tratamento de compostos da fórmula 1 com compostos da fórmula 28, em que X¹ é um halogênio (Cl, Br, I) ou um triflato (CF₃SO₂O) usando condições esboçadas no Esquema 1. Compostos da fórmula 28 podem ser obtidos de fontes comerciais, ou estão prontamente disponíveis de acordo com métodos descritos na literatura científica, ou no caso onde X¹ é um triflato podem ser fabricados a partir de fenóis por tratamento com anidrido trifílico nas presenças de uma base. Exemplos de compostos adequados prontamente disponíveis da fórmula 28 incluem mas não são limitados a 1,4-dibromo-2,5-difluorobenzeno, 2,5-dibromo(trifluorometóxi)benzeno, 4-bromo-2-fluorofenol, e 5-bromo-2-iodobenzonitrila.

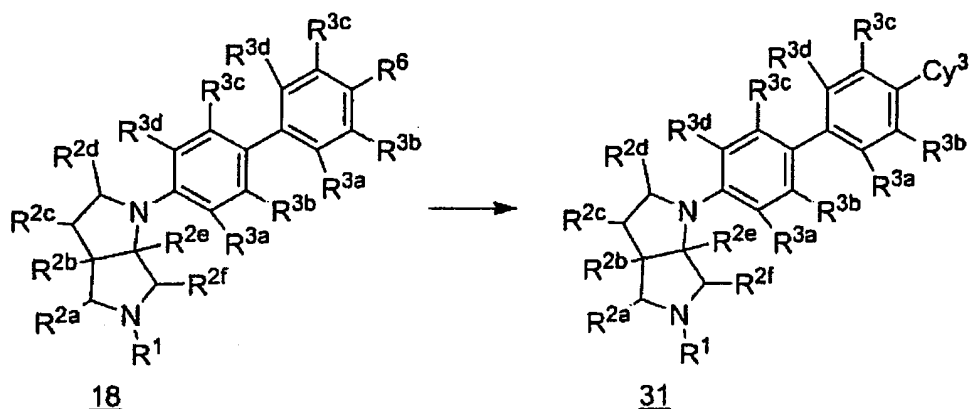
Além disso, compostos da fórmula 29 que contêm um grupo X⁴ que é um brometo, podem ser tratados de acordo com os métodos esboçados nos Esquemas 4, 5, 6, 7 ou 8 para gerar compostos da fórmula 16, 18, 20, 22 ou 27, respectivamente que são representativos de compostos da invenção.

Esquema 10

Uma ampla variedade de compostos da fórmula 17 está disponível de fornecedores comerciais. Além disso, compostos da fórmula 17 também estão sinteticamente disponíveis através de métodos descritos na literatura científica, ou podem ser preparados de compostos da fórmula 30 por métodos descritos no Esquema 10. Compostos da fórmula 17 incluem tanto ácidos borônicos em que R' é H, e ésteres do ácido borônico em que R' é um alquila

tal como metila ou isopropila quanto também incluem ésteres borano pinacólicos em que os dois grupos R'O tomados junto com o átomo de boro formam uma porção 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolanila.

Esquema 11

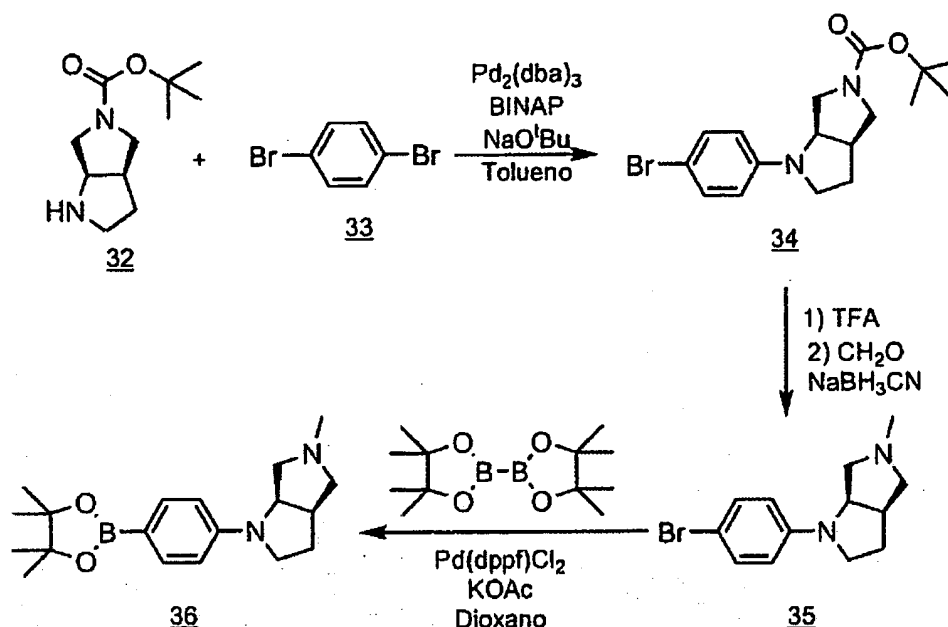


- 5 Compostos da fórmula 18, em que R⁶ é um halogênio podem ser tratados com ácidos aril borônicos ou ésteres aril borônicos de acordo com o procedimento esboçado no Esquema 4, para fornecer compostos da fórmula 31 em que Cy³ é um anel arila. Alternativamente, compostos da fórmula 18, em que R⁶ é um halogênio também podem ser tratados com ácidos heteroaril borônicos ou ésteres heteroaril borônicos de acordo com o procedimento esboçado no Esquema 4, para fornecer compostos da fórmula 31 em que Cy³ é um heteroarila.

Compostos da fórmula 31 em que Cy³ é um anel heterocíclico ou heteroarila conectado à porção molecular precursora através de um átomo de nitrogênio contido dentro do anel, podem ser preparados pelo tratamento de um composto heteraromático ou um composto heterocíclico com um composto da fórmula 18 em que R⁶ é um halogênio ou triflato. As condições necessárias para efetuar esta transformação incluem mas não são limitadas ao aquecimento na presença de uma base tal como, mas não limitada a, t-butóxido de sódio ou carbonato de cério, na presença de um catalisador de metal tal como, mas não limitado a metal cobre ou CuI, diacetato de paládio, opcionalmente com um ligante tal como, mas não limitado a, BINAP, tri-terc-butilfosfina em solventes tais como dioxano, tolueno e piridina. Referências que descrevem estas metodologias podem ser encontradas nas referências seguintes: J. Hartwig *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe *et al.*, *Acc. Chem. Res.*, 13:805-818 (1998); M. Sugahara *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 45:719-721 (1997); J. P. Wolfe *et al.*, *J. Org. Chem.*, 65:1158-1174, (2000); F. Y. Kwong *et al.*, *Org. Lett.*, 4:581-584, (2002); A. Klapars *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:7727-7729 (2001); B. H. Yang *et al.*, *J. Organomet. Chem.*, 576:125-146 (1999); A. Kiyomori *et al.*, *Tet. Lett.*, 40:2657-2640 (1999); Hartwig, *J. Org. Chem.*, 64(15):5575-5580 (1999); Pu, *et al.* *Tetrahedron Letters*

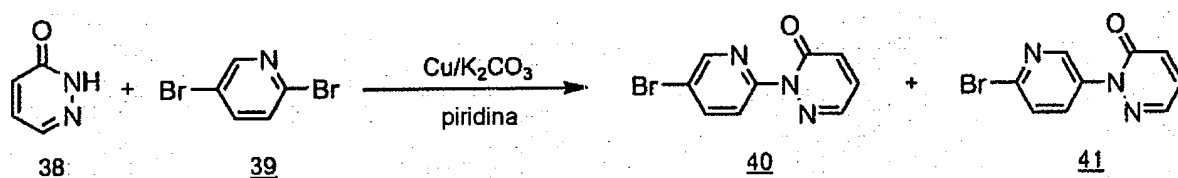
(2006) vol. 47 p149; WO 0024719, p. 127, Exemplo 62. Exemplos de reagentes heterocíclicos e heteroaromáticos adequados incluem mas não são limitados a piperidin-2-ona, 1H-piridin-2-ona, e 2H-piridazin-3-ona.

Esquema 12



- 5 Similarmente, o composto da fórmula 32, protegido por um grupo de proteção terc-butiloxicarbonila (Boc), quando tratado com 1,4-dibromobenzeno junto com tris (dibenzilidenoacetona)dipaládio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), racêmico-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftila (BINAP), terc-butóxido de sódio em tolueno como descrito no Esquema 1, fornecerá o composto da fórmula 34. A remoção do grupo de proteção Boc usando TFA em diclorometano seguido por amina-
- 10 minação redutiva usando formaldeído e cianoboroidreto de sódio fornecerá o composto da fórmula 35. O tratamento do composto da fórmula 35 com 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,2,3-dioxa-borolano), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ e acetato de potássio em dioxano fornecerá compostos da fórmula 36.

Esquema 13



- 15 Compostos da presente invenção contendo um anel heteroarila tal como mas não limitado a um anel piridinila na posição Cy^1 podem ser preparados seguindo-se os procedimentos esboçados no Esquema 13 seguido pelo procedimento esboçado no Esquema 13

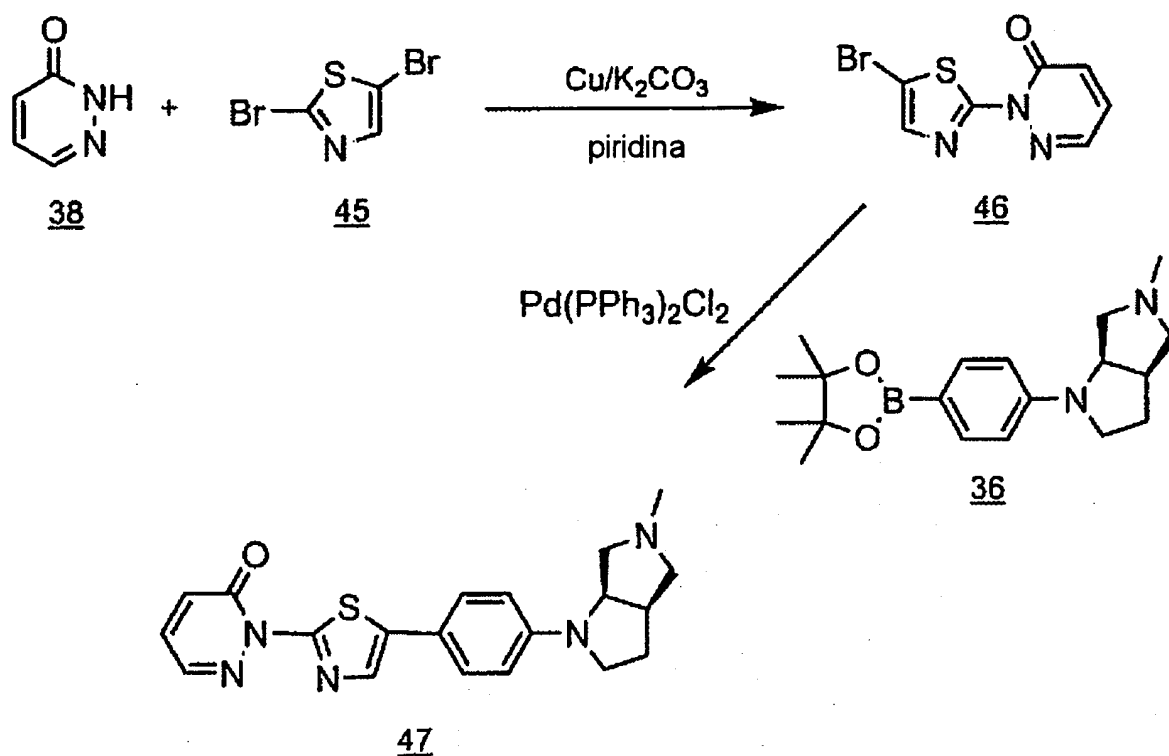
Esquema 14



Esquema 15

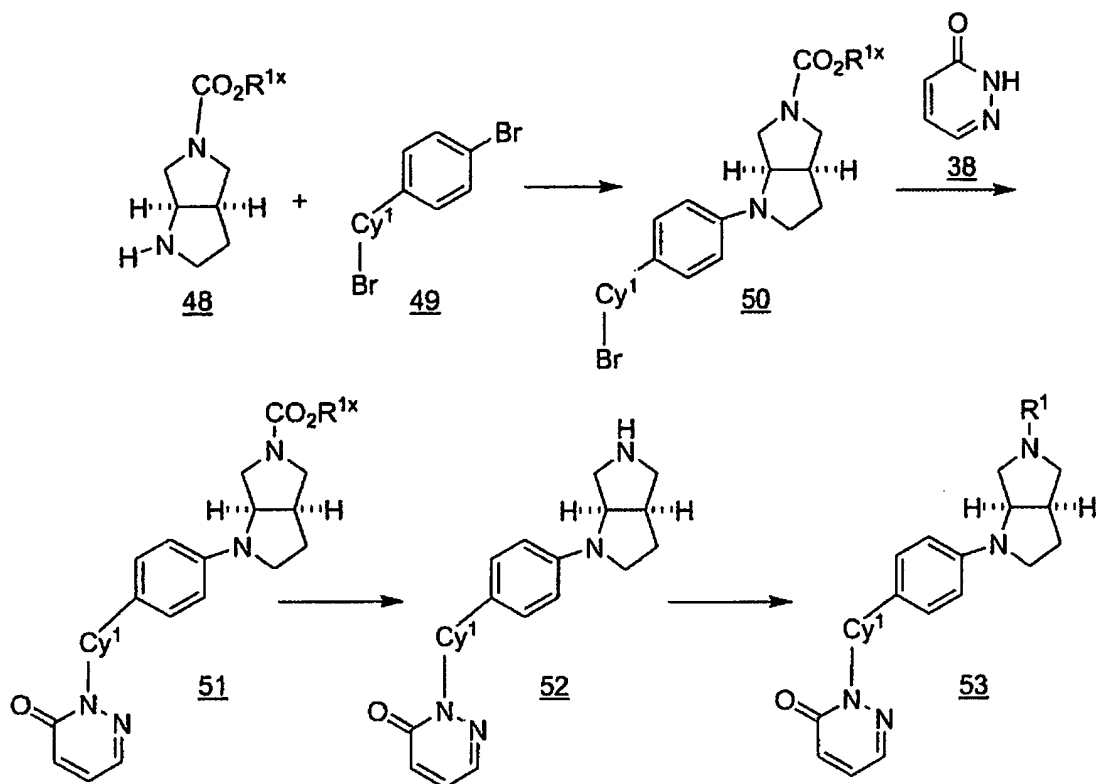


Esquema 16



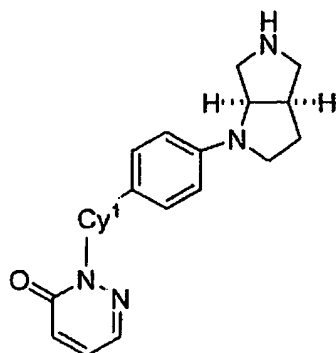
- Exemplos de outros anéis heteroarila na posição Cy¹ dos compostos da fórmula (I) podem ser conseqüentemente preparados. Por exemplo, o composto da fórmula 38 quando tratado com o composto da fórmula 45 de acordo com o procedimento esboçado no Esquema 13 fornecerá o composto da fórmula 46. O composto da fórmula 46 quando tratado com o composto da fórmula 36 de acordo com o procedimento esboçado no Esquema 14 fornecerá o composto da fórmula 47.

Esquema 17



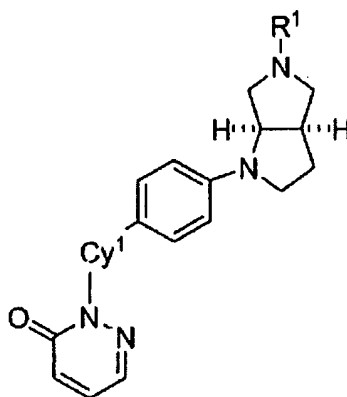
Similarmente, compostos da fórmula 48, em que R^{1x} é alquila, quando aquecidos com compostos da fórmula 49, em que Cy^1 é arila, e preferivelmente é fenila, na presença de acetato de paládio, Xantphos, e carbonato de cézio fornecerão compostos da fórmula 50. Alternativamente, outras bases de carbonato também podem ser adequadas, por exemplo carbonato de potássio. Condições típicas incluem mas não são limitadas ao aquecimento da mistura de 2 equivalentes molares de compostos da fórmula 49 com 1 equivalente molar de compostos da fórmula 50 junto com 2 equivalentes molares de carbonato de cézio e quantidades catalíticas de acetato de paládio e Xantphos em tolueno em uma temperatura de cerca de 80°C a cerca de 110°C, e preferivelmente cerca de 95°C. Compostos da fórmula 50 quando aquecidos na presença de compostos da fórmula 38 com iodeto de cobre, ou pó de cobre com uma base em um solvente polar, com ebulição alta, por exemplo DMF, DMA, piridina, ou 4-metilpiridina. Condições preferidas são aquecimento dos compostos da fórmula 50 na presença de compostos da fórmula 38 junto com 8-hidroxiquinolina, iodeto de cobre, e carbonato de potássio, em um solvente tal como DMF, para fornecer compostos da fórmula 51. Compostos da fórmula 51, em que R^{1x} é alquila tal como metila ou etila, e preferivelmente etila, quando tratados com 33% de HBr em ácido acético enquanto aquecidos a cerca de 65 a cerca de 75°C fornecerão compostos da fórmula 52 isolados como um sal. Alternativamente, compostos da fórmula 51 podem ser tratados com base em etileno glicol para fornecer compostos da fórmula 52. Conseqüentemente, os compostos da fórmula 52 podem ser usados para fornecer compostos da fórmula 53 que são representativos de com-

postos da presente invenção. Portanto, considerado dentro do escopo da invenção é o processo de preparar os compostos da fórmula (III).



(III),

em que Cy^1 é arila, preferivelmente fenila, que são úteis para a preparação de alguns compostos da fórmula (I). Além disso, o processo também divulga o tratamento de um
 5 composto da fórmula (III) com condições de alquilação para fornecer compostos da fórmula (IV)



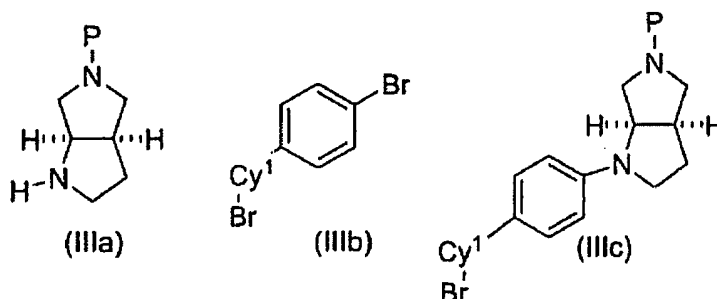
(IV),

em que R^1 é um grupo alquila. As condições de alquilação compreendem tratar uma mistura de um composto da fórmula (III) e formaldeído, acetaldeído, ou cicloalquil cetonas, com um agente redutor tais como triacetoxi-boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, ou boroidreto de sódio. Em uma forma de realização preferida, as condições de alqui-
 10 lação compreendem tratar uma mistura de um composto da fórmula (III) e formaldeído com triacetoxiboroidreto de sódio.

O tratamento de compostos da fórmula 52 com condições de alquilação conhecido a uma pessoa habilitada na técnica fornecerá compostos da fórmula 53. Por exemplo, o tra-
 15 tamento de compostos da fórmula 52 com uma base tal como diisopropilamida de lítio ou bis(trimetilsilil)amida de lítio em um solvente tal como THF ou dioxano em uma temperatura entre cerca de -78°C a cerca de 0°C seguido por tratamento com um composto da fórmula

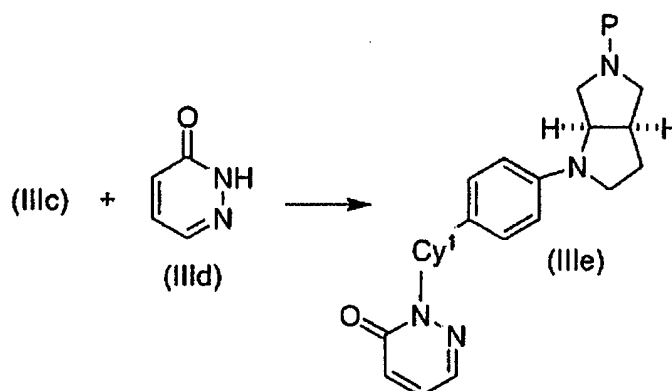
R^1-X , em que R^1 é definido na fórmula (I) e X é cloro, bromo, iodo, mesila ou triflato fornecerá compostos da fórmula 53. Condições alternativas para uma alquilação mediada por base incluem o tratamento de compostos da fórmula 52 com hidreto de sódio em DMF de cerca de -10°C a cerca de 0°C seguido por tratamento com R^1-X e fornecerão compostos da fórmula 53. Além disso, o tratamento da mistura de compostos da fórmula 52 e R^1-X com hidróxido de sódio em uma mistura de água e um solvente orgânico apropriado contendo um catalisador de transferência de fase conhecido a uma pessoa habilitada na técnica fornecerá compostos da fórmula 53. Alternativamente, o tratamento de compostos da fórmula 52 com condições de aminação redutiva conhecido àqueles habilitados na técnica fornecerá compostos da fórmula 53. Conseqüentemente, o tratamento de compostos da fórmula 52 com aldeídos, tais como mas não limitados a formaldeído, acetaldeído, ou cicloalquil cetonas, na presença de um reagente redutor, tais como mas não limitados a triacetoxiboroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, ou boroidreto de sódio, fornece compostos da fórmula 53.

O processo de preparar compostos da fórmula (III) diz respeito ao aquecimento da mistura dos compostos da fórmula (IIIa) (em que P é um grupo de proteção de nitrogênio tal como mas não limitado a compostos alcóxicarbonila), com compostos da fórmula (IIIb) (em que Cy^1 é arila), e com uma base de carbonato, uma fonte de paládio, e Xantphos em um solvente. Bases de carbonato adequadas são, por exemplo, carbonato de potássio ou carbonato de cézio. Uma fonte de paládio adequada pode ser, por exemplo, acetato de paládio ou cloreto de paládio. Preferivelmente a reação é realizada com carbonato de cézio, acetato de paládio, e Xantphos em tolueno e aquecida a, preferivelmente, uma temperatura entre cerca de 80°C e cerca de 110°C para completar a reação e fornecer um composto da fórmula (IIIc). A mistura resultante pode ser esfriada entre cerca de 15°C e cerca de 40°C e diluída com um hidrocarboneto halogenado, seguido por filtração da mistura, e depois concentração da mistura para fornecer um composto isolado da fórmula geral (IIIc). Os compostos de (IIIa), (IIIb), e (IIIc) têm as estruturas:



em que Cy^1 é arila, e preferivelmente é fenila, e P é um grupo de proteção de nitrogênio. Compostos do aquecimento da fórmula (IIIc) com o composto da fórmula (IIId), uma base de carbonato e uma fonte de cobre em um solvente polar de ebulição alta produzem

compostos da fórmula (IIIe). Preferivelmente, a base de carbonato é carbonato de potássio. A fonte de cobre pode ser pó de cobre ou iodeto de cobre (I). A reação preferida é realizada por aquecimento de um composto da fórmula (IIIc) e um composto da fórmula (IIId) com iodeto de cobre (I), 8-hidroxi-quinolina e carbonato de potássio em N,N-dimetilformamida de
 5 cerca de 120°C a cerca de 150°C sob uma atmosfera inerte. Os compostos podem ser isolados esfriando-se a mistura entre cerca de 15°C e cerca de 40°C, particionando a mistura entre solvente orgânico e uma solução de cloreto de sódio, e depois concentrando a solução orgânica, fornecem compostos da fórmula (IIIe), como mostrado abaixo



A remoção do grupo de proteção de nitrogênio do composto da fórmula (IIIe) fornece compostos da fórmula (III), em que preferivelmente Cy¹ é p-fenila. Preferivelmente o grupo de proteção de nitrogênio P da (IIIe) é etoxycarbonila, metoxycarbonila, ou terc-butiloxycarbonila. O grupo de proteção de nitrogênio preferido é etoxycarbonila. Grupos de proteção de nitrogênio comumente usados assim como métodos para removê-los são divulgados em T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a edição,
 10 John Wiley & Sons, New York (1999). Métodos preferidos de remover grupos de proteção de nitrogênio incluem o tratamento com brometo de hidrogênio em ácido acético ou, alternativamente, o tratamento com uma base na presença de etileno glicol.

A invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou (II), ou sais adequados e polimorfos destes, em combinação com um carregador farmacêuticamente aceitável.
 20 As composições compreendem compostos da invenção formulados junto com um ou mais carregadores farmacêuticamente aceitáveis não tóxicos. As composições farmacêuticas podem ser formuladas para administração oral na forma sólida ou líquida, para injeção parenteral ou para administração retal.

25 O termo “carregador farmacêuticamente aceitável”, como usado aqui, significa um enchedor não tóxico, sólido inerte, semi-sólido ou líquido, diluente, material encapsulante ou auxiliar de formulação de qualquer tipo. Alguns exemplos de materiais que podem servir

como carregadores farmaceuticamente aceitáveis são açúcares tais como lactose, glicose e sacarose; amidos tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados tais como carboximetil celulose sódica, etil celulose e acetato de celulose; tragacanto empoadado; malte; gelatina; talco; manteiga de cacau e ceras para supositório; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de caroço de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de oliva, óleo de milho e óleo de soja; glicóis; um tal propileno glicol; ésteres tais como oleato de etila e laurato de etila; ágar; agentes tamponantes tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água livre de pirogênio; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool etílico, e soluções tampão fosfato, assim como outros lubrificantes compatíveis não tóxicos tais como lauril sulfato de sódio e estearato de magnésio, assim como agentes de coloração, agentes de liberação, agentes de revestimento, agentes adoçantes, flavorizantes e perfumantes, preservantes e antioxidantes também podem estar presentes na composição, de acordo com o julgamento de uma pessoa habilitada na técnica de formulações.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas a seres humanos e outros mamíferos oral, retal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por pós, ungüentos ou gotas), bucalmente ou como uma pulverização oral ou nasal. O termo "parenteralmente", como usado aqui, refere-se a modos de administração que incluem injeção intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intrasternal, subcutânea, intra-articular e infusão.

Composições farmacêuticas para injeção parenteral compreendem soluções aquosas ou não aquosas estéreis farmaceuticamente aceitáveis, dispersões, suspensões ou emulsões e pós estéreis para reconstituição em soluções injetáveis estéreis ou dispersões. Exemplos de carregadores aquosos e não aquosos, diluentes, solventes ou veículos adequados incluem água, etanol, polióis (propileno glicol, polietileno glicol, glicerol, e semelhantes, e misturas adequadas destes), óleos vegetais (tais como óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis tais como oleato de etila, ou misturas adequadas destes. Fluidez adequada da composição pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

Estas composições também podem conter adjuvantes tais como agentes preservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes, e agentes dispersantes. A prevenção da ação de microorganismos pode ser garantida por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e semelhantes. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio e semelhantes. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser realizada pelo uso de agentes que retardam a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e

gelatina.

Em alguns casos, de modo a prolongar o efeito de um medicamento, freqüentemente é desejável atrasar a absorção do medicamento a partir da injeção subcutânea ou intramuscular. Isto pode ser realizado pelo uso de uma suspensão líquida de material cristalino ou amorfo com solubilidade de água escassa. A taxa de absorção do medicamento então depende de sua taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho do cristal e da forma cristalina. Alternativamente, a absorção retardada de uma forma de medicamento parenteralmente administrada é realizada por dissolução ou suspensão do medicamento em um veículo oleoso.

Suspensões, além dos compostos ativos, podem conter agentes de suspensão, por exemplo, álcoois isoeste-arílicos etoxilados, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metaidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar, tragacanto, e misturas destes.

Se desejado, e para distribuição mais eficaz, os compostos da invenção podem ser incorporados em sistemas de liberação lenta ou liberação alvejada tais como matrizes de polímero, lipossomas, e microesferas. Eles podem ser esterilizados, por exemplo, por filtração através de um filtro que retém bactérias ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis, que podem ser dissolvidas em água estéril ou algum outro meio injetável estéril imediatamente antes do uso.

Formas de depósito injetáveis são fabricadas formando-se matrizes microencapsuladas do medicamento em polímeros biodegradáveis tais como polilactídeo-poliglicolídeo. Dependendo da razão do medicamento para polímero e da natureza do polímero particular utilizado, a taxa de liberação de medicamento pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos). Formulações injetáveis de depósito também são preparadas capturando-se o medicamento em lipossomas ou emulsões que são compatíveis com tecidos do corpo.

As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro que retém bactérias ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril exatamente antes do uso.

Preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida usando agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução, suspensão ou emulsão injetável estéril em um diluente ou solvente não tóxico, parenteralmente aceitável tal como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados estão água, solução de Ringer, U.S.P. e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos estéreis

e fixos são convencionalmente utilizados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser utilizado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos tais como ácido oléico são usados na preparação de injetáveis.

5 Formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, tabletes, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, um ou mais compostos da invenção é misturado com pelo menos um carregador farmaceuticamente aceitável inerte tal como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio e/ou a) enchedores ou extensores tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácido salicílico; b) aglutinantes tais como carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose, e acácia; c) amaciantes
10 tais como glicerol; d) agentes desintegrantes tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio; e) agentes que retardam a solução tais como parafina; f) aceleradores de absorção tais como compostos de amônio quaternários; g) agentes umectantes tais como álcool cetílico e monoestearato de glicerol; h) absorventes tais como argila caulim e bentonita; e i) lubrificantes tais como
15 talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, e misturas destes. No caso de cápsulas, tabletes e pílulas, a forma de dosagem também pode compreender agentes tamponantes.

Composições sólidas de um tipo similar também podem ser utilizadas como enchedores em cápsulas de gelatina preenchidas moles e duras usando lactose ou leite em pó
20 assim como polietileno glicóis com peso molecular alto.

As formas de dosagem sólidas de tabletes, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparadas com revestimentos e cascas tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Elas podem
25 conter opcionalmente agentes opacificadores e também podem ser de uma composição que elas apenas liberam o(s) ingrediente(s) ativo(s), ou preferencialmente, em uma certa parte do trato intestinal de uma maneira retardada. Exemplos de materiais que podem ser úteis para retardar a liberação do agente ativo podem incluir substâncias poliméricas e ceras.

Composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios que podem ser preparados misturando-se os compostos desta invenção com carregadores
30 não irritantes adequados tais como manteiga de cacau, polietileno glicol ou uma cera para supositório que são sólidos na temperatura ambiente porém líquidos na temperatura do corpo e portanto derretem na cavidade do reto ou da vagina e liberam o composto ativo.

Formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmaceuticamente aceitáveis. Além dos
35 compostos ativos, as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizan-

tes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de caroço de algodão, amendoim, milho, semente, oliva, mamona, e de gergelim), glicerol, álcool tetraidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácido graxo de sorbitano, e misturas destes.

Além de diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes adoçantes, flavorizantes, e perfumantes.

Formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de um composto desta invenção incluem ungüentos, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, pulverizações, inalantes ou emplastros. Um composto da invenção desejado é misturado sob condições estéreis com um carregador farmacêuticamente aceitável e quaisquer preservantes ou tampões necessários como pode ser requerido. Formulação oftálmica, gotas para ouvidos, ungüentos oculares, pós e soluções também são considerados como estando dentro do escopo desta invenção.

Os ungüentos, pastas, cremes e géis podem conter, além de um composto ativo desta invenção, gorduras animal e vegetal, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietileno glicóis, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou misturas destes.

Pós e pulverizações podem conter, além dos compostos desta invenção, lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas destas substâncias. Pulverizações adicionalmente podem conter propelentes habituais tais como clorofluoroidrocarbonetos.

Compostos da invenção também podem ser administrados na forma de lipossomas. Como é conhecido na técnica, lipossomas são geralmente derivados de fosfolípidos ou outras substâncias de lípido. Lipossomas são formados por cristais líquidos hidratados mono- ou multi-lamelares que são dispersos em um meio aquoso. Qualquer lípido não tóxico, fisiologicamente aceitável e metabolizável capaz de formar lipossomas pode ser usado. As presentes composições na forma de lipossoma podem conter, além dos compostos da invenção, estabilizadores, preservantes, e semelhantes. Os lípidos preferidos são os fosfolípidos e fosfatidilcolinas (lecitinas) naturais e sintéticos usados separadamente ou juntos.

Métodos para formar lipossomas são conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 *et seq.*

Formas de dosagem para administração tópica de um composto desta invenção incluem pós, pulverizações, ungüentos e inalantes. O composto ativo é misturado sob condições estéreis com um carregador farmacêuticamente aceitável e quaisquer preservantes,

tampões ou propelentes necessários, que podem ser requeridos. Formulações oftálmicas, ungüentos oculares, pós e soluções são considerados como estando dentro do escopo desta invenção. Composições líquidas aquosas compreendendo compostos da invenção também são consideradas.

5 Os compostos da invenção podem ser usados na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, ou derivado de amidas de ácidos inorgânicos ou orgânicos. O termo “sais, ésteres e amidas farmaceuticamente aceitáveis”, como usado aqui, refere-se a sais carboxilatos, sais de adição de aminoácido, zwitterions, ésteres e amidas de compostos da fórmula (I) que estão dentro do escopo do julgamento médico idôneo, adequados para o uso
10 em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem indevidas toxicidade, irritação, resposta alérgica, e semelhantes, são proporcionais com uma razão benefício/risco razoável, e são eficazes para seu uso intencionado.

O termo “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se àqueles sais que estão dentro do escopo do julgamento médico idôneo, adequados para o uso em contato com os tecidos
15 de seres humanos e animais inferiores sem indevidas toxicidade, irritação, resposta alérgica, e semelhantes, e são proporcionais com uma razão benefício/risco razoável. Sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação dos compostos da invenção ou separadamente reagindo-se uma função de base livre com um ácido orgânico ou ácido inorgânico adequado.

20 Sais de adição de ácido representativos incluem, mas não são limitados a ácido ascórbico, ácido (D)-tartárico, ácido (L)-tartárico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, e ácido clorídrico.

Também, os grupos contendo nitrogênio básicos podem ser quaternizados com tais agentes como haletos de alquila inferiores tais como cloretos, brometos e iodetos de metila,
25 etila, propila, e butila; sulfatos de dialquila tais como sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila; haletos de cadeia longa tais como cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e de estearila; haletos de arilalquila tais como brometos de benzila e fenetila e outros. Água ou óleo solúvel ou produtos dispersáveis são desse modo obtidos.

Sais de adição básica podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e purificação de compostos desta invenção reagindo-se uma porção contendo ácido carboxílico
30 com uma base adequada tais como o hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion metálico farmaceuticamente aceitável ou com amônia ou uma amina primária, secundária ou terciária orgânica. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, cátions com base em metais alcalinos ou metais alcalinos terrosos tais como sais de lítio, sódio,
35 potássio, cálcio, magnésio, e alumínio, e semelhantes, e amônia quaternária não tóxica e cátions amina incluindo amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina e os tais como. Outras aminas orgânicas

representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, e piperazina.

O termo "éster farmacologicamente aceitável", como usado aqui, refere-se a ésteres de compostos da invenção que hidrolisam *in vivo* e incluem aqueles que decompõem prontamente no corpo humano para deixar o composto precursor ou um sal deste. Exemplos de ésteres farmacologicamente aceitáveis, não tóxicos da invenção incluem ésteres alquílicos C₁ a C₆ e ésteres cicloalquílicos C₅ a C₇, embora ésteres alquílicos C₁ a C₄ sejam preferidos. Ésteres dos compostos da fórmula (I) podem ser preparados de acordo com métodos convencionais. Por exemplo, tais ésteres podem ser anexados em grupos hidróxi por reação do composto que contém o grupo hidróxi com ácido e um ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, ou com ácido e um ácido arilcarboxílico tal como ácido benzóico. No caso de compostos contendo grupos ácido carboxílico, os ésteres farmacologicamente aceitáveis são preparados a partir de compostos contendo os grupos ácido carboxílico por reação do composto com base tal como trietilamina e um haleto de alquila, trifilato de alquila, por exemplo com metiliodeto, iodeto de benzila, iodeto de ciclopentila. Eles também podem ser preparados por reação do composto com um ácido tal como ácido clorídrico e um ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, ou com ácido e um ácido arilcarboxílico tal como ácido benzóico.

O termo "amida farmacologicamente aceitável", como usado aqui, refere-se às amidas não tóxicas da invenção derivadas de amônia, alquilaminas C₁ a C₆ primárias e dialquilaminas C₁ a C₆ secundárias. No caso de aminas secundárias, a amina também pode estar na forma de um heterociclo de 5 ou 6 membros contendo um átomo de nitrogênio. Amidas derivadas de amônia, alquilamidas C₁ a C₃ primárias e dialquilamidas C₁ a C₂ secundárias são preferidas. Amidas dos compostos da fórmula (I) podem ser preparadas de acordo com métodos convencionais. Amidas farmacologicamente aceitáveis são preparadas a partir de compostos contendo grupos amina primária ou secundária por reação do composto que contém o grupo amino com um anidrido alquila, anidrido arila, haleto de acila, ou haleto de arila. No caso de compostos contendo grupos ácido carboxílico, os ésteres farmacologicamente aceitáveis são preparados a partir de compostos contendo os grupos ácido carboxílico por reação do composto com base tal como trietilamina, um agente desidratante tal como dicicloexilcarbodiimida ou carbonildiiimidazol, e uma alquilamina, dialquilamina, por exemplo com metilamina, dietilamina, piperidina. Eles também podem ser preparados por reação do composto com um ácido tal como ácido sulfúrico e um ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, ou com ácido e um ácido arilcarboxílico tal como ácido benzóico sob condições desidratantes como com peneiras moleculares adicionadas. A composição pode conter um composto da invenção na forma de um pró medicamento farmacologicamente aceitável.

O termo "pró medicamento farmaceuticamente aceitável" ou "pró medicamento", como usado aqui, representa aqueles pró medicamentos dos compostos da invenção que estão dentro do escopo do julgamento médico idôneo, adequados para o uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem indevidas toxicidade, irritação, resposta alérgica, e semelhantes, proporcionais com uma razão benefício/risco razoável, e eficazes para seu uso intencio-nado. Pró medicamentos da invenção podem ser rapidamente transformados *in vivo* para um composto precursor da fórmula (I), por exemplo, por hidrólise no sangue. Um debate completo é fornecido em T. Higuchi e V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 da A.C.S. Symposium Series, e em Edward B. Roche, ed., Bio-reversible Carriers in Drugs Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987), por meio deste incorporado por referência.

A invenção contempla compostos farmaceuticamente ativos quimicamente sintetizados ou formados por biotrans-formação *in vivo* para compostos da fórmula (I) ou fórmula (II).

Sais e Polimorfos

Sais e polimorfos particulares de compostos da invenção também foram identificados e são descritos aqui. Mais particularmente, a invenção diz respeito a ascorbato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, sais de (D)-tartrato, (L)-tartrato, fosfato, salicilato, sulfato, cloridreto, e trifluoroacetato. Polimorfos particulares do sal de L-tartrato e sal de cloridreto também são descritos aqui.

Mais particularmente, a invenção diz respeito ao monodrato do sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il} piridazin-3(2H)-ona cristalino. O sal exibe pelo menos dois polimorfos, designados como monodrato da Forma A de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona e monodrato da Forma B de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

O monodrato da Forma A de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (também referida aqui como "Forma A") existe como um sólido cristalino caracterizado pelo padrão de difração de pó de raio x mostrado na FIGURA 1. Os parâmetros de unidade celular cristalográficos do monodrato da Forma A de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il} piridazin-3(2H)-ona foram determinados como: a é 7,6 Å, b é 7,4 Å, c é 22,7 Å, ou mais precisamente onde a é 7,588(3) Å, b é 7,428(3) Å, c é 22,700(7) Å, para produzir um volume celular de 1276 Å³, ou mais precisamente 1276,3(7) Å³, em que a, b, e c são, cada um, comprimentos representativos da rede cristalina e o ângulo de unidade celular β é 94,1°, ou mais precisamente 94,093(5)°. O sal cristaliza no grupo espacial P2₁ monoclinico.

O monodrato da Forma A de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido cristalino pode ser identificado por picos característicos em seu padrão de difração de pó de raio x. Uma pessoa com habilidade na técnica de química analítica seria capaz de identificar prontamente o monodrato da Forma A de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido apenas por um pico característico em seu padrão de difração de pó de raio x. As posições de dois ângulos teta de picos característicos em um padrão de difração de pó de raio x do monodrato da Forma A de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona são $3,90 \pm 0,2$, $16,72 \pm 0,2$, $16,99 \pm 0,2$, $17,17 \pm 0,2$, $18,12 \pm 0,2$, $19,72 \pm 0,2$, $19,98 \pm 0,2$, $20,25 \pm 0,2$, $23,96 \pm 0,2$, $27,65 \pm 0,2$, e $28,93 \pm 0,2$.

O monodrato da Forma B de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (também referida aqui como "Forma B") existe como um sólido cristalino caracterizado pelo padrão de difração de pó de raio x mostrado na FIGURA 2. Os parâmetros de unidade celular cristalográficos do monodrato da Forma B de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona foram determinados como: a é 7,6 Å, b é 8,7 Å, c é 40,3 Å, ou mais precisamente onde a é 7,551(5) Å, b é 8,660(6) Å, c é 40,26(3) Å, para produzir um volume celular de $2633(3) \text{ Å}^3$, em que a, b, e c são, cada um, comprimentos representativos da rede cristalina. O sal cristaliza no grupo espacial $P2_12_12_1$ ortorrômbico.

O monodrato da Forma B de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido cristalino pode ser identificado por picos característicos em seu padrão de difração de pó de raio x. Uma pessoa com habilidade na técnica de química analítica seria capaz de identificar prontamente o monodrato da Forma B de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido apenas por um pico característico em seu padrão de difração de pó de raio x. As posições de dois ângulos teta de picos característicos em um padrão de difração de pó de raio x do monodrato da Forma B de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona são $4,39 \pm 0,2$, $10,45 \pm 0,2$, $11,92 \pm 0,2$, $12,52 \pm 0,2$, $13,45 \pm 0,2$, $16,71 \pm 0,2$, $16,92 \pm 0,2$, $17,62 \pm 0,2$, $17,90 \pm 0,2$, $19,10 \pm 0,2$, $20,46 \pm 0,2$, e $20,63 \pm 0,2$.

A invenção também diz respeito ao tri-hemi-hidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino. O tri-hemi-hidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona existe como um sólido cristalino caracterizado pelo padrão de difração de pó de raio x mostrado na FIGURA 3. Os parâmetros de unidade celular cristalográficos do tri-hemi-hidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-

metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona foram determinados como: a é 7,3 Å, b é 7,4 Å, e c é 22,2 Å, ou mais precisamente onde a é 7,287(2) Å, b é 7,405(2) Å, e c é 22,234(5) Å para produzir um volume celular de 1155 Å³, ou mais precisamente 1155,4(4) Å³, em que a, b, e c são, cada um, comprimentos representativos da

5 rede cristalina e os ângulos de unidade celular α , β , e γ são, cada um, respectivamente 86,3°, 81,0°, e 77,3°, ou mais precisamente 86,258(4)°, 80,957(4)°, e 77,330(4)°. O sal cristaliza no grupo espacial P₁ triclínico.

O tri-hemi-hidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido cristalino pode ser identificado por picos

10 característicos em seu padrão de difração de pó de raio x. Uma pessoa com habilidade na técnica de química analítica seria capaz de identificar prontamente o tri-hemi-hidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido apenas por um pico característico em seu padrão de difração de pó de raio x. As posições de dois ângulos teta de picos característicos em um padrão de

15 difração de pó de raio x do tri-hemi-hidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona são 4,03±0,2, 13,92±0,2, 15,55±0,2, 15,61±0,2, 15,93±0,2, 16,15±0,2, 24,37±0,2, 24,66±0,2, 25,12±0,2, 25,68±0,2, e 27,90±0,2.

A invenção também diz respeito ao anidrato de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino. O

20 anidrato de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona existe como um sólido cristalino caracterizado pelo padrão de difração de pó de raio x mostrado na FIGURA 4. O anidrato de tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido cristalino

25 pode ser identificado por picos característicos em seu padrão de difração de pó de raio x. Uma pessoa com habilidade na técnica de química analítica seria capaz de identificar prontamente o anidrato de tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido apenas por um pico característico em seu padrão de difração de pó de raio x. As posições de dois ângulos teta de picos característicos em um

30 padrão de difração de pó de raio x do anidrato de tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona são 4,34±0,2, 8,69±0,2, 13,04±0,2, 15,82±0,2, 17,11±0,2, 18,35±0,2, 18,93±0,2, 20,74±0,2, 22,40±0,2, 23,04±0,2, e 26,45±0,2.

A invenção também diz respeito ao anidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino. O

35 anidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona existe como um sólido cristalino caracterizado pelo padrão de

difração de pó de raio x mostrado na FIGURA 5. O anidrato de cloridreto de 2-{4'-
 [(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido
 cristalino pode ser identificado por picos característicos em seu padrão de difração de pó
 de raio x. Uma pessoa com habilidade na técnica de química analítica seria capaz de identi-
 5 ficar prontamente o anidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-
 b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido apenas por um pico característico
 em seu padrão de difração de pó de raio x. As posições de dois ângulos teta de picos carac-
 terísticos em um padrão de difração de pó de raio x do anidrato de cloridreto de 2-{4'-
 [(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona são
 10 6,27±0,2, 12,59±0,2, 15,15±0,2, 16,71±0,2, 18,49±0,2, 18,95±0,2, 20,31±0,2, 20,97±0,2,
 22,44±0,2, 23,82±0,2, 24,03±0,2, 24,67±0,2, 31,90±0,2, e 32,75±0,2.

O monidrato do sal da Forma A de L-tartrato e o monidrato do sal da Forma B de
 L-tartrato geralmente demonstram melhor estabilidade oxidativa relativa do que o composto
 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-
 15 ona. Conseqüentemente, um monidrato do sal da Forma A de L-tartrato e o monidrato do
 sal da Forma B de L-tartrato podem ser preferidos para a formulação e mais adequados pa-
 ra a administração.

Como usado aqui o termo “substancialmente puro”, quando usado com referência a
 um sal de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il} piridazin-
 20 3(2H)-ona, refere-se a um sal que é mais do que cerca de 90% puro. A forma cristalina de 2-
 {4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona
 não contém mais do que cerca de 10% de qualquer outro composto e, em particular, não
 contém mais do que cerca de 10% de qualquer outra forma de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-
 metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, tais como formas
 25 amorfas, solvatadas, formas não solvatadas, formas dessolvatadas, e o enantiômero.

Mais preferivelmente, um sal “substancialmente puro” refere-se a um sal que é mais
 do que cerca de 95% puro, em que a forma cristalina de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-
 metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il} piridazin-3(2H)-ona não contém mais do
 que cerca de 5% de qualquer outro composto e, em particular, não contém mais do que cer-
 30 ca de 5% de qualquer outra forma de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-
 1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, tais como formas amorfas, solvatadas, formas não
 solvatadas, formas dessolvatadas, e o enantiômero.

Ainda mais preferivelmente, um sal “substancialmente puro” refere-se a um sal que
 é mais do que cerca de 97% puro, em que a forma cristalina de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-
 35 metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2 H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona não contém mais
 do que cerca de 3% de qualquer outro composto e, em particular, não contém mais do que
 cerca de 3% de qualquer outra forma de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-

1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, tais como formas amorfas, solvata-das, formas não solvatadas, formas dessolvatadas, e o enantiômero.

Composições compreendendo sais e polimorfos de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona também são con-
 sidera-das. Uma composição farmacêutica adequada compreende um sal ou polimorfo de 2-
 {4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona subs-
 tancialmente puro formulado junto com um ou mais carre-gadores farmaceuticamente acei-
 táveis não tóxicos como previamente descrito para as composições. Tais composições
 compreendendo sais e polimorfos de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-
 1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona são administradas e podem ser usadas nos mé-
 todos da invenção como previamente descrito para os compostos da invenção, exceto subs-
 tituindo-se um sal ou polimorfo desejado no lugar de um composto, que seria entendido
 prontamente por uma pessoa com habilidade na técnica.

A análise da difração de pó de raio x (PXRD) de amostras foi conduzida da seguinte
 maneira. Amostras para a análise da difração de raio x foram preparadas difundindo-se a
 amostra em uma camada fina no fixador de amostra e suavemente alisando-se a amostra
 com uma lâmina de micros-cópio. Por exemplo, a amostra pode ter sido moída a um pó fino
 com almofariz e pilão, ou com lâminas de microscópio de vidro para limitar quantidade de
 amostras. Amostras foram conduzidas em uma de três configurações: fixador de massa cir-
 cular, uma placa de fundo de zero quartzo, ou base de estágio quente (montagem similar a
 uma placa de fundo vazio).

Padrões de difração foram coletados usando um difratômetro Inel G3000 equipado
 com um monocromador de germânio de feixe incidente para fornecer radiação Cu-K_{α1}. O
 gerador de raio X foi operado em uma voltagem de 40 kV e uma corrente de 30 mA. O Inel
 G3000 é equipado com um detector sensível à posição que monitora todos os dados de di-
 fração simultaneamente. O detector foi calibrado coletando-se o feixe direto atenuado duran-
 te sete segundos em intervalos de 1 grau através de uma faixa dois teta de 90 graus. A cali-
 bração foi controlada em relação a um padrão de referência de posição linear de silício
 (NIST 640c). Amostras foram colocadas em um fixador de amostra de alumínio e niveladas
 com uma lâmina de vidro.

Alternativamente, a difração de pó de raio X pode ser realizada usando um difratô-
 metro Rigaku Miniflex (30 kV e 15 mA; fonte de raio X: Cu; Variação: 2,00 a 40,00° Dois Te-
 ta; Taxa de Varredura: 1 a 5 graus/minuto) ou um difratômetro Scintag X1 ou X2 (tubo de
 raio X com foco normal de 2 kW com um nitrogênio líquido ou detector do estado sólido de
 germânio esfriado Peltier; 45 kV e 40 mA; fonte de raio X: Cu; Variação: 2,00 a 40,00° Dois
 Teta; Taxa de Varredura: 1 a 5 graus/minuto).

Posições de pico do padrão de difração de pó de raio x características são relata-

das em termos de posições angulares (dois teta) com uma variabilidade permitida de $\pm 0,2^\circ$. A variabilidade de $\pm 0,1^\circ$ é intencionada a ser usada quando comparando dois padrões de difração de pó de raio x. Na prática, se um pico do padrão de difração de um padrão é designado uma faixa de posições angulares (dois teta) que é a posição do pico medido de $\pm 0,2^\circ$ e um pico do padrão de difração de um outro padrão é designado uma faixa de posições angulares (dois teta) que é a posição do pico medido de $\pm 0,2^\circ$ e se essas faixas de posição do pico se envolvem, então os dois picos são considerados ter a mesma posição angular (dois teta). Por exemplo, se um pico do padrão de difração de um padrão é determinado ter uma posição de pico de $5,20^\circ$ para propósitos de comparação, a variabilidade permitida possibilita que o pico seja designado em uma posição na faixa de $5,00^\circ$ a $5,40^\circ$. Se um pico de comparação do outro padrão de difração for determinado ter uma posição de pico de $5,35^\circ$ e a variabilidade permitida possibilitar que o pico seja designado em uma posição na faixa de $5,15^\circ$ a $5,55^\circ$, então os dois picos sendo comparados são considerados ter a mesma posição angular (dois teta) porque existe sobreposição entre as duas faixas das posições do pico.

Análise de difração por cristal de raio x única de amostras foi conduzida da seguinte maneira. Amostras para análise de difração de raio x foram preparadas fixando-se os cristais únicos selecionados a pinos de vidro com adesivo epóxi. Dados da difração de raio x foram coletados usando um sistema Bruker SMART com um detector de área APEX (50 kv e 40 mA; fonte de raio X: Mo). Dados foram coletados a -90°C .

Uso de Composto Marcado Radioativamente

Compostos e composições da invenção também são úteis como recursos diagnósticos. A capacidade de PET (tomografia que emite pósitron) e sPECT para sondar o grau da ocupação do receptor em seres humanos e animais por ligantes endógenos (tais como histamina para o receptor de histamina H_3) ou medicamentos (tais com um medicamento clinicamente usado que afeta níveis de histamina no cérebro) é amplamente reconhecida. Isto constitui o uso de PET como um biomarcador para avaliar a eficácia de intervenções farmacológicas com medicamentos. O tópico e uso de ligantes que emitem pósitron para estes propósitos foi geralmente revisto, por exemplo em "PET ligands for assessing receptor occupancy *in vivo*" Burns, *et al.* Annual Reports in Medicinal Chemistry (2001), 36, 267-276; "Ligand-receptor interactions as studied by PET: implications for drug development" por Jarmo Hietala, Annals of Medicine (Helsinki) (1999), 31(6), 438-443; "Pósitron emission tomography neuroreceptor imaging as a tool in drug discovery, research and development" Burns, *et al.* Current Opinion in Chemical Biology (1999), 3(4), 388-394. Os compostos da invenção, sintetizados com ^{11}C , ^{18}F , ou outros isótopos que emitem pósitron são recursos de ligantes adequados para PET; vários reagentes que emitem pósitron foram sintetizados, estão disponíveis, e são conhecidos àqueles habilitados na técnica. Compostos especialmente ade-

quados da invenção para este uso são aqueles em que um grupo $^{11}\text{CH}_3$ pode ser incorporado por reação com $^{11}\text{CH}_3\text{I}$. Também, compostos especialmente adequados do uso são aqueles em que um grupo ^{18}F pode ser incorporado no composto por reação com ânion ^{18}F -fluoreto. A incorporação de $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ pode ser realizada de acordo com um método conhecido

5 àqueles habilitados na técnica. De acordo com um método, compostos da fórmula (1), em que R^1 é hidrogênio podem ser tratados com base e $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ para preparar ligantes para o uso em estudos de PET. Para incorporação de ^{18}F em compostos ou composições da invenção, compostos da fórmula (I), em que R^1 é 1-hidroxietila, podem ser tratados com anidrido metanossulfônico ou anidrido trifílico e uma base em um solvente inerte tal como diclorometano, e o composto resultante (um metanossulfonato ou triflato) pode ser tratado com ^{18}F -fluoreto por métodos bem conhecidos às pessoas habilitadas na técnica de química orgânica sintética ou química médica.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA

O Exemplo de Referência seguinte descreve a síntese de compostos usados para a

15 preparação de compostos como descrito nos exemplos. Tais métodos são intencionados apenas para fornecer exemplos de como tais compostos podem ser obtidos e não são intencionados para fornecer uma lista completa de como fornecer o composto desejado.

Exemplo de Referência A

Sal de dibenzoil-D-tartrato de (3aR,6aR)-hexaidropirrol[2,3-c]pirrol-5(1H)-

20 carboxilato de etila

Exemplo A1

Éster metílico do ácido ((R)-1-fenil-etilamino)-acético

Um reator foi carregado com 10 g de R-metilben-zilamina, 100 mL de EtOAc, e 9,19 g de Et_3N . Bromoacetato de metila (15,15 g) foi adicionado e a mistura foi aquecida de 50 a

25 60°C durante 10 horas com agitação. A mistura depois foi esfriada até a temperatura ambiente, depois lavada com 50 mL de água seguido por 50 mL de 15% de solução de NaCl, para fornecer 100 g de uma solução de acetato de etila que continha 15 gramas de éster metílico do ácido (1-fenil-etilamino)-acético (96% de rendimento).

Exemplo A2

Ácido (1-(R)-fenil-etilamino)-acético

Uma solução de éster metílico do ácido (1-(R)-fenil-etilamino)-acético (21,7 g de uma solução em EtOAc) foi concentrada, e o resíduo foi absorvido em 24 mL de água e aquecido em refluxo durante 13 horas. Em conclusão, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e 30 mL de isopropanol foi adicionado. O precipitado resultante foi filtrado e enxa-

35 guado com 10 mL de isopropanol, depois seco sob pressão reduzida para fornecer 2,4 g do composto do título.

Exemplo A3

1-((R)-1-Feniletil)hexaidropirrol[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato de etila

Uma solução de ácido (1-(R)-fenil-etilamino)-acético (25,6 g) em 384 mL de tolueno foi aquecida a 90°C. Para isto 170 g (1,1 equivalentes) de uma solução de 15,84% em peso de éster etílico do ácido alil-(2-oxo-etil)-carbâmico (Pat. U.S. Nº 5.071.999) em tolueno, foram adicionados durante 20 minutos e a mistura foi agitada a 90°C durante 14 horas, depois a 95°C durante 12 horas. Depois de esfriar, o produto foi extraído com 2 x 115 g de 20% de solução de ácido cítrico. A solução de ácido cítrico foi diluída com 205 mL de acetato de isopropila, e a mistura foi neutralizada com uma solução de 51,2 g de K₂CO₃ em 120 g de água, e completamente agitada. As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída novamente com 102 mL de acetato de isopropila. Os extratos orgânicos foram combinados e destilados sob pressão reduzida para fornecer um óleo que depois foi diluído com 125 mL de metanol para fornecer 140 g (100% de rendimento) do composto do título como uma solução de 30% em peso de metanol.

Exemplo A4

Hexaidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etila

5% de hidróxido de paládio em carbono ativado (13,9 g, 50% p/p em água) foi adicionado a um reator de pressão. O produto do Exemplo A3 (como 506,8 g de uma solução de 25,9% em peso de 1-((R)-1-feniletil) hexaidropirrol[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato de etila (131,3 g) em MeOH) foi adicionado, seguido por um enxágüe de metanol (37 g). A mistura foi aquecida a 50°C sob uma atmosfera de hidrogênio (40 psi) durante 4 horas. A mistura foi filtrada através de Hyflo® Filter Aid e enxaguada com 200 mL de MeOH para fornecer uma solução contendo 78,9 g do composto do título.

Exemplo A5

Sal de dibenzoil-D-tartrato de (3aR,6aR)-hexaidropirrol[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato de etila

Uma solução de 150 g de hexaidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etila (~11,2% em peso de MeOH) foi aquecida a 60°C. Para isto foi adicionada uma solução de monoidrato de ácido D-ibenzoiltartárico (231,5 g) dissolvido em MeOH (enxágüe de 591 mL + 95 mL), e a mistura foi agitada a 60 ± 5°C por 2 horas durante o tempo que a cristalização ocorreu. A pasta fluida foi esfriada a 18°C durante 6 horas, e o produto foi coletado por filtração e enxaguado com MeOH (2 x 330 mL). O produto foi seco de 40 a 45°C para fornecer 198 g do composto do título. Análise de HPLC quiral do Cbz-derivado do produto indicou que o produto foi obtido com 99% de ee.

EXEMPLOS

Os compostos e processos da invenção serão melhor entendidos por referência aos exemplos seguintes, que são intencionados como uma ilustração e não uma limitação no escopo da invenção.

A menos que de outro modo descrito, as reações foram realizadas sob condições ambiente (variando de 17 a 27°C), sob nitrogênio. A menos que de outro modo descrito, cromatografia em coluna significa cromatografia cintilante realizada usando gel de sílica, uma técnica bem conhecida àqueles de habilidade comum na técnica de síntese orgânica.

5 Exemplo 1

(3aR,6aR)-4'-(5-Etil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-carbonitrila

Exemplo 1A

Éster 1-terc-butilíco do éster 5-benzílico do ácido (3aR,6aR)-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1,5-dicarboxílico

10 Éster terc-butilíco do ácido (3aR,6aR)-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (3,0 g, 12,5 mmoles) e N-(benziloxicarbonilóxi)-succinimida (3,42 g, 13,7 mmoles) foram misturados em 15 ml de diclorometano. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite e depois concentrada sob vácuo para fornecer o produto bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia cintilante (20% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,29-7,43 (m, 5 H) 5,13 (s, 2 H) 4,15-4,33 (m, 1H) 3,39-3,74 (m, 5 H) 3,20-3,37 (m, 1H) 2,84-2,96 (m, 1H) 1,92-2,03 (m, 1H) 1,66-1,82 (m, 1H) 1,46 (s, 9 H). MS: (M+H)⁺ = 347.

 O material de partida éster terc-butilíco do ácido (3aR,6aR)-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (CAS # 370880-09-4) pode ser preparado como descrito na literatura, por exemplo o método de Schenke, *et al.*, "Preparation of 2,7-Diazabicyclo[3.3.0]octanes" Patente U.S. 5.071.999 (1991) que fornece um racemato que pode ser resolvido por cromatografia em uma coluna quiral ou por cristalização fracionada de sais diastereoméricos, ou como descrito em Basha, *et al.* "Substituted diazabicycloalkane derivatives", US 2005101602 (2005).

25 Exemplo 1B

Éster benzílico do ácido (3aR,6aR)-hexaidro-pirrolo[3,4-b]-pirrol-5-carboxílico

 O produto do Exemplo 1A (éster 1-terc-butilíco do éster 5-benzílico do ácido (3aR,6aR)-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1,5-dicarboxílico) (4,5 g, 12,5 mmoles), foi agitado com uma mistura de diclorometano e ácido trifluoro-acético (15 ml/15 ml) durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi basificado com bicarbonato de sódio saturado, depois extraído com diclorometano (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0,6% de hidróxido de amônio e 6% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,28-7,40 (m, 5 H) 5,12 (s, 2 H) 3,74-3,87 (m, 1H) 3,53-3,71 (m, 2 H) 3,36-3,48 (m, 1H) 3,18-3,32 (m, 1H) 3,01-3,13 (m, 1H) 2,88-3,01 (m, 1H) 2,70-2,83 (m, 1H) 1,87-2,03 (m, 1H) 1,58-1,76 (m, 1H). MS: (M+H)⁺ = 247.

Exemplo 1CÉster 4'-ciano-bifenil-4-ílico do ácido trifluoro-metanossulfônico

4-Ciano-4'-hidroxibifenila comercialmente disponível foi dissolvido em diclorometano. Trietilamina (2,5 equiv.) foi adicionada e a mistura foi agitada na temperatura ambiente. Anidrido trifílico (1,3 equiv) foi adicionado lentamente, e a solução resultante foi agitada durante 2 horas. A mistura foi diluída com bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o composto do título. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,76 (d, J = 8,82 Hz, 2H)

7,66 (d, J = 8,82 Hz, 4H) 7,40 (d, J = 8,82 Hz, 2H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 328$.

Exemplo 1DÉster benzílico do ácido (3aR,6aR)-1-(4'-ciano-bifenil-4-il)-hexaidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-carboxílico

O produto do Exemplo 1B (éster 4'-ciano-bifenil-4-ílico do ácido trifluoro-metanossulfônico) (135 mg, 0,55 mmole), o produto do Exemplo 1C (198 mg, 0,61 mmole), acetato de paládio (2,7 mg, 0,012 mmole), racêmico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (BINAP, 20 mg, 0,033 mmole) e terc-butóxido de sódio (80 mg, 0,83 mmole) foram misturados em 1,5 ml de tolueno e aquecidos a 80°C sob N_2 durante 16 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano (3x). Os orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio e concentrados para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia (5% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título. MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 424$.

Exemplo 1E(3aR,6aR)-4'-(Hexaidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-carbonitrila

O produto do Exemplo 1D (éster benzílico do ácido (3aR,6aR)-1-(4'-ciano-bifenil-4-il)-hexaidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-carboxílico) (750 mg, 1,77 mmole) foi submetido ao refluxo em 10 ml de ácido trifluoroacético durante 2,5 horas. A solução foi concentrada e triturada com diclorometano. O resíduo foi novamente dissolvido em diclorometano e agitado com pó de bicarbonato de sódio. A solução foi carregada em uma coluna em gel de sílica e purificada por cromatografia (0,6% de hidróxido de amônio e 6% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título (330 mg, 64%). ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,64 (d, J = 2,71 Hz, 4H), 7,51 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,07-4,17 (m, 1H), 3,50-3,65 (m, 1H), 3,24-3,36 (m, 1H), 2,86-3,10 (m, 5H), 2,15-2,29 (m, 1H), 1,74-1,93 (m, 1H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 290$.

Exemplo 1F(3aR,6aR)-4'-(5-Etil-hexaidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-carbonitrila

O produto do Exemplo 1E (22 mg, 0,076 mmole) foi dissolvido em 2,5 ml de THF

anidro sob nitrogênio. Hidreto de sódio (95%, 4 mg, 0,167 mmole) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. Iodoetano (18 μ l, 0,225 mmole) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi diluída com água e extraída com diclorometano (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (eluindo com uma mistura de 0,2% de hidróxido de amônio e 2% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título (11 mg, 46%). ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,64 (d, J = 1,36 Hz, 4H), 7,50 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,14-4,23 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 1H), 3,27-3,39 (m, 1H), 2,92-3,04 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,38-2,67 (m, 5H), 2,11-2,25 (m, 1H), 1,89-2,03 (m, 1H), 1,08 (t, J = 7,12 Hz, 3H); EM (M+H) $^+$ = 318.

Exemplo 2

4'-[(3aR,6aR)-5-isopropilexaidropirrolol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila

A uma solução do produto do Exemplo 1E (26 mg, 0,09 mmole) em metanol (2 ml) foi adicionada acetona (132 μ l, 1,8 mmole), e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 1,5 hora. Cianoboroidreto de sódio (28 mg, 0,44 mmole) foi adicionado e a mistura agitada durante a noite. A mistura foi diluída com 2 ml de NaOH 1N e extraída com diclorometano (com 5% de metanol) (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluindo com uma mistura de 0,35% de hidróxido de amônio e 3,5% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,63 (d, J = 3,74 Hz, 4H), 7,50 (d, J = 9,05 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 4,16-4,22 (m, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 2H), 2,74 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 2,46-2,52 (m, 2H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 1,06 (dd, J = 6,24, 1,87 Hz, 6H); EM (M+H) $^+$ = 332. Os compostos e Exemplos seguintes foram feitos de acordo com os procedimentos descritos acima com a exceção que reagentes diferentes foram substituídos para obter os compostos do título.

Tabela 1: Exemplos 3 a 6

Exemplo	Material de partida	Procedimento de reação	Composto resultante	RMN e EM
Exemplo 3	Produto do Exemplo 1E e iodo-propano	Exemplo 1F	4'-[(3aR,6aR)-5-propilexa-idropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,64 (d, J = 1,70 Hz, 4H), 7,50 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,12-4,22 (m, 1H), 3,46-3,57 (m, 1H), 3,27-3,39 (m, 1H), 2,88—3,02 (m, 1H), 2,61-2,74 (m, 2H), 2,49-2,58 (m, 2H), 2,26-2,42 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 1H), 1,86-2,04 (m, 1H), 1,40-1,54 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,29Hz, 3H); EM (M+H) ⁺ = 332
Exemplo 4	Produto do Exemplo 1E e n-butil-aldeído	Exemplo 2	4'-[(3aR,6aR)-5-butilexai-dropirrolo[3,4-b]pirrol-1 (2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,64 (d, J = 2,03 Hz, 4H), 7,50 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,13-4,25 (m, 1H), 3,46-3,59 (m, 1H), 3,27-3,40 (m, 1H), 2,87-3,04 (m, 1H), 2,49-2,77 (m, 4H), 2,29-2,46 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 1H), 1,86-2,03 (m, 1H), 1,23-1,49 (m, J = 44,07 Hz, 4H), 0,89 (t, J = 7,12 Hz, 3H); EM (M+H) ⁺ = 346
Exemplo 5	Produto do Exemplo 1E e isobutil-aldeído	Exemplo 2	4'-((3aR,6aR)-5-Isobutil-hexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,64 (d, J = 1,36 Hz, 4H), 7,50 (d, J = 8,82

			1-il)-bifenil-4-carbonitrila	Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,13-4,25 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 3,29-3,41 (m, 1H), 2,86-2,99 (m, 1H), 2,44-2,70 (m, 4H), 2,06-2,19 (m, 2H), 1,86-2,02 (m, 2H), 1,61-1,77 (m, 1H), 0,82-0,98 (m, 6H); EM (M+H) ⁺ = 346
Exemplo 6	Produto do Exemplo 1E e ciclo-propa-nocarboxi-aldeído	Exemplo 2	4'-[(3aR,6aR)-5-(ciclopropilmetil)hexa-idropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,64 (d, J = 2,76 Hz, 4H), 7,50 (d, J = 8,90 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,18-4,26 (m, 1H), 3,51-3,59 (m, 1H), 3,31-3,41 (m, 1H), 2,87-3,09 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,56-2,70 (m, 2H), 2,25-2,43 (m, 2H), 2,12-2,23 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 1H), 0,85-0,98 (m, 1H), 0,12 (d, J = 4,30 Hz, 2H), 0,50 (d, J = 7,98 Hz, 2H); EM (M+H) ⁺ = 344

Exemplo 74'[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilaExemplo 7AÉster terc-butílico do ácido (3aR,6aR)-5-metil-hexaidro-pirrol-1-5 carboxílico

A uma solução de éster terc-butílico do ácido (3aR,6aR)-hexaidro-pirrol-1-carboxílico (18,31 g, 0,86 mol) em metanol (450 ml) foi adicionado paraformaldeído (52 g, 1,72 mol) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 1 hora. Cianoboroidreto de sódio depois foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 10 horas, diluída com NaOH 1N (450 ml), extraída com diclorometano (5 x 200

ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas para fornecer o composto do título. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,18 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,44-2,60 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,89-2,06 (m, 1H), 1,65-1,81 (m, 1H), 1,42-1,49 (m, 9H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 226$.

- 5 Éster terc-butilico do ácido (3aR,6aR)-hexaidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (CAS # 370880-09-4) pode ser preparado como descrito em Schenke, T., *et al*, "Preparation of 2,7-Diazabicyclo[3.3.0]octanes", Patente U.S. 5.071.999 (1991) que fornece um racemato que pode ser resolvido por cromatografia em uma coluna quiral ou por cristalização fracionada de sais diastereoméricos, ou como descrito em Basha, *et al*. "Substituted diazabicyclo-
- 10 alkane derivatives", US 2005101602 (2005).

Exemplo 7B

(3aR,6aR)-5-Metil-hexaidro-pirrol[3,4-b]pirrol

- A uma solução do produto do Exemplo 7A (20,8 g, 0,86 mol) em metanol (450 ml) foi adicionado HCl 3N aquoso (300 ml). A mistura foi agitada na temperatura ambiente du-
- 15 rante a noite, depois concentrada à secura a 30°C sob vácuo. O resíduo foi tratado com NaOH 1N aquoso para obter um pH de 9 a 10. A mistura foi concentrada à secura. O material bruto foi purificado por cromatografia (eluindo com uma mistura de 10% de metanol e 1% de hidróxido de amônio em diclorometano) para fornecer o composto do título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 4,12-4,17 (m, 1H), 3,31-3,43 (m, 1H), 3,19-3,30 (m, 1H), 3,12 (d, J =
- 20 11,53 Hz, 1H), 2,88-3,01 (m, 1H), 2,69 (dd, J = 9,49, 2,37 Hz, 1H), 2,40-2,52 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,12-2,28 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H). EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 127$.

Exemplo 7C

(3aR,6aR)-1-(4-Bromo-fenil)-5-metil-octaidro-pirrol[3,4-b]pirrol

- O produto do Exemplo 7B (2,30 g, 18,2 mmoles), 1,4-dibromobenzeno (5,16 g, 20,9
- 25 mmoles), tris(dibenzilide-noacetona)dipaládio (340 mg, 0,36 mmole), racêmico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (460 mg, 0,73 mmole) e terc-butóxido de sódio (2,63 g, 27,3 mmoles) foram dissolvidos em 20 ml de tolueno e aquecidos a 70°C sob N_2 durante 16 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano (5x). Os orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e
- 30 concentrados e purificados por cromatografia (eluindo com uma mistura de 5% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,25-7,30 (m, 2H), 6,41-6,46 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,47 (ddd, J = 9,1, 7,7, 5,9 Hz, 1H), 3,19 (dt, J = 8,9, 7,3 Hz, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 2,55-2,60 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13-2,22 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H). EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 281/283$.

- 35 Exemplo 7D

(3aR,6aR)-4'-(5-Metil-hexaidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-carbonitrila

O produto do Exemplo 7C (30,0 mg, 0,11 mmole), ácido 4-cianofenilborônico (18,8

mg, 0,13 mmole), acetato de paládio(II) (1,2 mg, 0,005 mmole), 2-(dicicloexilfosfino) bifenila (3,8 mg, 0,01 mmole) e fosfato de potássio (K_3PO_4) (75 mg, 0,35 mmole) foram dissolvidos em 1 ml de tolueno, 0,5 ml de isopropanol e 0,5 ml de água. A mistura foi agitada a 60°C sob N_2 durante 5 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano (5x). Os orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados e purificados por cromatografia (eluindo com uma mistura de 5% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título (23,1 mg, 71,3%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60-7,68 (m, 4H), 7,47-7,53 (m, 2H), 6,61-6,68 (m, 2H), 4,14-4,22 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,28-3,35 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,71-2,75 (m, 1H), 2,48-2,61 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,96 (d, $J = 7,12$ Hz, 1H). EM: $(M+H)^+ = 281/283$.

Os compostos e Exemplos seguintes foram feitos de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 7C, com a exceção de que reagentes diferentes foram substituídos para obter os compostos do título.

Tabela 2: Exemplo 8 a 38.

Exemplo	Material de partida	Composto resultante	RMN e EM
Exemplo 8	Produto do Exemplo 7C e ácido 4-metoxifenilborônico	(3aR,6aR)-1-(4'-metóxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctaidro-pirrol[3,4-b]pirrol	1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,47 (d, $J = 9,15$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 9,15$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,81$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 8,81$ Hz, 2H), 4,11-4,19 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,22-3,33 (m, 1H), 2,91-3,03 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,11-2,26 (m, 1H), 1,89-2,01 (m, 1H); EM $(M+H)^+ = 309$
Exemplo 9	Produto do Exemplo 7C e ácido 4-(ciano-metil-fenil)borônico	{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}acetonitrila	1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,55 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 8,81$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 8,82$ Hz, 2H), 4,12-4,23 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,49-3,63 (m, 1H), 3,24-3,36 (m, 1H), 2,90-3,08 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,51-2,64 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,10-2,25 (m, 1H), 1,89-2,02 (m, 1H). EM $(M+H)^+ = 318$

Exemplo 10	Produto do Exemplo 7B e 4-(bromofenil) acetofenona	1-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}etanona	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,96-8,00 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 4H), 6,65 (m, 2H), 4,11-4,22 (m, 1H), 3,49-3,62 (m, 1H), 3,26-3,39 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,50-2,62 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13-2,23 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 321
Exemplo 11	Produto do Exemplo 7C e 3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinolina	3-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil} quinolina	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 9,17 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,14, 1,36 Hz, 1H), 7,48-7,71 (m, 4H), 6,71 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 4,17-4,28 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 2,94-3,09 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,53-2,70 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,15-2,29 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 330
Exemplo 12	Produto do Exemplo 7C e ácido 2-metóxi-5-piridinoborônico	(3aR,6aR)-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-5-metiloctaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,33 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,65, 2,54 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,49 Hz, 1H), 6,61-6,68 (m, 2H), 4,10-4,21 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H), 2,55-2,77 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 310
Exemplo 13	Produto do Exemplo 7C e ácido 4-(hidroximetilfenil)borônico	{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}metanol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,55 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,13-4,23 (m, 1H), 3,52-3,61 (m, 2H), 3,24-3,36 (m, 1H), 2,92-3,06 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,49-2,66 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,11-2,26 (m, 1H), 1,88-

			2,03 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 309
Exemplo 14	Produto do Exemplo 7C e éster pinacólico do ácido 2-cianopiridino-5-borônico	5-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil} piridino-2-carbonitrila	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,76 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,92-8,01 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 6,62-6,71 (m, 2H), 4,15-4,26 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,92-3,08 (m, 1H), 2,51-2,79 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,93-2,08 (m, 1H); MS (M+H) ⁺ = 305
Exemplo 15	Produto do Exemplo 7C e 2,6-Dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina	(3aR,6aR)-1-[4-(2,6-dimetil-piridin-3-il)fenil]-5-metiloctaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,40 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 4,09-4,20 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,23-3,34 (m, 1H), 2,90-3,02 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,56-2,64 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,44-2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 1,88-2,01 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 308
Exemplo 16	Produto do Exemplo 7C e ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborônico	(3aR,6aR)-1-(3'-fluoro-4'-metóxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,42 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,20-7,32 (m, 2H), 6,98-7,04 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,26-4,38 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,78-3,90 (m, 1H), 3,53-3,64 (m, 1H), 3,32-3,45 (m, 1H), 3,07-3,24 (m, 1H), 2,68-3,03 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,13-2,30 (m, 1H), 1,91-2,10 (m, 1H). EM (M+H) ⁺ = 327
Exemplo 17	Produto do Exemplo 7C e 2-Metil-5-(4,4,5, 5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzotiazol	2-metil-5-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}-1,3-benzotiazol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,11 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, 3H), 6,68 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 4,12-4,22 (m, 1H), 3,50-3,63 (m, 1H), 3,24-3,37 (m, 1H), 2,91-3,06 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,69-

			2,79 (m, 1H), 2,47-2,66 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,10-2,25 (m, 1H), 1,87-2,03 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 350
Exemplo 18	Produto do Exemplo 7B e 1-(4-bromofenil)imidazol	(3aR,6aR)-1-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,72 (s, 1H), 7,21 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H), (d, J = 8,81 Hz, 2H), 4,09-4,17 (m, 1H), 3,48-3,59 (m, 1H), 3,21-3,32 (m, 1H), 2,92-3,03 (m, 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,46-2,62 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13-2,26 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 269
Exemplo 19	Produto do Exemplo 7C e ácido 4-(toxifenil)borônico	(3aR,6aR)-1-(4'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,44 (dd, J = 8,82, 5,43 Hz, 4H), 6,93 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,20-4,33 (m, 1H), 4,06 (q, J = 7,12 Hz, 2H), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,27-3,40 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 1H), 2,57-2,93 (m, 4H), 2,47 (m, 1H), 2,12-2,26 (m, 1H), 1,91-2,04 (m, 1H), 1,43 (t, J = 6,95 Hz, 3H); EM (M+H) ⁺ = 32
Exemplo 20	Produto do Exemplo 7C e ácido 4-(metiltio)fenilborônico	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,48 (d, J = 3,39 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 3,39 Hz, 2H), 7,27-7,34 (m, 2H), 6,62 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 4,19-4,32 (m, 1H), 3,52-3,66 (m, 1H), 3,28-3,41 (m, 1H), 3,02-3,17 (m, 1H), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,59-2,71 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,14-2,28 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 1H), 1,68 (s, 3H); EM (M+H) ⁺ = 325
Exemplo 21	Produto do Exemplo 7C e ácido piridino-4-borônico	(3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-4-ilfenil)octaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,54-7,59 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 4H), 6,54-6,60 (m, 2H), 4,11-4,25 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 3,16-3,36 (m, 1H), 2,91-3,04 (m, 1H), 2,64 (m, 4H), 2,35

			(s, 3H), 2,08-2,26 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 280
Exemplo 22	Produto do Exemplo 7C e ácido 3-cianofenil-borônico	4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-3-carbonitrila	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,73-7,84 (m, 2H), 7,39-7,54 (m, 45H), 6,62-6,69 (m, 2H), 4,13-4,23 (m, 1H), 3,48-3,64 (m, 1H), 3,25-3,41 (m, 1H), 2,91-3,04 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,50-2,68 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,11-2,25 (m, 1H), 1,91-2,02 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 304
Exemplo 23	Produto do Exemplo 7C e ácido 3,4-metilenodioxiben-zenoborônico	(3aR,6aR)-1-[4-(1,3-benzodio-xol-5-il)fenil]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,39 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 7,00 (dd, J = 10,34, 2,20 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,12-4,25 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,23-3,36 (m, 1H), 2,92-3,09 (m, 1H), 2,52-2,82 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,10-2,26 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 323
Exemplo 24	Produto do Exemplo 7C e ácido piridino-3-borônico	(3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-3-ilfenil)octaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,43-7,50 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 6,61-6,74 (m, 2H), 6,52-6,62 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 1H), 3,45-3,56 (m, 1H), 3,15-3,28 (m, 1H), 2,87-3,02 (m, 1H), 2,47-2,70 (m, 4H), 2,30-2,34 (s, 3H), 2,09-2,20 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 280
Exemplo 25	Produto do Exemplo 7C e ácido 2,5-difluoropiridino-3-borônico	(3aR,6aR)-1-[4-(2,6-difluoro-piridin-3-il)fenil]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,91 (dd, J = 17,63, 7,80 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,98, 1,86 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 7,80, 3,39 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,12-4,20 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 1H), 2,91-3,03 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,47-2,64 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12-2,24 (m,

			¹ H), 1,89-2,01 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 316
Exemplo 26	Produto do Exemplo 7C e ácido 3-acetilbenzeno-borônico	1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-3-il}etanona	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,13 (t, J = 1,86 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 8,14 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 4,28-4,42 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,34-3,49 (m, 1H), 3,12-3,27 (m, 1H), 2,69-2,98 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,15-2,30 (m, 1H), 1,94-2,11 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 321
Exemplo 27	Produto do Exemplo 7C e ácido 4-(etiltio)benzenoborônico	(3aR,6aR)-1-[4'-(etiltio)-1,1'-bifenil-4-il]-5-Metiloctaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,47 (d, J = 8,14 Hz, 4H), 7,36 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 4,18-4,32 (m, 1H), 3,51-3,65 (m, 1H), 3,28-3,41 (m, 1H), 3,03-3,16 (m, 1H), 2,96 (q, J = 7,46 Hz, 2H), 2,57 -2,88 (m, J = 38,31 Hz, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,13-2,26 (m, 1H), 1,91-2,08 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,29 Hz, 3H); EM (M+H) ⁺ = 339
Exemplo 28	Produto do Exemplo 7C e ácido 4-(tri-fluorometil)fenilborônico	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,63 (s, 4H), 7,50 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,19-4,32 (m, 1H), 3,51-3,65 (m, 1H), 3,29-3,42 (m, 1H), 3,00-3,17 (m, 1H), 2,58-2,92 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,12-2,29 (m, 1H), 1,92-2,07 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 347
Exemplo 29	Produto do Exemplo 7C e ácido 4-vinilfenil-borônico	(3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-bifenil-4-il)octaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,47-7,55 (m, 4H), 7,45 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,74 (dd, J = 17,63, 10,85 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 17,63 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 10,85 Hz, 1H), 4,21-4,32 (m, 1H), 3,52-3,64 (m, 1H), 3,29-3,42 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 1H),

			2,61-2,88 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,12-2,27 (m, 1H), 1,92-2,04 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 305
Exemplo 30	Produto do Exemplo 7C e ácido 4-metil-3-nitro-fenilborônico	(3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-metil-3'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)octaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,14 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 7,80, 2,03 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,21-4,32 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 1H), 3,30-3,43 (m, 1H), 3,00-3,16 (m, 1H), 2,68-2,94 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,15-2,28 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 338
Exemplo 31	Produto do Exemplo 7C e ácido 2,4-(dimetóxi) pirimidino-5-borônico	(3aR,6aR)-1-[4-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)fenil]-5-metiloctaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,22 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,11-4,24 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,24-3,35 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,53-2,64 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11-2,25 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 341
Exemplo 32	Produto do Exemplo 7C e ácido 4-fluorofenil-borônico	(3aR,6aR)-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,40-7,50 (m, 4H), 7,02-7,11 (m, 2H), 6,58-6,67 (m, 2H), 4,13-4,26 (m, 1H), 3,50-3,63 (m, 1H), 3,24-3,37 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,56-2,79 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,11-2,25 (m, 1H), 1,91 -2,01 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 297
Exemplo 33	Produto do Exemplo 7C e ácido 1-naftalenoborônico	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(1-naftil)fenil]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,40-7,53 (m, 4H), 7,38 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 4,21-4,30 (m, 1H), 3,55-3,66 (m, 1H), 3,32 -3,42 (m, 1H), 2,99-3,10 (m, 1H),

			2,57-2,93 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,14-2,27 (m, 1H), 1,97 -2,06 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 329
Exemplo 34	Produto do Exemplo 7C e ácido 3-(hidroximetil)fenilborônico	{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrolo-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-3-il}metanol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,55 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 4H), 7,39 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,74 (d, J = 5,76 Hz, 2H), 4,13-4,24 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,23-3,39 (m, 1H), 2,92-3,08 (m, 1H), 2,69 -2,80 (m, 2H), 2,52-2,66 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,12-2,27 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 309
Exemplo 35	Produto do Exemplo 7C e ácido dibenzofuran-2-borônico	(3aR,6aR)-1-(4-dibenzo[b,d] furan-4-ilfenil)-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,98 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,52-7,65 (m, 2H), 7,31-7,50 (m, 4H), 6,69-6,78 (m, 2H), 4,21-4,34 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,33-3,47 (m, 1H), 2,97-3,13 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 2H), 2,54-2,70 (m, 2H), 2,41 (d, J = 1,36 Hz, 3H), 2,14-2,29 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 369
Exemplo 36	Produto do Exemplo 7C e ácido 3-(tri-fluorometil)fenilborônico	(3aR,6aR)-5-Metil-1-(3'-trifluorometilbifenil-4-il)-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,03 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 1,36 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,18-4,28 (m, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 2,97-3,10 (m, 1H), 2,71-2,82 (m, 2H), 2,56-2,69 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,12-2,28 (m, 1H), 1,91-2,05 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 347
Exemplo 37	Produto do Exemplo 7C e ácido 4-fluoro-3-metilfenilborônico	(3aR,6aR)-1-(4'-fluoro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctaidropirrolo[3,4-	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,45 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 1H), 6,59 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,52-4,61 (m, 1H), 4,21-4,36 (m, 1H), 3,87-4,02 (m, 2H), 3,55-3,64

		b]pirrol	(m, 2H), 3,00-3,51 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,61-2,78 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 1H), 1,91-2,02 (m, 1H); EM(M+H) ⁺ = 311
Exemplo 38	Produto do Exemplo 7C e ácido 2-naftalenoborônico	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(2-naftil)fenil]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,97 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,80-7,89 (m, 3H), 7,72 (dd, J = 8,48, 1,70 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,39-7,51 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 4,24-4,34 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,32 -3,43 (m, 1H), 3,04-3,17 (m, 1H), 2,62-2,87 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,14-2,30 (m, 1H), 1,93 -2,07 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 329

Exemplo 39(1E)-1-[4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il]etanona oxima

A uma solução do composto do produto do Exemplo 10 (20,0 mg, 0,062 mmole) em 1 ml de etanol e piridina (50 µl, 0,62 mmole) foi adicionado cloridreto de hidroxilamina (6,5 mg, 0,094 mmole). A mistura foi agitada a 80°C sob N₂ durante 6 horas e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (eluindo com uma mistura de 0,25% de hidróxido de amônio e 2,5% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,44-7,67 (m, 6H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,14-4,26 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,25-3,39 (m, 1H), 2,89-3,04 (m, 2H), 2,67-2,83 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,89-2,05 (m, 1H); EM (M+H)⁺= 336.

Exemplo 401-[4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il]etanol

A uma solução do Exemplo 10 (35,0 mg, 0,11 mmole) em 2 ml de metanol foi adicionado boroidreto de sódio (16,8 mg, 0,44 mmole). A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 24 horas, diluída com água e extraída com diclorometano (5x). Os orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida e purificados por cromatografia (eluindo com uma mistura de 0,25% de hidróxido de amônio e 2,5% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36 - 7,63 (m, 6 H) 6,63 (d, J = 7,46 Hz, 2 H) 4,93 (q, J = 6,44 Hz, 1 H) 4,14 - 4,27 (m, 1 H) 3,49 - 3,67 (m, 1 H) 3,25 - 3,37 (m, 1 H) 2,93 - 3,10 (m, 1 H) 2,54 - 2,81 (m, J = 41,03 Hz, 4 H) 2,39 (s, 3 H) 2,12 - 2,24 (m, 1 H) 1,97 (dd, J = 12,38, 6,27 Hz, 1 H) 1,53 (d, J = 6,44 Hz, 3 H); MS (M+H)⁺ = 323.

Exemplo 41

2-[4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il]piridazin-3(2H)-ona

Exemplo 41A

5 (3aR,6aR)-1-(4'-Bromo-bifenil-4-il)-5-metil-octaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7C, substituindo 4,4'-dibromobifenila para 1,4-dibromobenzeno. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36-7,63 (m, 6H), 6,63 (d, J = 7,46 Hz, 2H), 4,93 (q, J = 6,44 Hz, 1H), 4,14-4,27 (m, 1H), 3,49-3,67 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 1H), 2,93-3,10 (m, 1H), 2,54-2,81 (m, J = 10 41,03 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 12,38, 6,27 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,44 Hz, 3H); EM (M+H)⁺ = 323.

Exemplo 41 B

2-[4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il]piridazin-3(2H)-ona

15 O produto do Exemplo 41A (4,54 g, 12,6 mmoles), 3(2H)-piridazinona (2,41g, 25,2 mmoles), pó de cobre (1,60 g, 25,2 mmoles) e carbonato de potássio (5,21 g, 37,7 mmoles) foram dissolvidos em 63 ml de quinolina e aquecidos a 150°C sob N₂ durante 48 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com hexano (15 ml) e filtrada através de CELITE®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia (eluindo primeiro com éter dietílico, seguido por diclorometano, depois a eluição com uma mistura de 5% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (dd, J = 3,73, 1,70 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 4H), 7,51 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 7,25 (dd, dd, J = 9,40, 4,07 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9,49, 1,70 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 4,19-4,27 (m, 1H), 3,54-3,64 (m, 1H), 3,28-3,38 (m, 1H), 3,00-25 3,11 (m, 1H), 2,56-2,85 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,10-2,29 (m, 1H), 1,89-2,05 (m, J = 6,78 Hz, 1H); EM (M+H)⁺ = 373. O sólido (3aR,6aR)-2-[4'-(5-metil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona obtido mostrou uma faixa de fusão de 204 a 207°C (dec.). A uma solução de (3aR,6aR)-2-[4'-(5-metil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona em metanol foi adicionado ácido D-(-)-tartárico; um sólido formado que foi 30 coletado por filtração e seco para fornecer um sólido de p.f. de 218 a 221°C. De maneira semelhante, uma solução metanólica de (3aR,6aR)-2-[4'-(5-metil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona quando tratada com ácido L-(+)-tartárico, seguido por concentração da solução e adição de éter dietílico, forneceu um sólido de p.f. de 206 a 209°C. Uma solução metanólica de (3aR,6aR)-2-[4'-(5-metil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona quando tratada com ácido fosfórico, seguido por concentração da solução, forneceu um sólido de p.f. de 224 a 229°C. Uma solução metanólica de (3aR,6aR)-2-[4'-(5-metil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona quando tratada com 35

ácido salicílico, seguido por concentração da solução e adição de éter dietílico e hexano, forneceu um sólido de p.f. de 115 a 118°C. Uma solução metanólica de (3aR,6aR)-2-[4'-(5-metil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il) -bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-quando tratada com ácido ascórbico, seguido por concentração da solução e adição de éter dietílico e hexano, forneceu um sólido de p.f. de 163 a 167°C. Uma solução metanólica de (3aR,6aR)-2-[4'-(5-metil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-quando tratada com ácido sulfúrico, seguido por concentração da solução e adição de éter dietílico, forneceu um sólido de p.f. de 232 a 235°C.

Alternativamente, (3aR,6aR)-2-[4'-(5-metil-hexaidro -pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona, o produto do Exemplo 41 B, pode ser preparado de acordo com o seguinte:

Exemplo 41C

(3aR,6aR)-Hexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etila

O produto do Exemplo A5 (205 g) e CH₂Cl₂ (1 L) foram combinados e esfriados a 0°C. 1,54 L de uma solução de 20% de KOH foi esfriado a 0°C depois adicionado lentamente à pasta fluida de sal e a mistura de reação bifásica foi agitada vigorosamente a 0°C. Depois de 2,75 horas, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (1 L). As camadas orgânicas foram combinadas e concentradas sob pressão reduzida, depois seguido com tolueno (1,6 L) para fornecer 386 g de uma solução de 19% em peso do produto (100%).

Exemplo 41D

(3aR,6aR)-1-(4'-bromo-1,1'-bifenil-4-il)hexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etila

A um vaso contendo 4,4'-dibromobifenila (12,48 g, 2,0 equiv.) e carbonato de céσιο (13,04 g, 2,0 eq.) foi adicionado o produto do Exemplo 41C (17,9% em peso, 20,6 g, 1,0 eq.) depois que o vaso foi evacuado e purgado. Uma solução catalisadora foi preparada em um vaso separado misturando-se Xantphos (0,77 g, 0,067 eq.) e acetato de paládio (II) (0,22 g, 0,049 eq.) e desgaseificada depois que 17,3 g de tolueno foram adicionados com agitação.

A solução catalisadora foi adicionada ao vaso contendo 4,4'- dibromobifenila, carbonato de céσιο, e o produto do Exemplo 41C e a mistura foi aquecida a 98°C durante 12 horas. A mistura foi esfriada a 20°C e 80 g de diclorometano foram adicionados. A mistura resultante foi agitada e depois filtrada para remover o catalisador. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para produzir 5,65 g do composto do título.

Exemplo 41E

(3aR,6aR)-1-[4'-(6-oxopiridazin-1(6H)-il)-1,1'-bifenil-4-il]hexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etila

Uma mistura de 1,98 g de iodeto de cobre (I) (10,4 mmoles, 0,10 eq.), 1,66 g de 8-hidroxiquinolina (11,44 mmoles, 0,11 eq.), 4,0 g de carbonato de potássio (28,94 mmoles, 0,29 eq.) em 18,8 g de dimetilformamida (DMF) foi misturada na temperatura ambiente. A mistura foi adicionada a um outro frasco contendo 41,6 g do produto do Exemplo 41D (100,16 mmoles, 1,00 eq.), 23,6 g de carbonato de potássio (170,75 mmoles, 1,70 eq.), e 14,4 g de piridazinona (149,86 mmoles, 1,50 eq.). DMF adicional (226 g) foram usados para transferir a pasta fluida do catalisador. A mistura resultante foi desoxigenada depois aquecida a 140°C durante cerca de 18 horas. Depois de esfriar até a temperatura ambiente a mistura foi diluída com 567 g de THF e 384 g de 10% de solução de cloreto de sódio. A mistura foi filtrada para remover sais em excesso e a fase aquosa foi separada e retro extraída com um adicional de 177 g de THF. As fases orgânicas combinadas depois foram lavadas com 10% de solução de cloreto de sódio (3 x 384 g). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e metanol (253 g) foi adicionado e os teores foram concentrados sob pressão reduzida. Depois de adicionar metanol adicional (158 g) os teores foram esfriados a 0°C, filtrados, e lavados com metanol frio. Os sólidos resultantes foram transferidos para um forno a vácuo para produzir 35,31 g (81,9% de rendimento). Espectroscopia de Massa: 431,5 (m.w. 430,5). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (s, 3H), 1,78-1,88 (m, 1H), 2,10 (ddd, J = 12,49, 6,17, 6,04 Hz, 1H), 3,03 (s, 1H), 3,24-3,35 (m, 5H), 3,53 (ddd, J = 9,23, 6,86, 6,69 Hz, 2H), 3,67 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 4,22 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 9,47, 1,51 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,47, 3,84 Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,64 Hz, 2H), 8,06 (dd, J = 3,84, 1,51 Hz, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14,79 (CH₃), 28,89 (CH₂), 47,71 (CH₂), 60,24 (CH₂), 112,34 (CH), 124,87 (CH), 125,27 (CH), 126,02 (C), 126,89 (CH), 130,05 (CH), 131,69 (CH), 138,78 (C), 139,31 (C), 145,61 (C), 153,53 (C), 158,64 (C).

Exemplo 41F

2-[4'-[(3aR,6aR)-Hexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il]piridazin-3(2H)-ona

Uma mistura do produto do Exemplo 41E (7,50 g, 17,42 mmols) em 33% de HBr em ácido acético (37 mL, 205,57 mmols, 11,8 equivalentes) foi aquecida de 65 a 70°C durante pelo menos 6 horas enquanto monitorada por análise de HPLC para conclusão. Quando a reação é concluída, a mistura é esfriada a não mais do que 45°C e é diluída com metanol (111 mL). A mistura foi esfriada de 20 a 25°C, o produto é coletado por filtração e é lavado com metanol puro (50 mL). A torta úmida é seca no forno a vácuo a não mais do que 55°C para fornecer o composto do título (7,25 g, 94,8%).

Exemplo 41G

2-[4'-(3aR,6aR)-(5-Metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-1,1'-bifenil-4-il]piridazin-3(2H)-ona

A uma solução agitada do produto do Exemplo 41F (13,80 g, 31,41 mmols) em dimetilacetamida (500 mL) foi adicionada uma solução de 37% de formaldeído aquoso (7,2 mL, 94,23 mmols, 3,0 equivalentes) seguido por triacetoxiboridreto de sódio (20,0 g, 94,23 mmols, 3,0 equivalentes). A mistura foi agitada a 25 +/- 5°C durante 30 minutos no tempo em que o material de partida foi consumido, fornecendo uma solução clara. A mistura foi diluída com HCl 1N (94 mL, 94 mmols, 3 equivalentes) e agitada durante uma hora. A mistura foi ajustada ao pH 9,0 +/- 0,5 com NaOH 1N (335 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora depois filtrada. A torta úmida foi lavada com água e seca em um forno a vácuo a cerca de 50°C para fornecer o composto do título (10,40 g, 88,9%).

Exemplo 41H

L-tartrato de 2-[4'-(3aR,6aR)-(5-metilexaidropirrol-1(2H)-il)-1,1'-bifenil-4-il]piridazin-3(2H)-ona

Uma solução de 3,45 g de ácido L-tartárico (1,07 eq.) em 56 g de água foi adicionada a um frasco contendo uma pasta fluida de 8,00 g do produto do Exemplo 41G em etanol anidro (44 g). A mistura foi aquecida sob refluxo e depois de 30 minutos mais sólidos foram dissolvidos. A mistura foi esfriada a 5°C por hora a 60°C, e depois deixada esfriar até a temperatura ambiente durante a noite. Depois de esfriar, a mistura a -15°C e a pasta fluida do produto foram filtradas e secas de 45 a 50°C durante a noite para fornecer o composto do título (10,64 g, 94,8%).

Exemplo 42

(3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-pirimidin-5-il-1,1'-bifenil-4-il)octaidropirrol-1(2H)-il

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7D, substituindo o produto do Exemplo 41A para o produto do Exemplo 7C e substituindo ácido pirimidino-5-borônico para ácido 4-cianofenilborônico. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,19 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 7,62-7,74 (m, 4H), 7,52-7,58 (m, 2H), 6,63-6,70 (m, 2H), 4,20-4,31 (m, 1H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 1H), 2,99-3,14 (m, 1H), 2,60-2,84 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,16-2,26 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H); EM (M+H)⁺ = 357

Os compostos e Exemplos seguintes foram feitos de acordo com os procedimentos esboçados no Exemplo 42, com a exceção que reagentes diferentes foram substituídos para obter os compostos do título.

Tabela 3: Exemplo 43 a 47.

Exemplo	Material de partida	Composto resultante	RMN e MS
Exemplo 43	Produto do Exemplo 41A e	4"-[(3aR,6aR)-5-metilexa-	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,82-7,91 (m, 2H), 7,47-7,68 (m,

	ácido 3-ciano-fenilborônico	idropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1':4',1"-terfenil-3-carbonitrila	8H), 6,61-6,70 (m, 2H), 4,20-4,33 (m, 1H), 3,53-3,66 (m, 1H), 3,28-3,43 (m, 1H), 3,00-3,19 (m, 1H), 2,61-2,91 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,15-2,28 (m, 1H), 2,03 (d, 1H); EM (M+H) ⁺ = 380
Exemplo 44	Produto do Exemplo 41A e ácido 2-fluoropiridino-5-borônico	(3aR,6aR)-1-[4'-(6-fluoro-piridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,43 (dd, J = 18,14, 2,54 Hz, 1H), 7,92-8,04 (m, 1H), 7,33-7,71 (m, 6H), 6,97-7,09 (m, 1H), 6,62-6,68 (m, 2H), 4,18-4,31 (m, 1H), 3,54-3,67 (m, 1H), 3,26-3,41 (m, 1H), 2,96-3,16 (m, 1H), 2,56-2,89 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,12-2,27 (m, 1H), 1,95-2,07 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 374
Exemplo 45	Produto do Exemplo 41A e éster pinacólico do ácido 2,6-dimetilpiridino-5-borônico	(3aR,6aR)-1-[4'-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,28-7,85 (m, 7H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,59-6,68 (m, 2H), 4,15-4,28 (m, 1H), 3,54-3,65 (m, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,95 -3,09 (m, 1H), 2,51-2,59 (4, 3 H), 2,57 (6, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,13-2,23 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 384
Exemplo 46	Produto do Exemplo 41A e ácido cloropiridino-5-borônico	(3aR,6aR)-1-[4'-(6-cloro-piridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,68 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,75 Hz, 1H), 7,33-7,72 (m, 6H), 6,61-6,69 (m, 3H), 4,17-4,34 (m, 1H), 3,54-3,68 (m, 1H), 3,28-3,41 (m, 1H), 2,95-3,17 (m, 1H), 2,54-2,82 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,16-2,27 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 390
Exemplo 47	Produto do Exemplo 41A e	4"-[(3aR,6aR)-5-metilexa-	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 7,72 (s, 4H), 7,59-7,69 (m, 4H),

	ácido 4-cianofenil-borônico	idropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1':4',1"-terfenil-4-carbonitrila	7,54 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 4,20-4,30 (m, 1H), 3,52-3,66 (m, 1H), 3,29-3,43 (m, 1H), 2,97-3,14 (m, 1H), 2,59-2,84 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,12-2,27 (m, 1H), 1,93-2,06 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 380
--	-----------------------------	---	--

Exemplo 48

6-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-il)nicotinonitrila

Exemplo 48A5 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrila

6-Cloronicotinonitrila (500 mg, 3,61 mmoles) e piperazina (930 mg, 10,8 mmoles) foram dissolvidos em 20 ml de acetonitrila e aquecidos a 60°C sob N₂ durante 5 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano (5x). Os orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados, e concentra-

10 dos para fornecer o composto do título.¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,81, 2,37 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 3,57-3,75 (m, 4H), 2,91-3,05 (m, 4H); EM (M+H)⁺ = 189.

Exemplo 48B

15 (3aR,6aR)-6-{4-[4-(5-Metil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-fenil-piperazin-1-il]-nicotinonitrila

O produto do Exemplo 7C (281,2 mg, 1,0 mmole), o produto do Exemplo 48A (226 mg, 1,2 mmole), tris(dibenzil-denoacetona)dipaládio (18,3 mg, 0,02 mmole), racêmico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (25,0 mg, 0,04 mmole) e terc-butóxido de sódio (145 mg, 1,5 mmole) foram dissolvidos em 5 ml de tolueno e aquecidos a 70°C sob N₂ durante 24 horas.

20 A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano (5x). Os orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados, e concentrados sob pressão reduzida e purificados por cromatografia (eluindo com uma mistura de 5% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,43 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,98, 2,20 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,81

25 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 9,15 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 4,01-4,15 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 4H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,08-3,14 (m, 4H), 2,97-3,04 (m, 1H), 2,55-2,75 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,09-2,22 (m, 1H), 1,92 (m, 1H); EM (M+H)⁺ = 389.

Exemplo 49

(3aR,6aR)-1-{4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin-1-il]fenil}-5-metiloctaidropirrolo[3,4-

b]pirrolExemplo 49A(3aR,6aR)-1-{4-[4-(5-Metil-hexaidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-fenil]-piperazin-1-il}-etanona

- 5 O produto do Exemplo 7C (500 mg, 1,78 mmole), 1-acetilpiperazina (274 mg, 2,13 mmoles), tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (32,6 mg, 0,036 mmole), (r)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (44,3 mg, 0,071 mmole), terc-butóxido de sódio (256 mg, 2,67 mmoles) e 5 ml de tolueno foram misturados sob N₂ em um frasco do processo Emrys. O frasco foi selado, depois aquecido no microondas durante 20 minutos a 150°C, usando o
- 10 reator de microondas Emrys Creator. A mistura foi diluída com água e extraída com diclorometano (4x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, concentradas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia em coluna (eluindo com uma mistura de 10% de metanol e 1% de hidróxido de amônio em diclorometano) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm
- 15 6,87-6,91 (m, 2H), 6,53-6,60 (m, 2H), 4,05-4,07 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 4H), 2,56-2,71 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 2,14-2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,87-1,97 (m, 1H); EM (M+H)⁺ = 329.

Exemplo 49B(3aR,6aR)-5-Metil-1-(4-piperazin-1-il-fenil)-octaidro-pirrol[3,4-b]pirrol

- 20 O produto do Exemplo 49A (300 mg, 0,91 mmole) foi dissolvido em 6 ml de ácido clorídrico 2N e 3 ml de metanol e agitado a 60°C durante 3 horas. A mistura foi concentrada à secura sob pressão reduzida, diluída com água e extraída com diclorometano (4x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia em coluna (eluindo com uma mistura
- 25 de 10% de metanol e 1% de hidróxido de amônio em diclorometano) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,84-6,94 (m, 2H), 6,53-6,60 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,11-3,20 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 9H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 9,66, 2,54 Hz, 1H), 2,48-2,59 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,89 (m, 1H); EM (M+H)⁺ = 287.

- 30 Exemplo 49C

(3aR,6aR)-1-{4-[4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-fenil}-5-metil-octaidro-pirrol[3,4-b]pirrol

- O produto do Exemplo 49B (30 mg, 0,105 mmole), 3,6-dicloropiridazina (18,8 mg, 0,126 mmole), e trietilamina (45 ml, 0,036 mmole) foram dissolvidos em 1 ml de acetonitrila
- 35 e aquecidos a 60°C sob N₂ durante 24 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, extinta com água e extraída com diclorometano (5x). Os orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida e purificados por

cromatografia (eluindo com uma mistura de 0,5% de hidróxido de amônio e 5% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,53-6,58 (m, 2H), 4,13-4,21 (m, 1H), 3,72-3,83 (m, 4H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,11-3,19 (m, 4H), 2,99-3,08 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,13-2,23 (m, 1H), 1,89-2,04 (m, 1H); EM (M+H) $^+$ = 399.

Exemplo 50

(3aR,6aR)-5-metil-1-{4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperazin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol

O produto do Exemplo 49B (50 mg, 0,175 mmole), 2-bromotiazol (35 mg, 0,21 mmole), tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (3,2 mg, 0,0035 mmole), racêmico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (4,4 mg, 0,007 mmole) e terc-butóxido de sódio (25,2 mg, 1,5 mmole) foram dissolvidos em 1 ml de tolueno e aquecidos a 80°C sob N_2 durante 24 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano (5x). Os orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados, concentrados sob pressão reduzida e foram purificados por cromatografia (eluindo com uma mistura de 5% de metanol em diclorometano) para fornecer o composto do título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,22 (d, J = 3,73 Hz, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 6,59 (d, J = 3,73 Hz, 1H), 6,50-6,58 (m, 2H), 4,06-4,22 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 4H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 4H), 2,95-3,07 (m, 1H), 2,61-2,71 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,10-2,22 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 1H); EM (M+H) $^+$ = 370.

Os compostos e Exemplos seguintes foram feitos de acordo com os procedimentos esboçados acima com a exceção que reagentes diferentes foram substituídos para obter os compostos do título.

Tabela 4: Exemplos 51 a 66.

Exemplo	Material de partida	Procedimento de reação	Composto resultante	RMN e MS
Exemplo 51	Produto do Exemplo 7C e 1(2-piridinil)piperazina	Exemplo 48B	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]fenil] octaidropirrol[3,4-b]pirrol	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,17-8,25 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 1H), 6,87-7,01 (m, 2H), 6,60-6,73 (m, 2H), 6,49-6,60 (m, 2H), 3,98-4,10 (m, 1H), 3,64-3,76 (m, 4H), 3,44-3,56 (m, 1H), 3,18-3,25 (m, 1H), 3,10-3,19

				(m, 4H), 2,97-3,04 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 4H), 2,32 (s, 1H), 2,09-2,20 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 364
Exemplo 52	Produto do Exemplo 7C e 1(4-nitro-fenil)pipe-razina	Exemplo 48B	(3aR,6aR)-5-metil-1-{4-[4-(4-nitrofenil) piperazin-1-il]fenil}octa-idropirrol[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 8,15 (d, J = 9,49 Hz, 2H), 7,19-7,24 (m, 2H), 6,88 (d, J = 9,49 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 4,12-4,31 (m, 1H), 3,53-3,62 (m, 4H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,24-3,38 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 4H), 2,96-3,09 (m, 1H), 2,58-2,80 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,11-2,22 (m, 1H), 1,93-2,06 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 407
Exemplo 53	Produto do Exemplo 7C e 1(2-ciano-fenil)pipe-razina	Exemplo 48B	2-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}pipe-razin-1-il)benzonitrila	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 7,46-7,61 (m, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,69 (t, J = 7,29 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,46 Hz, 2H), 4,08-4,14 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 4H), 3,22-3,28 (m, 4H), 3,13-3,21 (m, 1H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,64-2,73 (m, 1H), 2,47-2,61 (m, 3H), 2,29-2,33 (m, 3H), 2,09-2,21 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H); EM

				(M+H) ⁺ = 388
Exemplo 54	Produto do Exemplo 49B e cloridreto de 4-cloro-piridina	Exemplo 49C	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-piridin-4-il)piperazin-1-il]fenil]octa-idropirrol[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 8,28 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 6,89-6,96 (m, 2H), 6,73 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,03-4,19 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,47-3,56 (m, 4H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,11-3,21 (m, 4H), 3,01-3,10 (m, 1H), 2,56-2,77 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,12-2,19 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 364
Exemplo 55	Produto do Exemplo 49B e 3-cloro-6-metilpirida-zina	Exemplo 49C	(3aR,6aR)-5-metil-1-{4-[4-(6-metilpirida-zin-3-il)pipe-razin-1-il]fenil]octa-idropirrol[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 7,10 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,49 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 3,99-4,10 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 4H), 3,44-3,56 (m, 1H), 3,11-3,22 (m, 4H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,85-2,89-2,97 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,51-2,62 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,07-2,22 (m, 1H), 1,82-2,00 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 379
Exemplo 56	Produto do Exemplo 49B e 7-iodo-pirazina	Exemplo 49C	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirazin-2-il)piperazin-1-il]	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 8,19 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 8,08 (dd, J

			il)fenil]octa- idropirrolo[3,4- b]pirrol	= 2,71, 1,70 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 4,13-4,29 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 4H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,11- 3,20 (m, 4H), 3,00-3,11 (m, 1H), 2,58-2,83 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,12- 2,22 (m, 1H), 1,92-2,04 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 365
Exemplo 57	Produto do Exemplo 49B e 7-cloro- pirimidina	Exemplo 49C	(3aR,6aR)-5-metil- 1-[4-(4-pirimidin-2- il)piperazin-1- il)fenil]octa- idropirrolo[3,4- b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CD- Cl ₃) δ ppm 8,33 (d, J = 4,75 Hz, 2H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,53-6,58 (m, 2H), 6,50 (t, J = 4,75 Hz, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 4H), 3,47- 3,57 (m, 1H), 3,14-3,27 (m, 1H), 3,06-3,12 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,56-2,78 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,08-2,23 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 365
Exemplo 58	Produto do Exemplo 49B e 4-bromo- benzonitrila	Exemplo 49C	4-(4-{4- [(3aR,6aR)-5- metilexaidro- pirrolo[3,4-b]pirrol- 1(2H)-il]fenil)piper- razin-1- il)benzonitrila	¹ H RMN (300 MHz, CD- Cl ₃) δ ppm 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 4,11-4,25 (m, 1H), 3,52- 3,62 (m, 1H), 3,43-3,51

				(m, 4H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 4H), 3,00-3,05 (m, 1H), 2,56-2,77 (m, 4H), 2,43-2,49 (s, 3H), 2,11-2,22 (m, 1H), 1,91-2,03 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 388
Exemplo 59	Produto do Exemplo 49B e 2-cloro-5-etilpirimídina	Exemplo 50	(3aR,6aR)-1-{4-[4-(5-etilpirimidin-2-il) piperazin-1-il]fenil}-5-metiloctaidropirrol[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 8,20 (s, 2H), 6,91-6,97 (m, 2H), 6,53-6,59 (m, 2H), 4,02-4,17 (m, 1H), 3,89-3,98 (m, 4H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 4H), 2,89-3,03 (m, 1H), 2,55-2,74 (m, 4H), 2,48 (q, J = 7,57 Hz, 2H), 2,34-2,40 (s, 3H), 2,11-2,21 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,63 Hz, 3H); EM (M+H) ⁺ = 393
Exemplo 60	Produto do Exemplo 49B e 5-bromopirimidina	Exemplo 50	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirimidin-5-il)piperazin-1-il]fenil]octaidropirrol[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 8,72 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 6,85-7,00 (m, 2H), 6,50-6,62 (m, 2H), 4,03-4,12 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 4H), 3,15-3,26 (m, 4H), 3,05-3,12 (m, 1H), 2,90-3,02 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,11-2,21 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 365
Exemplo	Produto do	Exemplo 50	(3aR,6aR)-2-{4-[4-	¹ H RMN (300 MHz, CD-

61	Exemplo 49B e 2-cloro-nicotinonitrila		(5-Metil-hexaidro-pirrolo[3,4-b] pirrol-1-il)-fenil]-piperazin-1-il)-nicotinonitrila	Cl_3) δ ppm 8,36 (dd, J = 4,75, 2,03 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,80, 2,03 Hz, 1H), 6,90-6,96 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 7,46, 4,75 Hz, 1H), 6,53-6,59 (m, 2H), 4,09-4,20 (m, 1H), 3,85-3,92 (m, 4H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 4H), 2,99-3,05 (m, 1H), 2,55-2,80 (m, 4H), 2,40-2,45 (s, 3H), 2,09-2,23 (m, 1H), 1,88-2,01 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 389
Exemplo 62	Produto do Exemplo 7B e 4-bromo-difenilmetano	Exemplo 7C	(3aR,6aR)-1-(4-benzilfenil-5-metiloctaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 7,22-7,30 (m, 3H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 6,43-6,56 (m, 2H), 4,17-4,25 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,46-3,57 (m, 1H), 3,22-3,34 (m, 1H), 3,01-3,15 (m, 2H), 2,89-3,00 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,08-2,24 (m, 1H), 1,89-1,99 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 293
Exemplo 63	Produto do Exemplo 7B e éter 4-bromobifenílico	Exemplo 7C	(3aR,6aR)-5-metil-1-(4-fenoxifenil) octaidropirrolo[3,4-b]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 7,25-7,31 (m, 2H), 6,87-7,05 (m, 5H), 6,51-6,61 (m, 2H), 4,03-4,14 (m, 1H), 3,45-3,56 (m, 1H), 3,15-3,26 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H),

				2,69-2,76 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,13-2,22 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 295
Exemplo 64	Produto do Exemplo 7B e benzil-4-bromofenilcetona	Exemplo 7C	1-[4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]fenil]-2-feniletanona	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 7,93 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,20-7,34 (m, 5H), 6,50 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 4,31-4,47 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 1H), 3,09-3,28 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 1H), 3,09-3,28 (m, 1H), 2,44-2,89 (m, 4H), 2,15-2,27 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,94-2,06 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 321
Exemplo 65	Produto do Exemplo 49B e éter 4-bromofenílico	Exemplo 490	(3aR,6aR)-1-[4-(4-bromofenóxi)fenil]-5-metiloctadropirrol-1(2H)-il]pirrol	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 7,32-7,39 (m, 2H), 6,89-6,98 (m, 2H), 6,75-6,84 (m, 2H), 6,50-6,58 (m, 2H), 4,14-4,20 (m, 1H), 3,48-3,61 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 2,99-3,14 (m, 1H), 2,62-2,86 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,13-2,23 (m, 1H), 1,91-2,02 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 373/375
Exemplo 66	Produto do Exemplo 65 e ácido 4-cianofenilborônico	Exemplo 7D	4'-[4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]fenóxi]-1,1'-bifenil-4-	¹ H RMN (300 MHz, CD-Cl ₃) δ ppm 7,61-7,70 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 6,77-6,82

			carbonitrila	(m, 2H), 6,52-6,57 (m, 2H), 4,03-4,12 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 3,15-3,26 (m, 1H), 2,90-3,01 (m, 1H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 3H), 2,32-2,36 (m, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H); EM (M+H) ⁺ = 396
--	--	--	--------------	--

Exemplo 67

4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]fenil}(fenil)metanona

O produto do Exemplo 7B (35 mg, 0,28 mmole), 4-fluorobenzofenona (110 mg, 0,55 mmole) e trietilamina (200 µl, 1,43 mmole) foram dissolvidos em 1 ml de acetonitrila e aquecidos a 80°C sob N₂ durante 3 dias. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano (5x). Os orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados, concentrados sob pressão reduzida e purificados por cromatografia (eluindo com uma mistura de 5% de metanol e 0,5% de hidróxido de amônio em diclorometano) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,93 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,20-7,34 (m, 5H), 6,50 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 4,31-4,47 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 1H), 3,09-3,28 (m, 1H), 2,44-2,89 (m, 4H), 2,15-2,27 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,94-2,06 (m, 1H); EM (M+H)⁺= 307.

Exemplo 68

4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]benzonitrila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7C substituindo 4-bromobenzonitrila para 1,4-dibromobenzeno. ¹H RMN (CDCl₃) δ ppm 7,45 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 4,16-4,28 (m, 1H), 3,47-3,62 (m, 1H), 3,31-3,44 (m, 1H), 2,95-3,13 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 2H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,12-2,27 (m, 1H), 1,93-2,09 (m, 1H); EM (M+H)⁺= 228.

Exemplo 69

1-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]fenil}metanamina

O produto do Exemplo 68 (676 mg, 3,0 mmoles) em 50 mL de 20% de amônia em metanol foi agitado na presença de 6,8 g de Raney-Nickel sob uma atmosfera de hidrogênio a 60 psi na temperatura ambiente durante 4 horas. Catalisador foi removido por filtração através de CELITE® e o concentrado filtrado sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado por cromatografia cintilante (eluindo com uma mistura de 5% de metanol básico em

diclorometano) para fornecer o composto do título. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 7,17 (d, $J = 8,82$ Hz, 2H), 6,55 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H), 4,07-4,16 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,45-3,59 (m, 1H), 3,16-3,28 (m, 1H), 2,88-3,04 (m, 1H), 2,63-2,74 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,08-2,23 (m, 1H), 1,86-2,05 (m, 1H); EM ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 232$.

5 Exemplo 70

3-({4-(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il}benzil)amino)benzonitrila

O produto do Exemplo 69 (40 mg, 0,173 mmole), 3-bromobenzonitrila (47 mg, 0,258 mmole), tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (16 mg, 0,017 mmole), racêmico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (21 mg, 0,034 mmole) e carbonato de césio (85 mg, 0,26 mmole) foram dissolvidos em 1 ml de tolueno e aquecidos a 100°C sob N_2 durante 48 horas. A mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída com diclorometano (3x). Os orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados, concentrados sob pressão reduzida e purificados por cromatografia (eluindo com uma mistura de 2% de metanol básico em diclorometano) para fornecer o composto do título. ^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 9,73 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,82$ Hz, 2H), 7,30-7,54 (m, 2H), 7,14-7,22 (m, 1H), 6,77-6,88 (m, 1H), 6,56 (t, $J = 8,65$ Hz, 2H), 4,22-4,33 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,36-3,64 (m, 2H), 2,90-3,08 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 2H), 2,52-2,63 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09-2,26 (m, 1H), 1,87-2,04 (m, 1H); EM ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 333$.

Os compostos e Exemplos seguintes foram feitos de acordo com os procedimentos esboçados acima com a exceção que reagentes diferentes foram substituídos para obter os compostos do título.

Tabela 5: Exemplo 71.

Exemplo	Material de partida	Procedimento de reação	Composto resultante	RMN e MS
Exemplo 71	Produto do Exemplo 68B e 2-cloro-5-etilpirimidina	Exemplo 68C	5-etil-N-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]benzil}pirimidin-2-amina	^1H RMN (CDCl_3) δ ppm 8,15 (s, 2H), 7,21 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H), 6,54 (d, $J = 8,82$ Hz, 2H), 4,49 (d, $J = 5,76$ Hz, 2H), 4,05-4,15 (m, 1H), 3,67-3,85 (m, 1H), 3,41-3,65 (m, 2H), 3,13-3,29 (m, 1H), 2,87-3,02 (m, 1H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,38-2,59 (m, 3H), 2,32 (s, 3H),

				2,09-2,25 (m, 1H), 1,86-2,03 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,46 Hz, 3H); EM (M+H) ⁺ = 338
--	--	--	--	--

Exemplo 72

2-(5-{4-[(3aR,6aR)-5-Metilexaidropirrol-3,4-b]pirrol-1(2H)-il}fenil)piridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona

Exemplo 72A

5 (3aR,6aR)-1-(4-Bromofenil)hexaidropirrol-3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-butila

(3aR,6aR)-Hexaidropirrol-3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de terc-butila (1, 1,5 g, 7,0 mmols), 1,4-dibromobenzeno (2,8 g, 20,4 mmols), Pd₂(dba)₃ (275 mg, 0,3 mmol), BINAP (375 mg, 0,6 mmol) e terc-butoxido de sódio (1,93 g, 20,0 mmol) foram colocados em tubos de microondas de vidro e depois purgados três vezes com gás N₂, seguido pela adição de tolueno (45 mL). A mistura foi aquecida a 140°C durante 15 minutos em um reator de microondas. A mistura depois foi esfriada até a temperatura ambiente, foi filtrada, e a mistura bruta foi purificada por intermédio de cromatografia (SiO₂, 0 a 25% de acetato de etila : hexanos) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,57 (m, 3H), 3,31 (m, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); EM (M+H)⁺ = 310,9.

Exemplo 72B

(3aR,6aR)-1-(4-Bromofenil)-5-metiloctaidropirrol-3,4-b]pirrol

A uma solução de 1-(4-bromofenil)hexaidropirrol-3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aR,6aR)-terc-butila (1,86 g, 5,1 mmols) em CH₂Cl₂ (50 mL) a 23°C foi adicionado TFA (8 mL) e a mistura foi deixada agitar durante 2 h. Os solventes foram removidos sob vácuo e o resíduo foi absorvido em MeOH (50 mL) seguido pela adição de formaldeído (37%, 3 mL, 40 mmols) e NaBH₃CN (950 mg, 15,1 mmols). A mistura foi agitada a 23°C durante 10 horas, concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (100 mL), lavado sequencialmente com água (2 X 50 mL), salmoura (1 X 30 mL), e seco em Na₂SO₄, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O mistura do produto bruto foi purificada por intermédio de cromatografia (SiO₂, 0 a 10% de MeOH em CH₂Cl₂) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,57 (m, 3H), 3,31 (m, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); EM (M+H)⁺ = 310,9.

Exemplo 72C

(3aR,6aR)-5-Metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan-2-il)fenil)octaidropirrol-3,4-b]pirrol

(3aR,6aR)-1-(4-Bromofenil)-5-metiloctaidropirrol [3,4-b]pirrol (1,0 g, 3,6 mmols), bis(pinacolato) diboron (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano, (1,0 g, 3,9 mmols), Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (100 mg, 0,12 mmol) e KOAc (1150 mg, 11,7 mmols) foram colocados em um tubo de reação de microondas selado, e purgados três vezes com gás N₂.
 5 Dioxano (20 mL) foi adicionado, e a mistura foi aquecida a 150°C durante 15 minutos. Depois de esfriada a 23°C, a mistura foi filtrada, e solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura depois foi purificada por intermédio de cromatografia (SiO₂, 10 a 60% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,67 (m, 2H), 6,54 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,67 (m,
 10 2H), 2,57 (m, 2H), 2,34 (br, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,32 (s, 12H); EM (ESI, M+1): 329,1.

Exemplo 72D

2-(5-Bromopiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona e 2-(6-bromopiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona

15 3-Piridazinona (300 mg, 3,1 mmols), 2,5-dibromopiridina (1,0 g, 4,2 mmols), pó de cobre (200 mg, 3,1 mmols) e K₂CO₃ (1,29 g, 9,3 mmols) foram colocados em um tubo de microondas selado, e purgados três vezes com gás N₂, seguido pela adição de piridina (15 mL). A mistura foi aquecida a 120°C em um reator de microondas durante 40 minutos. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida depois que o resíduo foi absorvido em
 20 CH₂Cl₂/MeOH, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por intermédio de cromatografia (SiO₂, 10 a 80% de acetato de etila em hexanos) para fornecer os compostos do título. 2-(5-Bromopiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,72 ppm (s(br), 1H), 7,99 (m, 2 H), 7,68 (d(br), J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (dd (br), J = 8,4, 3,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H). MS (ESI, M+1): 253,8. 2-(6-Bromopiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,76 ppm (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,4, 3,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H). MS (ESI, M+1): 253,8.

Exemplo 72E

2-(5-(4-((3aR,6aS)-5-Metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)piridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona

30 (3aR,6aR)-5-Metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan-2-il)fenil)octaidropirrol[3,4-b]pirrol (50 mg, 0,15 mmol), 2-(5-bromopiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona (42 mg, 0,17 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 mg, 0,01 mmol), 2-(dicicloexilfosfino)bifenila (5,6 mg, 0,016 mmol) e Na₂CO₃ (1M, 225 µL) foram colocados em um tubo de microondas, purgados com
 35 N₂ e uma mistura de solventes (EtOH:dioxano = 1:1, 1 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 140°C em um reator de microondas durante 15 minutos, esfriada até a temperatura ambiente, foi filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

intermédio de cromatografia (SiO₂, 0 a 10% de MeOH em CH₂Cl₂) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 10,1, 3,7 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 10,1, 1,7 Hz, 1H), 6,67 (m, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,30 (m, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,59 (s(br), 3H), 2,23 (m, 2H), 2,05 (m, 1H); EM (ESI, M+1): 374,2.

Exemplo 73

2-(6-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]fenil}piridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 72E, substituindo 2-(5-bromopiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona com 2-(6-bromopiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,91 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,5, 3,7 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,47 (s(br), 3H), 2,22 (m, 1H), 2,03 (m, 1H); EM (ESI, M+1): 374,1.

Exemplo 74

2-(5-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]fenil}-1,3-tiazol-2-il)piridazin-3(2H)-ona

Exemplo 74A

2-(5-Bromotiazol-2-il)piridazin-3(2H)-ona

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 72D, substituindo 2,5-dibromopiridina com 2,5-dibromotiazol. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,20 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 3,7, 1,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,5, 3,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H). EM (ESI, M+1): 259,8.

Exemplo 74B

2-(5-{4-[(3aR,6aR)-5-Metilexaidropirrol-1(2H)-il]fenil}tiazol-2-il)piridazin-3(2H)-ona

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 72E, substituindo 2-(5-bromopiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona com 2-(5-bromotiazol-2-il)piridazin-3(2H)-ona. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,43 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 4,0, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 6,59 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,39 (s(br), 3H), 2,19 (m, 1H), 2,00 (m, 1H). EM (ESI, M+1): 380,1.

Exemplo 75

5-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-il}piridino-2-carbonitrila

Exemplo 75A

(3aR,6aR)-5-Metil-1-(4-piperazin-1-il-fenil)-octaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol

O produto do Exemplo 72B (200 mg, 0,71 mmole), piperazina (200 mg, 2,33 mmole), tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (20 mg, 0,022 mmole), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (28 mg, 0,045 mmole), terc-butóxido de sódio (140 mg, 1,46 mmole) e 7 ml de tolueno foram misturados sob N₂ em um frasco do processo Emrys. O frasco foi selado e aquecido no microondas durante 15 minutos a 140°C usando o Emrys Creator. A mistura foi diluída com água e extraída com diclorometano (4x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (10% de metanol e 1% de hidróxido de amônio em diclorometano) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,84-6,94 (m, 2H), 6,53-6,60 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,11-3,20 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 9H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 9,66, 2,54 Hz, 1H), 2,48-2,59 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,89 (m, 1H). EM (M+H)⁺ = 287.

Exemplo 75B5-(4-(4-((3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)piperazin-1-il)picolinonitrila

O produto do Exemplo 75A (78,0 mg, 0,27 mmole), 5-bromo-2-cianopiridina (74,8 mg, 0,41 mmole), acetato de paládio (2,5 mg, 0,011 mmole), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (19,0 mg, 0,037 mmole), carbonato de cério (142,1 mg, 0,44 mmole) e 3 ml de tetraidrofurano foram misturados sob N₂ em um frasco do processo Emrys. O frasco foi selado e aquecido no microondas durante 2 horas a 120°C usando o Emrys Creator. A mistura foi diluída com água e extraída com diclorometano (4x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna (10% de metanol e 1% de hidróxido de amônio em diclorometano) para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,36 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,82, 3,05 Hz, 1H), 6,86-6,98 (m, 2H), 6,50-6,65 (m, 2H), 4,06 (t, J = 8,65 Hz, 1H), 3,44-3,59 (m, 5H), 3,11-3,24 (m, 5H), 2,88-3,02 (m, 1H), 2,56-2,72 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,06-2,24 (m, 1H), 1,83-2,01 (m, 1H); EM (M+H)⁺ = 389.

Exemplo 76(3aR,6aR)-1-1,4'-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7D, substituindo o produto do Exemplo 41A para o produto do Exemplo 7C e substituindo ácido 2-metóxi-pirimidino-5-borônico para ácido 4-cianofenilborônico. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,76 (s, 2H), 7,66 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,53 (dd, J = 11,75, 8,70 Hz, 4H),

6,67 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,26-3,35 (m, 1H), 2,91-3,03 (m, 1H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,48-2,67 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13-2,25 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H). EM (M+H)⁺ = 387.

Exemplo 77

5 5-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-piridino-2-carbonitrila

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7D, substituindo o produto do Exemplo 41A para o produto do Exemplo 7C e substituindo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrila para ácido 4-cianofenilborônico. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,99 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,09, 2,29 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 4,12-4,23 (m, 3,05 Hz, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,26-3,35 (m, 1H), 2,92-3,03 (m, 1H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,48 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,13-2,25 (m, 1H), 1,91-2,03 (m, 1H).

15 Exemplo 78

6-metil-2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 41 B, substituindo 6-metil-3(2H)-piridazinona para 3(2H)-piridazinona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,61 (d, J = 1,53 Hz, 4H), 7,49 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 9,51 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 9,51 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,90 Hz, 2H), 4,13-4,21 (m, 1H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 1H), 2,89-3,01 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,50-2,68 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,11-2,26 (m, 1H), 1,89-2,01 (m, 1H). EM (M+H)⁺ = 387.

Exemplo 79

25 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,1'-bifenil-4-il]octaidropirrol-3,4-b]pirrol

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7D, substituindo o produto do Exemplo 41A para o produto do Exemplo 7C e substituindo 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para ácido 4-cianofenilborônico. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45-7,60 (m, 6H), 6,65 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,23-3,35 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,50-2,69 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,11-2,26 (m, 1H), 1,88-2,02 (m, 1H). EM (M+H)⁺ = 359.

Exemplo 80

35 (3aR,6aR)-1-[4'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctaidropirrol-3,4-b]pirrol

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no E-

xemplo 7D, substituindo o produto do Exemplo 41A para o produto do Exemplo 7C e substituindo 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol para ácido 4-cianofenilborônico. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,59 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,11-4,23 (m, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 3,24-3,36 (m, 1H), 2,88-3,04 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,49-2,66 (m, 3H), 2,33 (s, 9H), 2,10-2,25 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H); EM (M+H)⁺ = 373.

Exemplo 81

(3aR,6aR)-1-(4'-(1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il)-5-metiloctaidropirrolol[3,4-b]pirrol

Exemplo 81A

(3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-(1-tritil-1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il)octaidropirrolol[3,4-b]pirrol

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7D, substituindo o produto do Exemplo 41A para o produto do Exemplo 7C e substituindo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol para ácido 4-cianofenilborônico. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42-7,54 (m, 6H), 7,29-7,37 (m, 9H), 7,17-7,24 (m, 6H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,11-4,23 (m, 1H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,23-3,35 (m, 1H), 2,91-3,03 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 2,51-2,66 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H). EM (M+H)⁺ = 586.

Exemplo 81B

(3aR,6aR)-1-(4'-(1H-pirazol-4-il)bifenil-4-il)-5-metiloctaidropirrolol[3,4-b]pirrol

O produto do Exemplo 81A (44 mg, 0,075 mmole) foi agitado com 3 ml de ácido fórmico durante 4 horas. A mistura foi concentrada à secua e o resíduo foi dissolvido em 10% de metanol em diclorometano e agitado com bicarbonato de sódio saturado. Duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2X). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42-7,54 (m, 6H), 7,29-7,37 (m, 9H), 7,17-7,24 (m, 6H), 6,64 (d, J = 8,82 Hz, 2H), 4,11-4,23 (m, 1H), 3,49-3,61 (m, 1H), 3,23-3,35 (m, 1H), 2,91-3,03 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 2,51-2,66 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,12-2,24 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H). EM (M+H)⁺ = 586.

Exemplo 82

3-metil-1-(4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il)piridin-2(1H)-ona

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 41B, substituindo 3-metilpiridin-2(1H)-ona para 3(2H)-piridazinona. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,62 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,26-7,29 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 6,14-6,20 (m, 1H), 4,13-4,20 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 1H), 3,26-3,34 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H), 2,70-2,76 (m, 1H), 2,50-2,66 (m, 3H),

2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14-2,20 (m, 1H), 1,91-2,01 (m, 1H). EM (M+H)⁺ = 386.

Exemplo 83

5-metil-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-3,4-b]pirrol-1(2H)-il}-1,1'-bifenil-4-il}piridin-2(1H)-ona

5 O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 41 B, substituindo 5-metilpiridin-2(1H)-ona para 3(2H)-piridazinona. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,62 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 9,21, 2,45 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,90 Hz, 2H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 2,92-3,03 (m, 1H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,51-2,69
10 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 1H). EM (M+H)⁺ = 386.

Exemplo 84

6-metil-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-3,4-b]pirrol-1(2H)-il}-1,1'-bifenil-4-il}piridin-2(1H)-ona

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 41B, substituindo 6-metil-piridin-2(1H)-ona para 3(2H)-piridazinona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,67 (d, J = 2,76 Hz, 2H), 7,45-7,57 (m, 4H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,63-6,69 (m, 2H), 4,13-4,22 (m, 1H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,48-2,66 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,89-2,00 (m, 1H). EM (M+H)⁺ = 386.

20 Exemplo 85

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-etilexaidropirrol-3,4-b]pirrol-1(2H)-il}-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

Exemplo 85A

25 1-(4'-(6-oxopiridazin-1(6H)-il)biofenil-4-il)hexaidropirrol-3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aR,6aR)-etila

2-(4'-Bromobifenil-4-il)piridazin-3(2H)-ona (1,92 g, 5,86 mmols), acetato de paládio(II) (0,158 g, 0,234 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (0,407 g, 0,703 mmol) e carbonato de cério (3,06 g, 9,38 mmols) foram colocados em suspensão em 25 mL de THF. Uma solução de (3aR,6aR)-etilexaidropirrol-3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato em 10
30 mL de THF foi adicionada e a mistura foi aquecida a 70°C sob N₂ durante 20 horas. A mistura foi deixada esfriar até a temperatura ambiente, diluída com 70 mL de EtOAc, e filtrada através de uma almofada de ¼" de Celite®. A almofada de Celite® foi lavada com um adicional de 70 mL de EtOAc e o filtrado foi absorvido em gel de sílica e submetido à cromatografia (eluindo com 0 a 40% de EtOAc em DCM) para fornecer o composto do título. ¹H RMN
35 (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (dd, J = 3,7, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 4H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,20-4,32 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,70-3,81 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,48-3,58 (m,

1H), 3,36-3,48 (m, 2H), 2,99-3,10 (m, 1H), 2,20 (ddd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 1,95 (ddd, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H); EM (ESI+) m/z 431 (M+H)⁺.

Exemplo 85B

2-(4'-((3aR,6aR)-hexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)biofenil-4-il)piridazin-3(2H)-ona

5 O produto do Exemplo 85A (0,110 g, 0,256 mmol) foi dissolvido em 3 mL de uma mistura 1:1 de HOAc e HCl aquoso 12 M, e aquecido a 100°C durante 16 horas em um vaso selado. A mistura foi esfriada a 0°C, diluída com 15 mL de água, e o pH foi ajustado a ~10 pela adição às gotas de 20% (p/v) de KOH aquoso. A mistura foi extraída três vezes com 25 mL de 5% de n-propanol em CHCl₃ e os extratos combinados foram secos em Na₂SO₄, fil-
10 trados, e absorvidos em gel de sílica. O material bruto foi submetido à cromatografia, eluindo com 0 a 5% de NH₄OH aquoso em MeCN/MeOH (9:1), para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (dd, J = 3,7, 1,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 4H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 9,5, 1,7 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,10-4,19 (m, 1H), 3,56-3,67 (m, 1H), 3,23-3,35 (m, 1H), 2,91-3,22 (m, 5H), 2,15-2,32 (m, 1H), 2,12 (br
15 s, 1H), 1,87 (ddd, J = 12,9, 7,5 Hz, 1H); EM (ESI+) m/z 359 (M+H)⁺.

Exemplo 85C

2-(4'-((3aR,6aR)-5-etilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)bifenil-4-il)piridazin-3(2H)-ona

20 O produto do Exemplo 85B (0,050 g, 0,140 mmol) e acetaldeído (10,0 μL, 0,140 mmol) foram combinados em 5 mL de dicloroetano contendo 3 gotas de HOAc e agitados na temperatura ambiente durante 10 minutos. Triacetoxiboroi-dreto de sódio (0,039 g, 0,182 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 3 horas. A mistura foi diluída com 20 mL de NaHCO₃ aquoso e extraída três vezes com 25 mL de 5% de n-propanol em CHCl₃ e os
25 extratos combinados foram secos em Na₂SO₄, filtrados, e absorvidos em gel de sílica. O material bruto foi submetido à cromatografia, eluindo com 1% de NH₄OH aquoso em EtO-Ac/MeOH (9:1), para fornecer o composto do título. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,11-4,25 (m, 1H), 3,47-3,60 (m, 1H), 3,24-3,39 (m,
30 1H), 2,88-3,05 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 9,5, 6,4 Hz, 1H), 2,56-2,70 (m, 2H), 2,35-2,56 (m, 3H), 2,10-2,25 (m, 1H), 1,85-2,02 (m, 1H), 1,26 (s, 1H), 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 2H); EM (ESI+) m/z 387 (M+H)⁺.

Exemplo 86

2-(4'-((3aR,6aR)-5-ciclobutilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-1,1'-bifenil-4-il)piridazin-3(2H)-ona

35 O produto do Exemplo 85B (0,033 g, 0,092 mmol), ciclobutanona (8,00 μL, 0,101 mmol), e triacetoxiboroidreto de sódio (0,025 g, 0,0,120 mmol) foram processados como

descrito no Exemplo 85C para fornecer o composto do título. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,91 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 4,13-4,24 (m, 1H), 3,52 (q, 1H), 3,32 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,74-3,04 (m, 3H), 2,63 (t, 1H), 2,46 (dd, $J = 9,3, 2,2$ Hz, 1H), 2,35 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 2,06-2,23 (m, 1H), 1,82-2,05 (m, 4H), 1,60-1,80 (m, 3H); EM (ESI+) m/z 413 (M+H) $^+$.

Exemplo 87

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]bifenil-4-il}-4,5-diidropiridazin-3(2H)-ona

10 Purificação cromatográfica cintilante de uma amostra de 7,38 g de 2-(4'-bromobifenil-4-il)piridazin-3(2H)-ona (gel de sílica, gradiente de 1 a 3% de metanol em diclorometano) produziu 100 mg de 2-(4'-bromobifenil-4-il)-4,5-diidropiridazin-3(2H)-ona.

Um tubo de pressão pequeno equipado com uma barra agitadora magnética foi carregado com 100 mg de 2-(4'-bromobifenil-4-il)-4,5-diidropiridazin-3(2H)-ona, 58 mg de diidrocloreto de (3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol, 350 mg de carbonato de cério, 15 mg de triflato de prata, 4,2 mg de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio, e 7,2 mg de 2-dicicloexilfosfino-2'(N,N-dimetilamino)bifenila e 2 ml de tolueno. Depois de selar e purgar
15 com argônio o tubo foi aquecido a 100°C durante 20 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia cintilante (gel de sílica, gradiente de 2 a 10% de metanol em diclorometano),
20 que produziu 17 mg do composto do título como um óleo amarelo escuro. Espectroscopia de Massa forneceu (M+H) $^+$ m/z 375,2, compatível com a estrutura determinada.

Determinação de Atividade Biológica

Para determinar a efetividade de compostos representativos desta invenção como ligantes do receptor de histamina-3 (ligantes do receptor H_3), os testes seguintes foram conduzidos de acordo com métodos previamente descritos (ver European Journal of Pharmacology, 188:219-227 (1990); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 275:598-604 (1995); Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 276:1009-1015 (1996); e Biochemical Pharmacology, 22:3099-3108 (1973)).
25

O receptor H_3 do rato foi clonado e expressado em células, e ensaios de ligação de competição realizados, de acordo com métodos previamente descritos (ver Esbenshade, *et al.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 313:165-175, 2005; Esbenshade *et al.*, Biochemical Pharmacology 68 (2004) 933-945; Krueger, *et al.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 314:271-281, 2005. Membranas foram preparadas de células C6 ou HEK293, expressando o receptor de histamina H_3 do rato, por homogenização em gelo no tampão TE (tampão Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, contendo EDTA 5 mM), benzamidina 1 mM, 2 $\mu\text{g/ml}$ de aprotinina, 1 $\mu\text{g/ml}$ de leupeptina, e 1 $\mu\text{g/ml}$ de pepstatina. O homogenado foi centrifugado em 40.000 g durante 20 minutos a 4°C. Esta etapa foi
30
35

repetida, e a pelota resultante foi recolocada em suspensão no tampão TE. Alíquotas foram congeladas a -70°C até o necessário. No dia do ensaio, membranas foram descongeladas e diluídas com tampão TE.

Preparações da membrana foram incubadas com [³H]-N- α -metilistamina (0,5 a 1,0 nM) na presença ou ausência de concentrações aumentadas de ligantes para ligação de competição do receptor H₃. As incubações de ligação foram conduzidas em um volume final de 0,5 ml de tampão TE a 25°C e foram terminadas depois de 30 minutos. Tioperamida (30 μ M) foi usada para definir ligação não específica. Todas as reações de ligação foram terminadas por filtração sob vácuo em polietilenimina (0,3%) filtros Unifilters (Perkin Elmer Life Sciences) ou Whatman GF/B previamente embebidos seguido por três lavagens breves com 2 ml de tampão TE esfriado em gelo. Marcação radioativa ligada foi determinada por contagem de cintilação líquida. Para todos os ensaios de ligação de competição radioligantes, valores de IC₅₀ e coeficientes angulares de Hill foram determinados por transformação de Hill dos dados e valores de pK_i foram determinados pela equação de Cheng-Prusoff.

Geralmente, compostos representativos da invenção demonstraram afinidades de ligação no ensaio acima de cerca de 0,5 nM a cerca de 500 nM. Compostos preferidos da invenção ligaram-se aos receptores de histamina-3 com afinidades de ligação de cerca de 0,5 nM a cerca de 100 nM. Mais compostos preferidos da invenção ligaram-se aos receptores de histamina-3 com afinidades de ligação de cerca de 0,5 nM a cerca de 20 nM.

Além da utilidade de métodos *in vitro* para caracterizar a afinidade de ligação de H₃ de compostos, existem modelos animais da doença humana disponíveis que demonstram a utilidade de compostos da invenção para tratar doença humana.

Um modelo animal da doença humana ADHD (distúrbio da hiperatividade e déficit de atenção) e distúrbios humanos relacionados de atenção é um teste de prevenção inibitório em filhotes de rato SHR (uma cepa Espontaneamente Hipertensiva de filhotes de rato). Este modelo também foi alternativamente denominado um modelo PAR (resposta à prevenção passiva). A metodologia e utilidade deste teste foram descritas na literatura, por exemplo em Komater, V. A., *et al.* Psychopharmacology (Berlim, Alemanha) (2003), 167(4), 363-372; em "Two novel and selective nonimidazole H₃ receptor antagonists A-304121 e A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization." Fox, G. B., *et al.* Journal of pharmacology and experimental therapeutics (2003), 305(3), 897-908; em Cowart, *et al.* J. Med. Chem. 2005, 48, 38-55; em Fox, G. B., *et al.* "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neuro-physiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190; em "Effects of histamine H₃ receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup." Fox, G. B., *et al.* Behavioural Brain Research

(2002), 131(1,2), 151-161. Compostos representativos são ativos neste modelo, com compostos preferidos da invenção ativos no modelo em doses de variação de cerca de 0,001 a 0,1 mg/kg de peso corpóreo.

Compostos da invenção são ligantes do receptor de histamina-3 que modulam a função do receptor de histamina-3 alterando-se a atividade do receptor. Estes compostos podem ser agonistas inversos que inibem a atividade basal do receptor ou eles podem ser antagonistas que bloqueiam a ação de agonistas que ativam o receptor.

Preparação de Sais e Polimorfos

Exemplo A

10 Hidrato do sal de HCl de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona:

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (745 mg) foi colocado em suspensão em diclorometano (2,4 mL). A suspensão foi aquecida a cerca de 35°C. Uma solução de HCl em mistura de metanol/água foi preparada misturando-se 2,2 ml de HCl 1 M (em MeOH) com 0,6 ml de água. A solução de HCl foi adicionada à suspensão em diclorometano às gotas. Por todo o processo a suspensão é agitada usando um agitador magnético. O sólido completamente dissolvido quando aproximadamente a metade da solução de HCl foi adicionada, produziu uma solução clara. A solução foi deixada esfriar até as temperaturas naturalmente ambiente. A cristalização foi observada durante o processo de esfriamento. A suspensão resultante foi agitada nas temperaturas ambiente durante a noite antes que os cristais fossem colhidos.

Exemplo B

Anidrato de HCl de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

25 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (226 mg) foi colocado em suspensão em metanol (4,0 mL). Uma solução de HCl 1 M em metanol (0,66 mL) foi adicionada à suspensão às gotas. Por todo o processo a suspensão é agitada usando um agitador magnético. A maioria do sólido dissolveu deixando uma suspensão clara. Na sonicação, cristalização foi observada. A suspensão resultante foi agitada nas temperaturas ambiente durante a noite antes que os cristais fossem colhidos.

Exemplo C

Anidrato de HCl de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

35 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (372 mg) foi colocado em suspensão em diclorometano (1,5 mL). A suspensão foi aquecida a cerca de 50°C. Uma solução de HCl 1 M (1,1 mL) foi adicionada à suspensão em diclorometano às gotas. Por todo o processo a suspensão é agitada usando um agitador

magnético e a temperatura mantida a cerca de 50°C. A maioria do sólido dissolveu deixando uma suspensão clara quando cerca de um terço da solução de HCl foi adicionado. Em outra adição da solução de HCl, cristalização foi observada. A suspensão resultante foi agitada nas temperaturas ambiente durante a noite antes que os cristais fossem colhidos.

5 Exemplo D

Cristal único de monoidrato do sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-3(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (Forma A):

Tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-3(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (Forma A) foi colocado em suspensão em 1 mL da mistura de solução, que foi preparada misturando-se 3,0 mL de dicloro-metano com 1,5 mL de 20% de água (em metanol). A suspensão foi misturada e aquecida em uma agitação em banho de água a cerca de 40°C e mantida durante 1,5 h. Ela foi ainda aquecida a cerca de 70°C. A suspensão depois foi filtrada. O banho de água foi interrompido, e o sobrenadante esfriado até as temperaturas naturalmente ambiente no banho de água. Cristais únicos foram mostrados.

15 Exemplo E

Cristal único do monoidrato do sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-3(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (Forma B):

Tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-3(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (Forma A) foi colocado em suspensão em 1 mL da mistura de solução, que foi preparada misturando-se 5,0 mL de diclorometano com 5,0 mL de 20% de água (em metanol). A suspensão foi misturada e aquecida a cerca de 48°C produzindo uma solução clara. A solução depois foi filtrada e o sobrenadante esfriado até as temperaturas naturalmente ambiente durante a noite. Os sólidos precipitados durante a noite foram dissolvidos novamente no dia seguinte por aquecimento da suspensão a cerca de 90°C. A solução foi esfriada lentamente diminuindo-se progressivamente a temperatura do banho de água até as temperaturas ambiente. Cristais únicos foram mostrados.

Exemplo F

Cristalização da Forma B do sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-3(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilexaidropirrol-3(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (base livre, 1,74 g) foi dissolvido em 25 mLs de dimetil acetamida por aquecimento a 75°C em um reator revestido de 50 mL equipado com motor de agitação elevada. Uma solução de ácido L-tartárico em água foi preparada dissolvendo-se 850 mg de ácido L-tartárico em 15 mL de água desionizada misturando-se a 25 +/- 5% °C. A solução de ácido L-tartárico foi adicionada lentamente à solução de base livre quente, enquanto mantendo a temperatura da solução de base livre a 75°C. Uma vez que toda a solução de ácido L-tartárico foi, o reator foi esfriado de 20°C a 12°C/hora. Uma vez que o reator atingiu 20°C,

uma amostra foi coletada do reator para PXRD. O reator foi agitado durante outras 72 horas. A pasta fluida foi descartada em um funil de filtração de frita de vidro sinterizada médio. O reator foi enxaguado com 20 mL de água desionizada e o enxágüe foi usado para lavar a torta. Sólidos foram secos ao ar no filtro durante 3 horas. Análise de PXRD nos sólidos foi coletada depois de 20°C antes e depois de manter durante 72 horas e indicou que os sólidos estavam na Forma B cristalina do sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

Exemplo G

Cristalização da Forma B do sal L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (base livre, 3,12 gramas), 1,5 gramas de ácido L-tartárico e 15 mL de cada um de etanol absoluto e água foram adicionados a um reator revestido de 50 mL e aquecidos a 76°C enquanto da agitação a 250 rpm para afetar uma solução clara. Uma vez que todos os sólidos foram dissolvidos, o reator foi esfriado de 60°C a 5°C/hora e depois mantido a 60°C durante 3 horas. Depois de manter durante 3 horas, o reator foi esfriado de 20°C a 10°C/hora. O reator foi agitado continuamente a 20°C durante 24 horas. A pasta fluida foi descartada em um funil de filtração de frita de vidro sinterizada médio. Sólidos foram lavados com 15 mLs de água desionizada e depois secos ao ar durante 30 minutos. Análise de PXRD dos sólidos indicou que os sólidos estavam na Forma B cristalina do sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

Exemplo H

Cristalização da Forma A do sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (base livre, 1,74 g) foi dissolvido em 25 mLs de dimetil acetamida por aquecimento a 75°C em um reator revestido de 50 mL equipado com motor de agitação elevada. Uma solução de ácido L-tartárico em água foi preparada dissolvendo-se 549 mg de ácido L-tartárico em 15 mL de água desionizada misturando-se a 25 +/- 5% °C. A solução de ácido L-tartárico foi adicionada lentamente à solução de base livre quente, enquanto mantendo a temperatura da solução de base livre a 75°C. A temperatura da solução foi mantida a 75°C durante 20 minutos. O reator foi esfriado a 47°C. O reator foi mantido a 47°C durante 30 minutos e depois continuou a esfriar a 20°C. Uma vez que o reator atingiu 20°C, uma amostra foi coletada do reator para PXRD. O reator foi agitado durante outras 24 horas. A pasta fluida foi descartada em um funil de filtração de frita de vidro sinterizada médio. A torta foi lavada com 18 mL de uma mistura com 50/50 v/v de água desionizada e metanol. Sólidos foram

secos ao ar no filtro durante 3 horas. Análise de PXRD nos sólidos coletados depois de 20°C antes e depois de manter durante 72 horas indicou que os sólidos estavam na Forma A cristalina do sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

5 Exemplo I

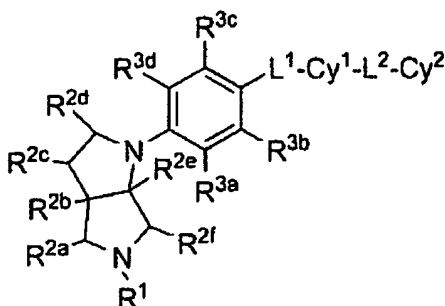
Anidrato de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (base livre, 37,4 mg) foi dissolvido em 300 microlitros de diclorometano agitando-se a 25°C com uma pérola magnética em um frasco de 4 mL. Uma solução de ácido L-tartárico em metanol foi preparada dissolvendo-se 18,2 mg de ácido L-tartárico em 200 microlitros de metanol misturando-se a 25 +/- 5% °C. A solução de ácido L-tartárico foi adicionada lentamente à solução de base livre, enquanto da agitação. O reator foi agitado durante 3 horas. A pasta fluida foi descartada em um funil de filtração de frita de vidro sinterizada médio. Sólidos foram secos ao ar no filtro durante 30 minutos. Análise de PXRD nos sólidos indicou que os sólidos ocorreram na forma de anidro cristalino do sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

É entendido que a descrição detalhada e exemplos anexos precedentes são meramente ilustrativos e não devem ser tomados como limitações no escopo da invenção, que é definido somente pelas reivindicações anexas e seus equivalentes. Várias mudanças e modificações para as formas de realização divulgadas serão evidentes àqueles habilitados na técnica. Tais mudanças e modificações, incluindo sem limitação àquelas que dizem respeito às estruturas químicas, substituintes, derivados, intermediários, sínteses, formulações, ou métodos, ou qualquer combinação de tais mudanças e modificações do uso da invenção, podem ser feitas sem divergir do espírito e escopo desta.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é da fórmula:



(I)

ou uma forma de sal, éster, amida, pró medica-mento, ou radiomarcada farmacêuticamente aceitável deste, em que:

5 R^1 é alquila, cicloalquila C_3-C_5 , ou (cicloalquila C_3-C_5)metila;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , e R^{2f} são, cada um, independentemente hidrogênio, metila, ou fluorometila;

10 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila, fluoroalquila, fluoroalcóxi, alcóxi, tioalcóxi, halogênio, ou nitrila, com a condição de que quando um ou mais de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} são alquila, então pelo menos um de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} é fluoroalquila, fluoroalcóxi, alcóxi, tioalcóxi, halogênio, ou nitrila;

L^1 é uma ligação, oxigênio, enxofre, carbonila, alquileno, alquilcarbonila, alquilamino, $-C(=N-Oalquil)-$, NR^4 , $-C(=O)NR^4-$, ou $-NR^4C(=O)-$;

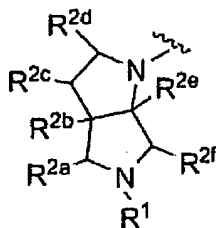
15 L^2 é uma ligação, oxigênio, enxofre, carbonila, alquileno, alquilcarbonila, alquilamino, $-C(=N-Oalquil)-$, NR^5 , $-C(=O)NR^5-$, ou $-NR^5C(=O)-$;

Cy^1 é arila, cicloalquila, cicloalquenila, hetero-arila, ou heterociclo;

Cy^2 é arila, cicloalquila, cicloalquenila, hetero-arila ou heterociclo; em que a porção heteroalila ou heterociclo tem 1, 2 ou 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, contanto que pelo menos um heteroátomo seja nitrogênio; e

20 R^4 e R^5 em cada ocorrência é hidrogênio ou alquila;

contanto que Cy^2 não seja



2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que L^1 é uma ligação.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que L^2 é uma ligação.

5 4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que L^1 e L^2 são, cada um, uma ligação.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , e R^{2f} são todos hidrogênio.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que
10 pelo menos dois de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} ou R^{3d} são um substituinte exceto hidrogênio.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} são todos hidrogênio.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que L^1 é uma ligação; L^2 é uma ligação; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} são todos hidrogênio; Cy^1 é fenila, e
15 Cy^2 é arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila ou heterociclo, em que a porção heteroarila ou heterociclo tem 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, contanto que pelo menos um heteroátomo seja nitrogênio.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 8, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que Cy^2 é piridazinona.

20 10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é alquila; L^1 é uma ligação; L^2 é uma ligação; R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , e R^{2f} cada um é hidrogênio; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} são todos hidrogênio; Cy^1 é fenila, e Cy^2 piridazinona.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que R^1 é metila.

25 12. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que L^1 é uma ligação; L^2 é uma ligação; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , e R^{3d} são todos hidrogênio; Cy^1 é piperazina, e Cy^2 é arila, cicloalquila, cicloalquenila, heteroarila ou heterociclo, em que a porção heteroarila ou heterociclo tem 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, contanto que pelo menos um heteroátomo seja nitrogênio.

30 13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que Cy^2 é piridina opcionalmente substituída com ciano.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de:

(3aR,6aR)-4'-(5-etil-hexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-carbonitrila;

35 4'-[(3aR,6aR)-5-isopropilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;

4'-[(3aR,6aR)-5-propilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;

- 4'-[(3aR,6aR)-5-butilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-[(3aR,6aR)-5-isobutil-hexaidro-pirrolo[3,4-b] pirrol-1-il)-bifenil-4-carbonitrila;
 4'-[(3aR,6aR)-5-(ciclopropilmetil)hexaidropirrolo [3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
- 5 4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1 (2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrila;
 (3aR,6aR)-1-(4'-metóxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 {4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}acetonitrila;
 1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}etanona;
 3-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]fenil}quinolina;
- 10 (3aR,6aR)-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-5-me-tiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 {4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}metanol;
 5-[4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)- il]fenil]piridino-2-carbonitrila;
 (3aR,6aR)-1-[4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
- 15 (3aR,6aR)-1-(3'-fluoro-4'-metóxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 2-metil-5-[4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1 (2 H)-il]fenil]-1,3-benzotiazol;
- (3aR,6aR)-1-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metiloc-taidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-1-(4'-etóxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
- 20 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-4-ilfenil)octaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol;
 4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1 (2H)-il]-1,1'-bifenil-3-carbonitrila;
 (3aR,6aR)-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-5-me-tiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-3-ilfenil)octaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol;
- 25 (3aR,6aR)-1-[4-(2,6-difluoropiridin-3-il)fenil]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]-1,1'-bifenil-3-il}etanona;
 (3aR,6aR)-1-[4'-(etiltio)-1,1'-bifenil-4-il]-5-me-tiloctaidropirrora[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(trifluorometil)-1,1'-bi-fenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-vinil-1,1'-bifenil-4-il) octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
- 30 (3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-metil-3'-nitro-1,1'-bifenil -4-il)octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-1-[4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenil]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metil-octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(1-naftil)fenil]octaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol;
 {4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-3-il}metanol;
- 35 (3aR,6aR)-1-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)-5-me-tiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-[3'-(trifluorometil)-1,1'-bi-fenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-1-(4'-fluoro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il) -5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

- (3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(2-naftil)fenil]octaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 (1E)-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b] pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}etanona oxima;
 1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}etanol;
 5 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-pirimidin-5-il-1,1'-bifenil -4-il)octaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 4''-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1 (2H)-il]-1,1':4',1''-terfenil-3-carbonitrila;
 10 (3aR,6aR)-1-[4'-(6-fluoropiridin-3-il)-1,1'-bifenil -4-il]-5-metiloctaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-1-[4'-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,1'-bi-fenil-4-il]-5-metiloctaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-1-[4'-(6-cloropiridin-3-il)-1,1'-bifenil -4-il]-5-metiloctaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 15 4''-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pirrol-1 (2H)-il]-1,1':4',1''-terfenil-4-carbonitrila;
 6-[4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pir-rol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-il)nicotinonitrila;
 (3aR,6aR)-1-{4-[4-(6-cloropiridazin-3-il)piperazin -1-il]fenil}-5-metiloctaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 20 (3aR,6aR)-5-metil-1-{4-[4-(1,3-tiazol-2-il)pipera-zin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-piridin-2-il)piperazin-1-il]fenil]octaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-{4-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 25 2-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pir-rol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitrila;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)fenil]octaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-{4-[4-(6-metilpiridazin-3-il) piperazin-1-il]fenil}octaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 30 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)fenil]octaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)fenil]octaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 4-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrol[3,4-b]pir-rol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitrila;
 (3aR,6aR)-1-{4-[4-(5-etilpirimidin-2-il)piperazin-1-il]fenil}-5-metiloctaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 35 (3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirimidin-5-ilpiperazin-1-il)fenil]octaidropirrol[3,4-b]pirrol;
 (3aR,6aR)-2-{4-[4-(5-metil-hexaidro-pirrol[3,4-b] pirrol-1-il)-fenil]-piperazin-1-il}-

nicotinonitrila;

(3aR,6aR)-1-(4-benzilfenil)-5-metiloctaidropirrolo [3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-(4-fenoxifenil)octaidropirrolo [3,4-b]pirrol;

1-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]fenil}-2-feniletanona;

5 (3aR,6aR)-1-[4-(4-bromofenóxi)fenil]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

4'-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]fenóxi}-1,1'-bifenil-4-

carbonitrila;

{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1 (2H)-il]fenil}(fenil)metanona;

4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1 (2H)-il]benzonitrila;

10 1-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]fenil}metanamina;

3-({4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]benzil}amino)benzonitrila;

5-etil-N-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]benzil}pirimidin-2-

amina;

2-(5-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b] pirrol-1(2H)-il]fenil}piridin-2-

15 il)piridazin-3(2H)-ona;

2-(6-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}piridin-3-il)piridazin-

3(2H)-ona;

2-(5-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b] pirrol-1(2H)-il]fenil}-1,3-tiazol-2-

il)piridazin-3(2H)-ona;

20 5-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-

il)piridino-2-carbonitrila;

(3aR,6aR)-1-[4'-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctaidropirrolo[3,4-

b]pirrol;

5-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol -1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridino-2-

25 carbonitrila;

6-metil-2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo [3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-

il}piridazin-3(2H)-ona;

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,1'-bifenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-

b]pirrol;

30 (3aR,6aR)-1-[4'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1,1' -bifenil-4-il]-5-

metiloctaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(1-tritil-1H-pirazol-4-il) -1,1'-bifenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-

b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(1H-pirazol-4-il)-1,1'-bifenil-4-il]octaidropirrolo[3,4-b]pirrol;

35 3-metil-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4 -b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-

il}piridin-2(1H)-ona;

5-metil-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4 -b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-

il)piridin-2(1H)-ona;

6-metil-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridin-2(1H)-ona;

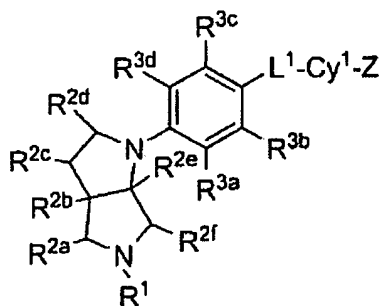
2-{4'-[(3aR,6aR)-5-etilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona;

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-ciclobutilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona; e

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]bifenil-4-il}-4,5-diidropiridazin-3(2H)-ona.

15 15. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto de acordo com a reivindicação 1 e um carregador farmacêuticamente aceitável.

16. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é da fórmula:



(II)

15 ou uma forma de sal, éster, amida, pró medica-mento, ou radiomarcada deste, em que:

R^1 é alquila, cicloalquila C_3-C_5 ou (cicloalquila C_3-C_5)metila;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , e R^{2f} são, cada um, independentemente hidrogênio, metila, ou fluorometila;

20 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} e R^{3d} são, cada um, independentemente hidrogênio, alquila, fluoroalquila, fluoroalcóxi, alcóxi, tioalcóxi, halogênio, ou nitrila, com a condição de que quando um ou mais de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} e R^{3d} são alquila, quando pelo menos um de R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} e R^{3d} é fluoroalquila, fluoroalcóxi, alcóxi, tioalcóxi, halogênio, ou nitrila;

L^1 é uma ligação, oxigênio, enxofre, carbonila, alquileno, alquilcarbonila, alquilamino, $-C(=N-Oalquila)-$, NR^4 , $-C(=O)NR^4-$, ou $-NR^4C(=O)-$;

25 R^4 é hidrogênio ou alquila;

Cy^1 é arila, cicloalquila, cicloalquenila, hetero-arila, ou heterociclo;

Z é um substituinte R^6 ou um grupo representado por $-L^3-Cy^3$;

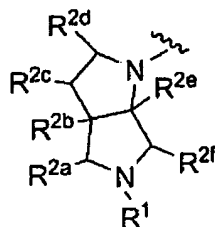
R^6 é hidrogênio, acila, acilóxi, alquenila, alcóxi, alcoxicóxi, alcoxialquila, alcoxicarbonila, alcóxi-imino, alcoxissulfonila, alquila, alquilcarbonila, alquilsulfonila, alquinila, amido, carbóxi, ciano, cicloalquila, fluoroalcóxi, haloalcóxi, haloalquila, halogênio, hidróxi, hidroxialquila, mercapto, nitro, alquiltio, amino, NHR^7 , NR^7R^8 , $-N(R^7)C(=O)R^9$, $-C(=O)NR^7R^8$, ou $N(R^7)SO_2(R^{10})$;

L^3 é uma ligação, oxigênio, enxofre, carbonila, alquilenos, alquilcarbonila, alquilamino, $-C(=N-Oalquila)-$, $NR^{11}-$, $-C(=O)NR^{11}-$, ou $-NR^{11}C(=O)-$;

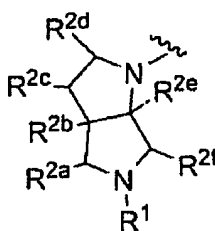
Cy^3 é arila, cicloalquila, cicloalquenila, hetero-arila, ou heterociclo;

R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} em cada ocorrência são independentemente hidrogênio, alquila

C_{1-4} , cicloalquila C_3-C_4 , ou uma (cicloalquila C_3-C_4)amina; contanto que Cy^3 não seja



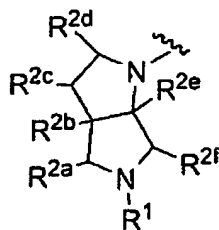
17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que quando L^1 é uma ligação, Z é $-L^3-Cy^3$ e ainda contanto que quando L^1 é uma ligação, Cy^1 é fenila, Z é $-L^3-Cy^3$ e L^3 é uma ligação, Cy^3 não é



15 18. Método, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é de tratar um mamífero tendo uma condição onde a modulação da atividade do receptor de histamina-3 é de benefício terapêutico, o dito método compreendendo administrar a um paciente tendo, ou suscetível ao dito distúrbio com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (II) de acordo com a reivindicação 16.

20 19. Método, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Cy^2 é heteroarila ou heterociclo, cada um tendo 1, 2, ou 3 heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, contanto que pelo menos um heteroátomo é nitrogênio; contanto que quando L^1 é uma ligação, Z é $-L^3-Cy^3$ e ainda contanto que quando L^1 é uma ligação,

ção, Cy^1 é fenila, Z é $-L^3-Cy^3$ e L^3 é uma ligação, Cy^3 não é



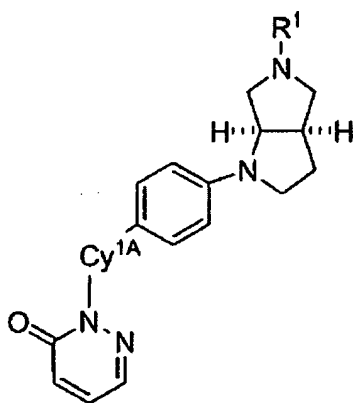
20. Método, de acordo com a reivindicação 19, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a condição ou distúrbio é selecionada do grupo que consiste de doença de Alzheimer aguda, asma, rinite alérgica, distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção, distúrbio bipolar, disfunção cognitiva, déficits cognitivos em distúrbios psiquiátricos, déficits de memória, déficits de aprendizagem, demência, carcinoma cutâneo, abuso de medicamentos, diabetes, diabetes tipo II, depressão, epilepsia, distúrbios gastrointestinais, inflamação, síndrome da resistência à insulina, jet lag, carcinoma medular da tireóide, melanoma, doença de Menière, síndrome metabólica, deficiência cognitiva suave, enxaqueca, alteração da atenção e do humor, doença do movimento, narcolepsia, inflamação neurogênica, obesidade, distúrbio obsessivo compulsivo, dor, doença de Parkinson, síndrome do ovário policístico, esquizofrenia, déficits cognitivos da esquizofrenia, convulsões, choque séptico, Síndrome X, síndrome de Tourette, vertigem, e distúrbios do sono.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a condição ou distúrbio é distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção, doença de Alzheimer, ou demência.

22. Método, de acordo com a reivindicação 18, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a condição ou distúrbio é esquizofrenia ou déficits cognitivos de esquizofrenia.

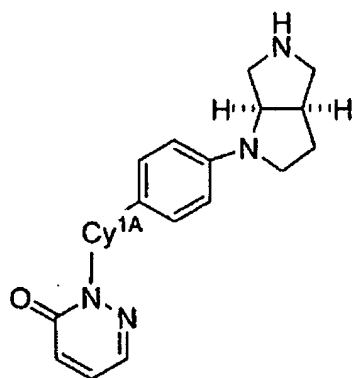
23. Método, de acordo com a reivindicação 18, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a condição ou distúrbio é narcolepsia, distúrbios do sono, rinite alérgica, asma, ou obesidade.

24. Processo, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é de preparar um composto da fórmula (IV)



(IV),

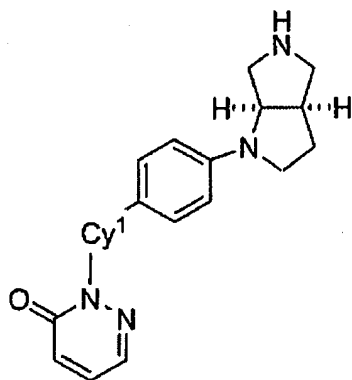
em que R¹ é um grupo alquila e Cy^{1A} é arila ou heteroarila, compreendendo a etapa de tratar um composto da fórmula (III)



(III),

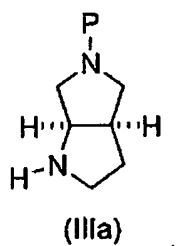
com condições de alquilação para fornecer um composto da fórmula (IV).

- 5 25. Processo, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da fórmula (III)

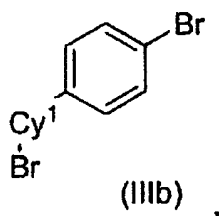


(III),

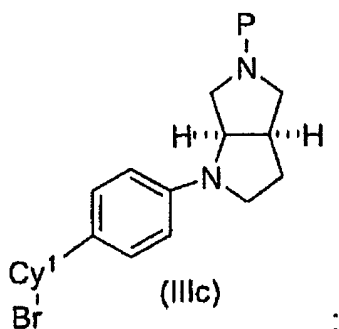
em que Cy¹ é arila é fornecido por um método compreendendo as etapas de:
a)aquecer um composto da fórmula (IIIa),



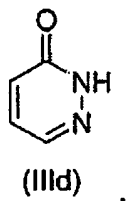
em que P é um grupo de proteção de nitrogênio; e um composto da fórmula (IIIb),



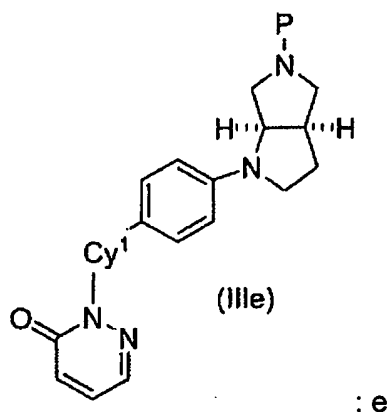
em que Cy¹ é arila, com uma base de carbonato, uma fonte de paládio, e Xantphos
5 em um solvente, para fornecer um composto da fórmula (IIIc),



b)aquecer um composto da fórmula (IIIc), um composto da fórmula (IIId),



uma base de carbonato e uma fonte de cobre em um solvente polar de ebulição alta
para fornecer um composto da fórmula (IIIe),



c)remover o grupo de proteção de nitrogênio para fornecer compostos da fórmula (III).

26. Processo, de acordo com a reivindicação 24, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que

5 Cy¹ é fenila, e

o grupo de proteção de nitrogênio é etoxi-carbonila.

27. Processo, de acordo com a reivindicação 24, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a mistura do composto da fórmula (IIIa) e o composto da fórmula (IIIb) é tratado com carbonato de cézio, uma fonte de paládio, e Xantphos em um solvente.

10 28. Processo, de acordo com a reivindicação 25, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a fonte de paládio é acetato de paládio ou cloreto de paládio.

29. Processo, de acordo com a reivindicação 26, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que a fonte de paládio é cloreto de paládio.

15 30. Processo, de acordo com a reivindicação 25, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente é tolueno.

31. Processo, de acordo com a reivindicação 25, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da fórmula (IIIc) e o composto da fórmula (IIId) são aquecidos com carbonato de potássio, iodeto de cobre (I), e 8-hidroxiquinolina em um solvente polar de ebulição alta.

20 32. Processo, de acordo com a reivindicação 25, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da fórmula (IIIc) e o composto da fórmula (IIId) são aquecidos com carbonato de potássio e pó de cobre em um solvente polar de ebulição alta.

25 33. Processo, de acordo com as reivindicações 30 ou 31, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente polar de ebulição alta é selecionado de N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, piridina, e 4-metilpiridina.

34. Processo, de acordo com a reivindicação 31, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o solvente polar de ebulição alta é N,N-dimetilformamida.

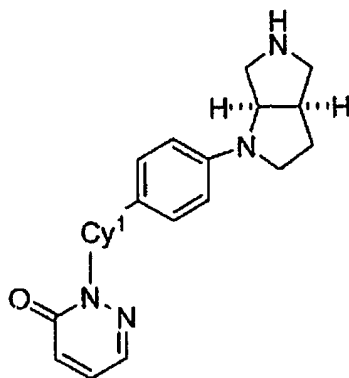
35. Processo, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da fórmula (IIIe) é tratado com brometo de hidrogênio ou cloreto de hidrogênio anidro em ácido acético.

36. Processo, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da fórmula (IIIe) é tratado com uma base.

37. Processo, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a condição de alquilação compreende tratar uma mistura de um composto da fórmula (III) e formaldeído, acetaldeído, ou cicloalquil cetonas, com triacetoxiboroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio, ou boroidreto de sódio.

38. Processo, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que as condições de alquilação compreendem tratar uma mistura de um composto da fórmula (III) e formaldeído com triacetoxiboroidreto de sódio.

39. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é da fórmula (III)



(III)

em que Cy¹ é arila, ou um sal deste.

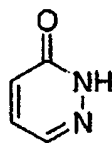
40. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é sal de dibenzoil-D-tartrato de (3aR,6aR)-hexaidropirrólo [2,3-c]pirrólo-5(1H)-carboxilato de etila.

41. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para preparar sal de dibenzoil-D-tartrato de (3aR,6aR)-hexaidropirrólo[2,3-c]pirrólo-5(1H)-carboxilato de etila compreendendo a etapa de reagir hexaidropirrólo[3,4-b]pirrólo-5(1H)-carboxilato de etila com monoidrato do ácido D-dibenzoiltartárico.

42. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para preparar um composto da fórmula (IV),

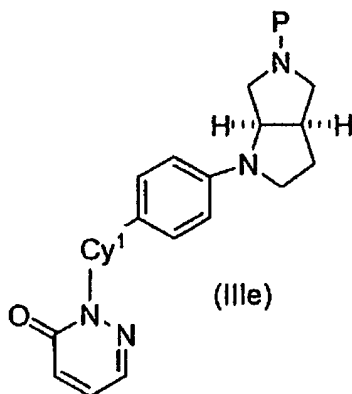
(IIIc)

(11c)



(IIIId)

uma base de carbonato e uma fonte de cobre em um solvente polar de ebulição alta para fornecer um composto da fórmula (IIIe),



(IIIe)

; e

e)remover o grupo de proteção de nitrogênio para fornecer compostos da fórmula (III) e alquilar para fornecer compostos da fórmula (IV).

- 5 43. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é monoidrato da Forma A de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il} piridazin-3(2H)-ona, monoidrato da Forma B de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il] -1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, tri-hemi-hidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, ani-
10 drato de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, ou anidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

44. Monoidrato da Forma A de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1' -bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino,
15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que demonstra pelo menos um pico característico no padrão de difração de pó de raio x em valores de dois teta de 3,90±0,2, 16,72±0,2, 16,99±0,2, 17,17±0,2, 18,12±0,2, 19,72±0,2, 19,98±0,2, 20,25±0,2, 23,96±0,2, 27,65±0,2, e 28,93±0,2.

45. Monoidrato da Forma B de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1' -bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino,
20 **CARACTERIZADO** pelo fato de que demonstra pelo menos um pico característico no padrão de difração de pó de raio x em valores de dois teta de 4,39±0,2, 10,45±0,2, 11,92±0,2, 12,52±0,2, 13,45±0,2, 16,71±0,2, 16,92±0,2, 17,62±0,2, 17,90±0,2, 19,10±0,2, 20,46±0,2, e

20,63±0,2.

46. Tri-hemi-hidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino, **CARACTERIZADO** pelo fato de que demonstra pelo menos um pico característico no padrão de difração de pó de raio x em valores de dois teta de 4,03±0,2, 13,92±0,2, 15,55±0,2, 15,61±0,2, 15,93±0,2, 16,15±0,2, 24,37±0,2, 24,66±0,2, 25,12±0,2, 25,68±0,2, e 27,90±0,2.

47. Anidrato de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino, **CARACTERIZADO** pelo fato de que demonstra pelo menos um pico característico no padrão de difração de pó de raio x em valores de dois teta de 4,34±0,2, 8,69±0,2, 13,04±0,2, 15,82±0,2, 17,11±0,2, 18,35±0,2, 18,93±0,2, 20,74±0,2, 22,40±0,2, 23,04±0,2, e 26,45±0,2.

48. Anidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino, **CARACTERIZADO** pelo fato de que demonstra pelo menos um pico característico no padrão de difração de pó de raio x em valores de dois teta de 6,27±0,2, 12,59±0,2, 15,15±0,2, 16,71±0,2, 18,49±0,2, 18,95±0,2, 20,31±0,2, 20,97±0,2, 22,44±0,2, 23,82±0,2, 24,03±0,2, 24,67±0,2, 31,90±0,2, e 32,75±0,2.

49. Monoidrato da Forma A de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é substancialmente puro.

50. Monoidrato da Forma B de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é substancialmente puro.

51. Tri-hemi-hidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é substancialmente puro.

52. Anidrato de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é substancialmente puro.

53. Anidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é substancialmente puro.

54. Monoidrato da Forma A de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem os parâmetros de unidade celular em que a é 7,6 Å, b é 7,4 Å, c é 22,7 Å e β é 94,1°.

55. Monoidrato da Forma B de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino,

CARACTERIZADO pelo fato de que tem os parâmetros de unidade celular em que a é 7,6 Å, b é 8,7 Å, c é 40,3 Å.

56. Tri-hemi-hidrato de cloridreto de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona cristalino, **CARACTERIZADO** pelo fato de que tem os parâmetros de unidade celular em que a é 7,3 Å, b é 7,4 Å, c é 22,2 Å e α , β , e γ são, cada um, respectivamente 86,3°, 81,0°, e 77,3°.

57. Processo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para preparar 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona com-preendendo recristalizar o sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilexaidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona em água e dimetil acetamida ou etanol.

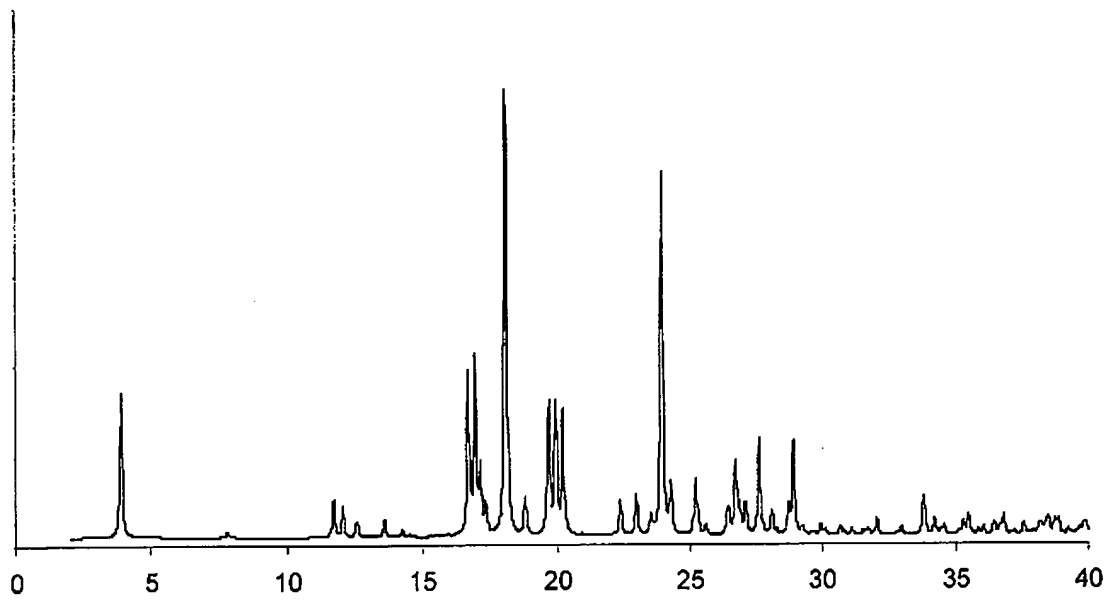
FIGURA 1

FIGURA 2

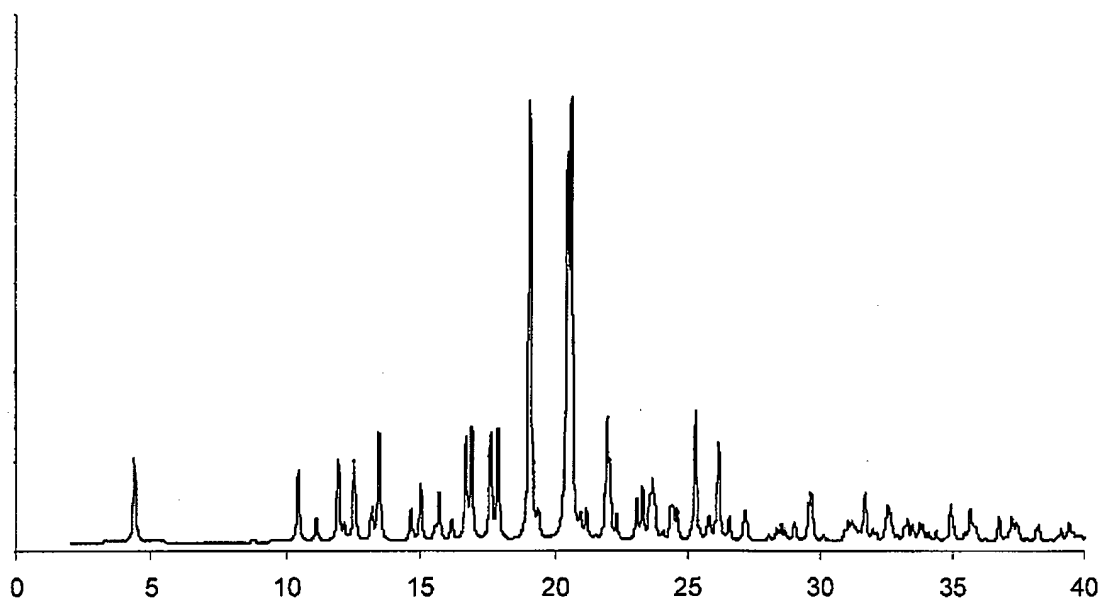


FIGURA 3

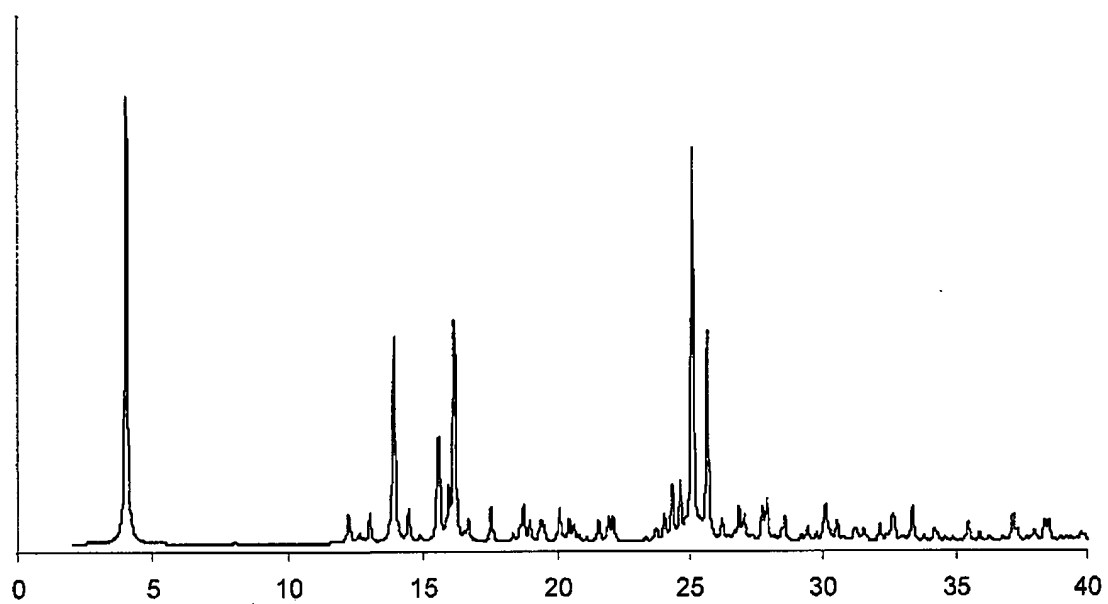


FIGURA 4

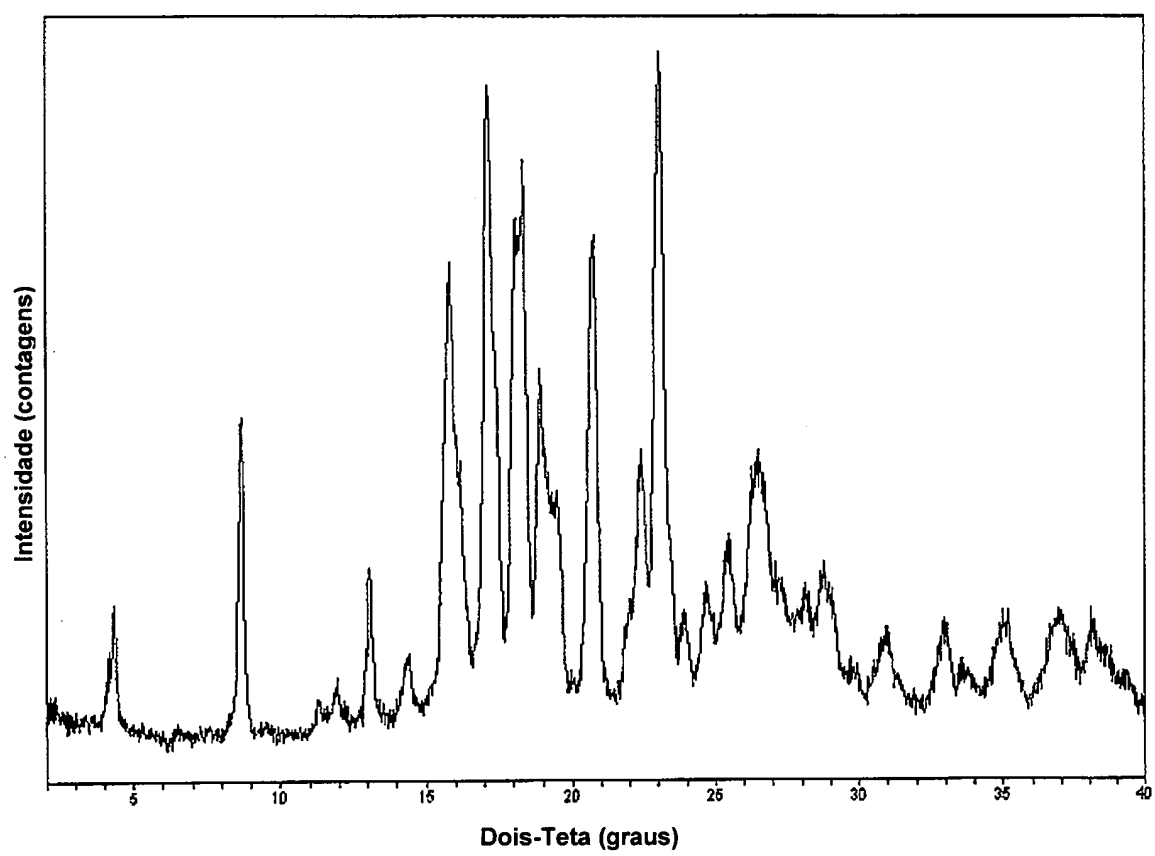
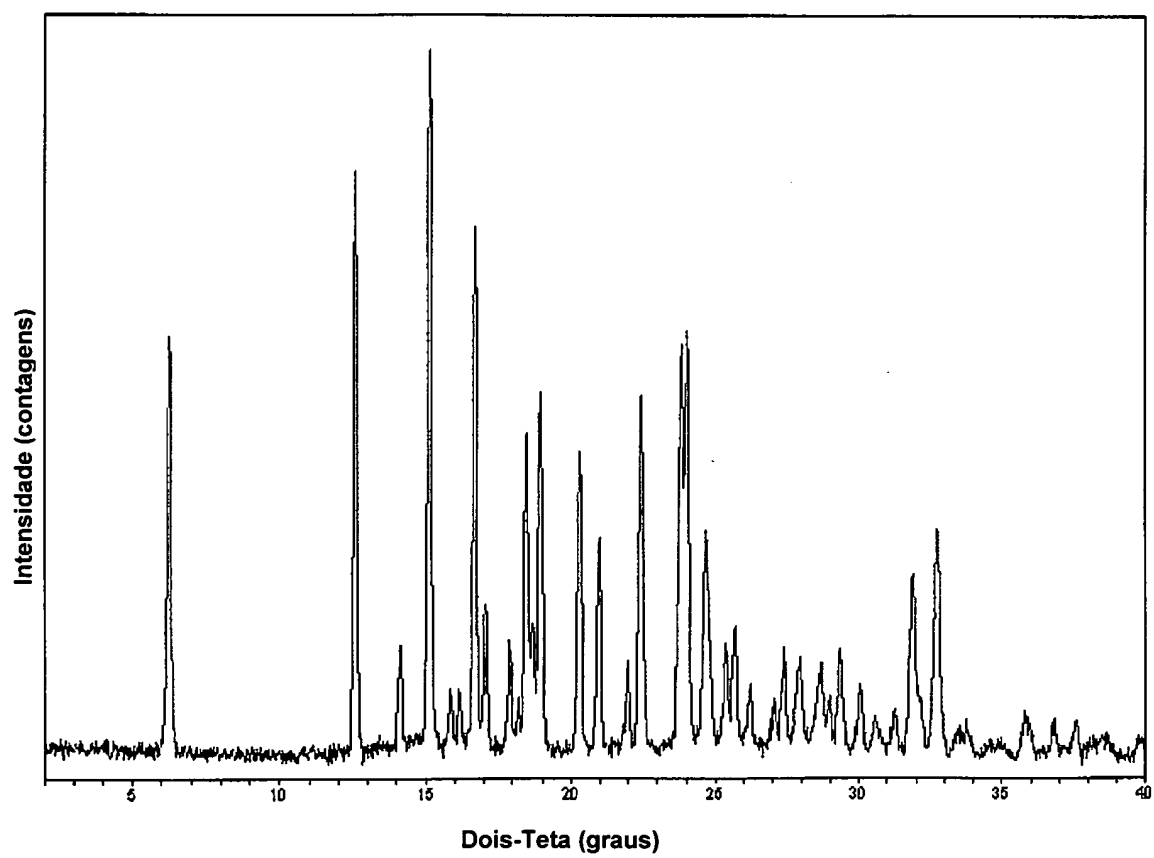


FIGURA 5



RESUMO

"DERIVADOS DE OCTAIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL E SEU USO COMO LIGANTES DO RECEPTOR DE HISTAMINA-3"

- 5 Derivados de octaidro-pirrol[3,4-b]pirrol são úteis em tratar condições ou distúrbios prevenidos ou melhorados por ligantes do receptor de histamina-3. Compostos de octaidro-pirrol[3,4-b]pirrol, métodos para usar tais compostos, composições para fabricá-los, e processos para preparar tais compostos são divulgados aqui.