JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONE
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-088410- -00007-0000
Fecha: 2012-11-21 16:42:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: ~~345~~ 346

Re: PI.-**ABBVIE, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3**".-Clase **C07D 487/04**.-Expediente número **08-088.410.**-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 28 de Agosto de 2012.

2. Debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución número 00210 de 15 de Enero de 2001, se ha **dividido la presente solicitud de patente en dos solicitudes**, a saber:

(1) Una solicitud original compuesta por 33 reivindicaciones, las cuales encuentran pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados ante ese Despacho con la solicitud de patente número **08-088.410**. En este punto considero de gran importancia aclarar que las modificaciones realizadas en dicho nuevo capítulo reivindicatorio serán debidamente sustentadas en el numeral 9.1 del presente escrito, como parte de la respuesta a las objeciones realizadas por el señor Examinador en el Oficio N° 15051.

(2) Una solicitud fraccionada número **08-088.410A,** la cual comprende 19 reivindicaciones que encuentran pleno sustento en las reivindicaciones 24 a 42 presentadas originalmente.

Adicionalmente me permito señalar que la materia técnica mencionada en dicha solicitud fraccionada de ninguna manera cae dentro del alcance de protección del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud original.

3. En conexión con lo anterior, a continuación especifico los documentos anexos al presente memorial y que se relacionan con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

(1) **Solicitud original**: "**DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3**"

(a) Recibos números 12-0095744 y 12-117225 expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago por las reivindicaciones 11 a 33;

(b) Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 33 reivindicaciones.

(2) **Solicitud Divisional A**: "**MÉTODOS PARA SINTETIZAR DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL**".

(a) Recibo número 12-108.165, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;

(b) Recibo número 12-0095727 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago por las reivindicaciones 11 a 19 de la solicitud divisional;

(c) Nuevo resumen-Objeto y Finalidad de la Invención;

(d) Páginas 1 a 193 de la descripción, que corresponden al texto de la descripción de la solicitud de patente número **08-088.410** originalmente presentada;

(e) Página 194-201 que corresponde al nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 19 reivindicaciones que, como se comentó previamente, encuentran pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **08-088.410** actualmente radicada;

(f) Figuras;

(g) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

(h) Tarjeta de propietario;

(i) Fotocopia de los documentos que acreditan el traspaso de los derechos de la presente invención que los autores de dicho invento hacen a favor de mi representado, junto con sus traducciones oficiales;

(j) Documento que acredita la cesión entre la sociedad solicitante **ABBOTT LABORATORIES** y la sociedad **ABBVIE, INC**; junto con sus anexos y su Traducción;

(k) Fotocopia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o a al doctor ENRIQUE ALVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **ABBVIE, INC.,** organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y domiciliada en North Chicago, Estado de Illinois, Estados Unidos de América; y

(l) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes.

4. Como la fecha de presentación de la solicitud resultante del presente fraccionamiento es la misma --**25 de Agosto de 2008--,** atentamente solicito a usted se sirva dar a la solicitud fraccionada el mismo número de Expediente de la solicitud original, acompañada de la letra **A**, para su identificación.

5. En cuanto a la reivindicación de la prioridad respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, la cual fue reivindicada oportunamente en Fase Internacional de las solicitudes número US 60/776.509 de 24 de Febrero de 2006.

6. Ratifico a usted que la sociedad titular de la solicitud fraccionada en cuestión es **ABBVIE, INC.,** organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América y domiciliada en North Chicago, Estado de Illinois, Estados Unidos de América.

7. Así mismo, reitero a usted que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fue presentado con mi memorial del 17 de Octubre de 2012.

8. De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión 486, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

9. RESPUESTA A LAS OBJECIONES DEL SEÑOR EXAMINADOR EXPUESTAS EN EL CONCEPTO TÉCNICO N° 15051

Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **15051** bajo los acápites de excepciones a la patentabilidad, claridad, novedad y nivel inventivo respecto a la solicitud actualmente presentada ante ese Despacho, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones hechas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de las cuales se superan completamente dichas objeciones.

9.1. MODIFICACIONES REALIZADAS EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD DE PATENTE ORIGINAL

Inicialmente me permito manifestar ante ese Despacho que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión:

- Las reivindicaciones 1 y 16 se han limitado al eliminar cualquier referencia a ésteres, amidas y profármacos, y mediante la restricción de los posibles significados de las variables L^1, Cy^1, Cy^2 y Cy^3;

- Las reivindicaciones 8 y 12 han sido modificadas teniendo en cuenta los cambios realizados en la reivindicación 1, de la cual son dependientes;

- En la reivindicación 14 se han eliminado compuestos específicos que no caen dentro del alcance de la nueva reivindicación 1;

- Las reivindicaciones 18 a 42 han sido eliminadas

- Las nuevas reivindicaciones 19 a 23 corresponden a las reivindicaciones 44 a 48 presentadas originalmente, las cuales han sido modificadas para establecer que los compuestos cristalinos allí revelados se caracterizan por todos los picos representativos que conforman el respectivo patrón de difracción de rayos X en polvo.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- Las nuevas reivindicaciones 24 a 32 corresponden a las reivindicaciones 49 a 57 presentadas originalmente; y,

- La nueva reivindicación 33 depende de la reivindicación 16 y se encuentra dirigida a proteger compuestos químicos específicos que encuentran pleno sustento en la reivindicación 14 presentada originalmente.

De lo anterior es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud original, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

9.2 **EXCEPCIONES A LA PATENTABILIDAD**

De acuerdo con el señor Examinador las reivindicaciones 18 a 23 no son patentables de acuerdo con el artículo 20(d) de la Decisión 486 de 2000.

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado en el numeral 9.1 del presente memorial, atentamente me permito señalar ante ese Despacho que el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 18 a 23, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

9.3 **CLARIDAD DE LA SOLICITUD DE PATENTE ORIGINAL**

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

- ***"En las reivindicaciones 1, 8, 12, 16, 24, 31, para los sustituyentes R1, C_{y2}, C_{y3}, los radicales arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclo, C_{1-4}cicloalquilo, los cuales son géneros funcionales, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido restringir el alcance de las reivindicaciones 1, 8, 12 y 16 (las reivindicaciones 24 y 31 han sido eliminadas de la solicitud) definiendo que las variables Cy^1, Cy^2 y Cy^3 representan un grupo químico seleccionado entre fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heterociclo monocíclico o bicíclico, lo cual

corresponde a una generalización razonable de los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión.

De otro lado, me permito señalar ante ese Despacho que el radical cicloalquiloC_3-C_5 como posible significado de la variable R^1 corresponde a una generalización razonable del grupo cicloalquilo con base en los ejemplos revelados en la descripción de la solicitud, razón por la cual atentamente solicito al señor Examinador la reconsideración de la objeción realizada a éste respecto.

- ***"En la reivindicación 13, el término 'opcionalmente' es un término impreciso y no permite su comparación con el estado de la técnica, por lo que se sugiere al solicitante sustituirlo por un término concreto"***

Atendiendo a lo anterior, el solicitante ha decidido reemplazar en la reivindicación 13 la expresión: *'Cy^2 es piridina opcionalmente sustituida con ciano'*, por la nueva frase: *'Cy^2 es piridina no sustituida o piridina sustituida con ciano'*, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"Las reivindicaciones 24 - 42 mencionan un procedimiento pero este no se define mediante las condiciones específicas para realizarse. Se sugiere entonces, incluirlas dentro del mismo. definir la invención por sus características esenciales, estructurales o funcionales"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido retirar de la solicitud de patente en cuestión las reivindicaciones 24 a 42, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"En la reivindicación 26 mencionan un proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en la que el grupo protector de nitrógeno es etoxicarbonilo. Sin embargo, en la reivindicación 24 no aparece información relacionada con grupos protectores, por lo que se requiere realizar la correspondiente corrección"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido retirar de la solicitud de patente en cuestión las reivindicaciones 24 a 26, con lo

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"Las reivindicaciones 43 - 57 mencionan el polimorfo del compuesto... // ...para los cuales se mencionan características como el patrón de difracción de rayos X en polvo (para estos en particular es preciso incluir todos los picos que sean representativos dentro de las correspondientes reivindicaciones) y la unidad de celda; sin embargo, para la caracterización completa de los polimorfos, es necesario que se alleguen además, espectros Raman; Infrarrojo, RMN-C y métodos términos que permitan caracterizar por completo la sal"***

En respuesta a lo anterior me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas:

i. Las nuevas reivindicaciones 19 a 23 (correspondientes a las reivindicaciones 44 a 48 presentadas originalmente) han sido modificadas de tal manera que ahora se encuentran dirigidas a proteger compuestos cristalinos caracterizados por todos los picos representativos que conforman el respectivo patrón de difracción de rayos X en polvo.

ii. De otro lado, me permito señalar que los compuestos cristalinos revelados en las nuevas reivindicaciones 18 a 32 (correspondientes a las reivindicaciones 43 a 57 presentadas originalmente) se encuentran caracterizados con la suficiente información técnica para determinar con plena certeza la forma cristalina de un material. De manera específica me permito señalar que con base en los picos característicos del patrón de difracción de rayos X de acuerdo con las reivindicaciones 19 a 23, y los parámetros de celda unidad de acuerdo con las reivindicaciones 29 a 31, es claro la persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de establecer si un compuesto cae dentro del alcance de protección de dichas reivindicaciones.

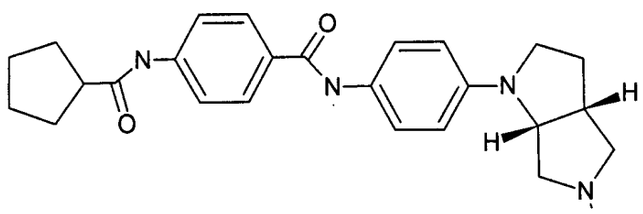
Visto lo anterior me permito manifestar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y encuentra pleno sustento en la descripción de la invención.

9.4 **NOVEDAD DE LA SOLICITUD DE PATENTE ORIGINAL**

El señor Examinador ha objetado la novedad de las reivindicaciones 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11 y 12 con base en las enseñanzas del documento WO 2006018220 (**D1**), y de las reivindicaciones 16 y 17 con base en las enseñanzas del documento US 7,399,765 (**D2**), argumentando en ambos casos que las características esenciales de los compuestos revelados en tales reivindicaciones habían sido divulgadas previamente en las anterioridades señaladas.

En respuesta a lo anterior y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

- El documento D1 divulga aminas policíclicas sustituidas con arilo, incluyendo varios compuestos que comprenden un grupo hexahidro-pirrolo [3,4-b]pirrol. En este sentido, el compuesto revelado en el ejemplo 12 de dicha anterioridad presenta la siguiente estructura química:

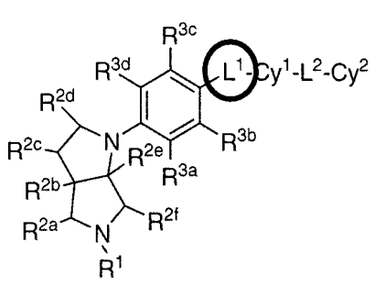


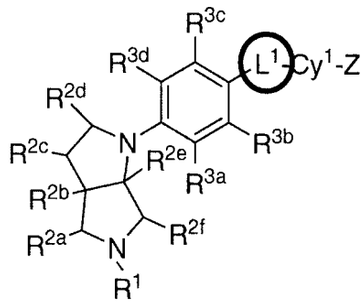
En la cual el grupo hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol está enlazado a un grupo fenilo que está sustituido en posición -para- con un grupo amida y que a su vez está enlazado a otro grupo fenilo, **y donde dicha estructura química resulta común a todos los compuestos ejemplificados en el documento D1.**

- Sin embargo, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión ha sido modificado de tal manera que ahora la variable L^1 que hace parte de las fórmulas I y II no puede representar un grupo $-C(=O)NR^4$ ó un grupo $-NR^4C(=O)-$:

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701





Fórmulas generales I y II de conformidad con las reivindicaciones 1 y 16 de la solicitud de patente en cuestión

Razón por la cual los compuestos químicos que caen dentro del alcance de la presente invención de ninguna manera pueden incluir la estructura química que es común a todos los compuestos divulgados en el documento D1.

Visto lo anterior me permito manifestar ante ese Despacho que los compuestos revelados en las reivindicaciones 1, 2, 5, 7, 8, 10, 11, 12 y 15 del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión son novedosos frente a las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

- Ahora bien, con respecto al documento D2 considero pertinente señalar que dicha anterioridad de ninguna manera divulga de manera específica algún compuesto derivado de 1-(4-Ar_2-fenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol, tal y como se afirma en el primer párrafo de la página 4 de la opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional para el presente caso, toda vez que el documento D2 allí señalado (US 2005/101602) corresponde a la versión publicada del documento D2 (US 7,399,765) mencionado por el señor Examinador en el Concepto Técnico bajo análisis.

Visto lo anterior me permito señalar que los compuestos químicos revelados en las reivindicaciones 16 y 17 de la solicitud de patente en cuestión presentan un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

9.5 **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD DE PATENTE ORIGINAL**

Finalmente, el señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones 24 a 36, 42 y 43 a 57 con base en las enseñanzas de los documentos WO 2006/018220 (**D1**), US 7,399,765 (**D2**) y US 5,917,039 (**D3**).

Con respecto a lo anterior, inicialmente me permito señalar que las reivindicaciones 24 a 36 y 42 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio, con lo cual se superan completamente las objeciones realizadas por el señor Examinador a éste respecto con base en las enseñanzas de los documentos D2 y D3.

Ahora bien, con respecto al nivel inventivo de las reivindicaciones 43 a 57 (nuevas reivindicaciones 18 a 32) el señor Examinador argumenta básicamente que la reivindicación 43 revela un compuesto específico que no se menciona en el documento D1, pero que dicha anterioridad enseña una estructura general a partir de la cual se obtiene dicho compuesto específico, y que las reivindicaciones 44 a 57 corresponden simplemente a la caracterización del compuesto de la reivindicación 43.

Con respecto a lo anterior atentamente me permito señalar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas:

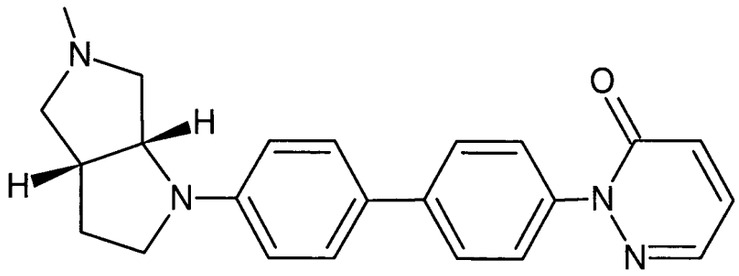
(a) Las nuevas reivindicaciones 18 a 32 se encuentran dirigidas a proteger compuestos cristalinos específicos seleccionados entre: L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona monohidrato Forma A, L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona monohidrato Forma B, clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona trihemihidrato, anhidrato del L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, ó anhidrato del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, donde tales compuestos se encuentran definidos mediante los picos característicos del patrón de difracción de rayos X de acuerdo con las reivindicaciones 19 a 23, y los parámetros de celda unidad de acuerdo con las reivindicaciones 29 a 31.

(b) Sin embargo, de la atenta lectura de los documentos D1 y D2, y tal como lo afirma el señor Examinador en su Concepto Técnico, es claro que tales anterioridades no enseñan los compuestos específicos revelados en las nuevas reivindicaciones 18 a 32 de la solicitud de patente en cuestión, esto es, no enseñan sales e hidratos específicos del compuesto 2-{4'-

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, el cual presenta la siguiente estructura:



(c) En efecto, el compuesto anterior no cae dentro del alcance del documento D1 debido a que, tal como se analizó en el numeral 9.4 del presente memorial, los compuestos divulgados en dicha anterioridad se caracterizan por presentar un grupo hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol que está enlazado a un grupo fenilo sustituido en posición -para- con un grupo amida y que a su vez está enlazado a otro grupo fenilo.

(d) Así mismo, resulta pertinente resaltar una vez más ante ese Despacho que en el documento D2 de ninguna manera se divulga de manera específica algún compuesto derivado de 1-(4-Ar_2-fenil)-octahidropirrolo[3,4-b]pirrol, y por lo tanto es claro que en dicha anterioridad tampoco se divulga el compuesto específico revelado en la nueva reivindicación 18 de la presente invención.

(e) Adicionalmente, es claro que ninguno de los documentos D1 y D2 enseñan o sugieren los picos característicos del patrón de difracción de rayos X para los compuestos específicamente revelados en las nuevas reivindicaciones 18 a 32 de la presente invención.

Ahora bien, con base en lo anterior y teniendo en cuenta que de acuerdo con las indicaciones de la Doctora Sofía Papathoma para el análisis de patentabilidad de un polimorfo, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que los documentos D1 y D2 no afectan de manera alguna el nivel inventivo de la solicitud de patente en cuestión debido a que ninguna de tales anterioridades divulga el mismo compuesto y por lo tanto para la persona medianamente versada en la materia de ninguna manera sería obvio sintetizar una forma cristalina particular o polimorfo de un compuesto que ni siquiera es enseñado en el arte anterior.

En consecuencia, me permito manifestar que las nuevas reivindicaciones 18 a 23 del capítulo reivindicatorio de la invención en cuestión presentan un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 ó la combinación de los mismos, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

10. CONCESIÓN DE LA PATENTE EN OTROS PAÍSES

Aparte de lo mencionado previamente, me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión ha sido aceptada por la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (patente US 7,728,031 B1) y Australia (Patente 2007220889).

En este sentido, ante todo considero de imperiosa necesidad señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, también considero de gran importancia resaltar el hecho de que los Examinadores de las Oficinas de Propiedad Intelectual de Estados Unidos y Australia han reconocido que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión es novedosa, inventiva e industrialmente aplicable, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000.

11. CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter novedoso e inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas del estado de la técnica anterior, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

12. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar tanto la solicitud de patente original, como la solicitud de patente divisional anteriormente mencionada a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder los privilegios de patente solicitados.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0095744

Bogotá D.C., Septiembre 18 de 2012 - 09:11:19

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230694	17/09/2012	26.690.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
13	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	30.000.00	390.000.00
				$390.000.00

SON: **TRESCIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-088410- -00007-0000
Fecha: 2012-11-21 16:42:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 343

91

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 117225

Bogotá D.C., Noviembre 13 de 2012 - 17:00:25

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	485402622	13/11/2012	8.130.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	30.000.00	300.000.00
				$300.000.00

SON: **TRESCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

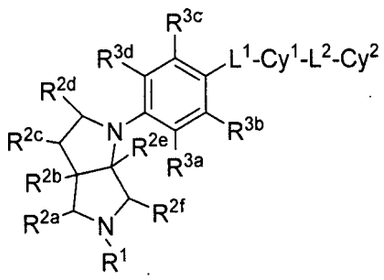
Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-088410- -00007-0000
Fecha: 2012-11-21 16:42:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 343

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o forma radioetiquetada del mismo, en donde:

R^1 es alquilo, C_3-C_5 cicloalquilo, o (C_3-C_5 cicloalquil)metilo;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} cada uno son en forma independiente hidrógeno, metilo, o fluorometilo;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, o nitrilo, con la salvedad de que cuando uno o más de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son alquilo, entonces al menos uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} es fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, o nitrilo;

L^1 es un enlace, oxígeno, azufre, carbonilo, alquileno, alquilcarbonilo, alquilamino, -C(=N-Oalquil)- ó NR^4,

L^2 es un enlace, oxígeno, azufre, carbonilo, alquileno, alquilcarbonilo, alquilamino, -C(=N-Oalquil)-, NR^5, -C(=O) NR^5-, o $-NR^5C(=O)$-,

Cy^1 es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heterociclo monocíclico o bicíclico;

Cy^2 es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, heterociclo monocíclico o bicíclico, en donde la porción heteroarilo o heterociclo tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, con la salvedad de que al menos uno heteroátomo es nitrógeno; y

R^4 y R^5 en cada oportunidad es hidrógeno o alquilo;

donde los átomos de carbono de los grupos fenilo están sustituídos con hidrógeno o están sustituídos con sustituyentes independientemente

seleccionados entre alcoxiC_1-C_{10}, alquiloC_1-C_{10}, ciano, halógeno, oxo, nitro y -NR^7R^8;

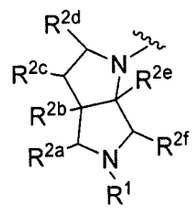
donde los átomos de carbono de los grupos naftilo están sustituídos con hidrógeno o están sustituídos con sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxiC_1-C_{10}, alquiloC_1-C_{10}, ciano, halógeno, oxo, nitro y -NR^7R^8;

donde los grupos heteroarilos están sustituídos con hidrógeno o están sustituídos con sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxiC_1-C_{10}, alquiloC_1-C_{10}, ciano, halógeno, oxo, -NR^7R^8 y tritilo;

donde los heterociclos no aromáticos están sustituídos con hidrógeno o están sustituídos con sustituyentes independientemente seleccionados entre alcoxiC_1-C_{10}, alquiloC_1-C_{10}, ciano, halógeno, oxo y -NR^7R^8;

donde R^7 y R^8 son independientemente seleccionados entre hidrógeno, alquiloC_1-C_4 y cicloalquiloC_3-C_4;

con la salvedad de que Cy^2 no es:



2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L^1 es un enlace.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L^2 es un enlace.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L^1 y L^2 cada uno son un enlace.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} son todos hidrógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde al menos dos de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, o R^{3d} son un sustituyente distinto a hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son todos hidrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L^1 es un enlace; L^2 es un enlace; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son todos hidrógeno; Cy^1 es fenilo, y Cy^2 es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heterociclo monocíclico o bicíclico, en donde la porción heteroarilo o heterociclo tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, con la salvedad de que al menos un heteroátomo es nitrógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde Cy^2 es piridazinona.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es alquilo; L^1 es un enlace; L^2 es un enlace; R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} cada uno es hidrógeno; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son todos hidrógeno; Cy^1 es fenilo, y Cy^2 piridazinona.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^1 es metilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L^1 es un enlace; L^2 es un enlace; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son todos hidrógeno; Cy^1 es piperazina, y Cy^2 es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, o heterociclo monocíclico o bicíclico, en donde la porción heteroarilo o heterociclo tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, con la salvedad de que al menos un heteroátomo es nitrógeno.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde Cy^2 es piridina no sustituída o piridina sustituida con ciano.

14. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo formado por:

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[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)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

4''-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1':4',1''-terfenil-3-carbonitrilo;

(3aR,6aR)-1-[4'-(6-fluoropiridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-1-[4'-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-1-[4'-(6-cloropiridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

4"-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1':4',1"-terfenil-4-carbonitrilo;

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

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

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

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

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

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirimidin-5-ilpiperazin-1-il)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

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

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

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

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

(3aR,6aR)-1-[4'-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

6-metil-2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[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]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

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

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

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

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

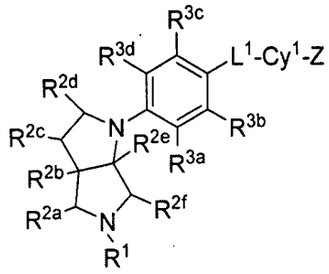
2-{4'-[(3aR,6aR)-5-etilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona;

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

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

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

16. Un compuesto de la fórmula:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o forma radioetiquetada del mismo, en donde:

R^1 es alquilo, C_3-C_5 cicloalquilo, o (C_3-C_5 cicloalquil)metilo;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} cada uno son en forma independiente hidrógeno, metilo, o fluorometilo;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} cada uno son en forma independiente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, o nitrilo, con la salvedad de que cuando uno o más de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son alquilo, entonces al menos uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} es fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, o nitrilo;

L^1 es un enlace, oxígeno, azufre, carbonilo, alquileno, alquilcarbonilo, alquilamino, -C(=N-Oalquil)- ó NR^4;

R^4 es hidrógeno o alquilo;

Cy^1 es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico, o heterociclo monocíclico o bicíclico;

Z es un sustituyente R^6 o un grupo representado por $-L^3-Cy^3$;

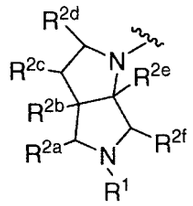
R^6 es hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, amino, NHR^7, NR^7R^8, $-N(R^7)C(=O)R^9$, $-C(=O)NR^7R^8$, o $N(R^7)SO_2(R^{10})$;

L^3 es un enlace, oxígeno, azufre, carbonilo, alquileno, alquilcarbonilo, alquilamino, -C(=N-Oalquil)-, NR^{11}, $-C(=O)\ NR^{11}-$, o $-NR^{11}C(=O)-$;

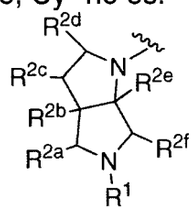
Cy^3 es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico, o heterociclo monocíclico o bicíclico;

R^7, R^8, R^9, R^{10}, y R^{11} en cada oportunidad son en forma independiente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_3-C_4 cicloalquilo, o una (C_3-C_4 cicloalquil)amina;

con la salvedad de que Cy^3 no es



17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde cuando L^1 es un enlace, Z es $-L^3-Cy^3$ y además con la salvedad de que cuando L^1 es un enlace, Cy^1 es fenilo, Z es $-L^3-Cy^3$ y L^3 es un enlace, Cy^3 no es:



18. Un compuesto que es L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona monohidrato Forma A, L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

monohidrato Forma B, clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona trihemihidrato, anhidrato del L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, ó anhidrato del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

19. L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona monohidrato Forma A cristalino que muestra picos característicos en el patrón de difracción de rayos X sobre polvo en valores de dos theta 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, y 28,93 ± 0,2.

20. L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona monohidrato Forma B cristalino que muestra picos característicos en el patrón de difracción de rayos X sobre polvo en valores de dos theta 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, y 20,63 ± 0,2.

21. Clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona trihemihidrato cristalino que muestra picos característicos en el patrón de difracción de rayos X sobre polvo en valores de dos theta 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, y 27,90 ± 0,2.

22. Anhidrato cristalino del L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona que muestra picos característicos en el patrón de difracción de rayos X sobre polvo en valores de dos theta 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, y 26,45 ± 0,2.

23. Anhidrato cristalino del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona que muestra picos característicos en el patrón de difracción de rayos X sobre polvo en valores de dos theta 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, y 32,75 ± 0,2.

24. L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona monohidrato Forma A cristalino, sustancialmente puro.

25. L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona monohidrato Forma B cristalino, sustancialmente puro.

26. Trihemihidrato cristalino del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, sustancialmente puro.

27. Anhidrato cristalino del 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona L-tartrato, sustancialmente puro.

28. Anhidrato cristalino del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, sustancialmente puro.

29. Monohidrato cristalino del L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona Forma A con los parámetros de la celda unidad donde a es 7,6 Å, b es 7,4 Å, c es 22,7 Å y β es 94,1°.

30. Monohidrato cristalino del L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona Forma B con los parámetros de la celda unidad donde a es 7,6 Å, b es 8,7 Å, c es 40,3 Å.

31. Trihemihidrato cristalino del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

con los parámetros de la celda unidad donde a es 7,3 Å, b es 7,4 Å, c es 22,2 Å y α, β, y γ son cada uno respectivamente 86,3°, 81,0°, y 77,3°.

32. Un proceso para preparar 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona que comprende recristalizar sal L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona en agua y dimetil acetamida o etanol.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, el cual es seleccionado entre:

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

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

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

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

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

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

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

(3aR,6aR)-1-(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

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

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

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

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

(3aR,6aR)-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

(3aR,6aR)-1-(4'-etoxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-4-ilfenil)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-3-ilfenil)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-1-[4-(2,6-difluoropiridin-3-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-1-[4'-(etiltio)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

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

(3aR,6aR)-1-[4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(1-naftil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-1-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(2-naftil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-1-(4-bencilfenil)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

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

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

3-({4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]bencil}amino)benzonitrilo;

5-etil-N-{4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]bencil}pirimidin-2-amina;

DIVISIONAL

ABBVIE, INC

EXPEDIENTE NO. 08-088.410A

23

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. **08-088.410A**

54. TÍTULO **"MÉTODOS PARA SINTETIZAR DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 487/04**

71. SOLICITANTE **ABBVIE, INC**

DOMICILIO NORTH CHICAGO, ESTADO DE ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 21 NOV 2013

(FORMA P 10)

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

ABBVIE, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

ALICIA LLOREDA RICAURTE
Nombre del representante legal

Tipo de empresa: Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☒

Documento de identificación: C.C. ☒ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Número 39.690.713 de Usaquén

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular		Ciudad
Estado de Delaware, Estados Unidos de América.	1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, Estados Unidos de América.		North Chicago
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**	
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270	

☒ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

ALICIA LLOREDA RICAURTE	39.690.713 de Usaquén	53.215
Apellidos y Nombre	**documento de identificación**	**Tarjeta profesional**

Dirección y domicilio		Ciudad
Calle 72 No 5-83 piso 5to		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____	Expediente	Expediente_____
De: _____	08-088.410	De: _____
A: _____	De: 08-088.410	A: _____
	A: 08-088.410A	

5. Comprobante de Pago No 12-108165 **Fecha** 16/10/12

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
ALICIA LLOREDA RICAURTE	
Nombre y apellidos	Firma
39.690.713 de Usaquén	53.215
C.C	Tarjeta Profesional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 108165

Bogotá D.C., Octubre 16 de 2012 - 17:06:56

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	452484616	16/10/2012	12.820.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-088410- -00007-0000
Fecha: 2012-11-21 16:42:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 343

23
26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0095727

Bogotá D.C., Septiembre 18 de 2012 - 09:11:19

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230694	17/09/2012	26.690.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
9	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	270.000.00
				$270.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
- -
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-088410- -00007-0000
Fecha: 2012-11-21 16:42:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 343

24
27

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-10-11-679
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de Illinois
Secretario de Estado
País de Destino: COLOMBIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Jillian A. Pare
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el 5 de octubre de 2012
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C12SR24081
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    Jesse White
    Secretario de Estado
    Estado de Illinois

Esta Apostilla certifica exclusivamente la firma y el sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para el cual se expidió.
ESTA APOSTILLA NO ES VALIDA DENTRO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

[illegible] ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 387015.DOC v.1}

Dado y firmado este

(firma: ilegible)

Thomas C. Freyman

Vicepresidente Ejecutivo, Director Financiero

AbbVie Inc.

Fecha: 9 / 21 / 12

Estado de Illinois

Condado de Lake

Firmado y testificado ante mí el 9 / 27 / 12 por Thomas C. Freyman

Firma (ilegible)

Sello Oficial
Jillian A. Pare
Notario Público - Estado de Illinois
Mi nombramiento expira: 01/25/13

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 11 de octubre de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



AbbVie, Inc, una compañia organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware.

con domicilio en
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

AbbVie Inc., a company organized and existing under the laws of Delaware

16
29

domiciled at

1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, U.S.A

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

COUNTRY OF DESTINATION: COLOMBIA

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 Octobre 1961

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by JILLIAN A. PARE

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

   Certified

5. Chicago, Illinois

6. OCTOBER 5, 2012

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C12SR24081

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

This Apostille only certifies the signature and the seal or stamp it bears. It does not certify content of the document for which it was issued.

THIS APOSTILLE IS NOT VALID WITHIN THE UNITED STATES OF AMERICA.

♻ Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. April 2012 — 110M — I 168.3

Given and signed this

Thomas C. Freyman

Thomas C. Freyman

Executive Vice President, Finance and Chief Financial Officer

AbbVie Inc.

Date: 9/27/12

State of Illinois
County of Lake
Signed and attested before me on 9/27/12 by Thomas C. Freyman

Signature

OFFICIAL SEAL
JILLIAN A PARE
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:01/25/13

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud: **08-088.410A**

(22) Fecha de solicitud: 25-08-08

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
60/776,509 24-02-06 US

(51) Int Cl: C07D 487/04

(71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC**

(72) Inventor(es): COWART, Marlon, D.; ZHAO, Chen; SUN, Minghua; BLACK, Lawrence, A.; ZHENG, Guo Zhu; GREGG, Robert, J.; ZHANG, Geoff, G.Z.; SHEIKH, Ahmad, Y.; LOU, Xiaochun; HENRY, Rodger, F.; BARNES, David, M.; KOLACZKOWSKI, Lawrence; HAIGHT, Anthony, R.; CHANG, Sou-Jen; WITTENBERGER, Steven, J. y FICKES, Michael, G.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-09-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 16-02-07
No. de solicitud: ***PCT/US2007/062329***

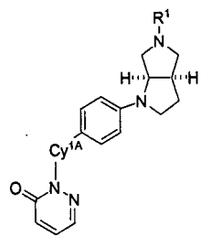
(87) Publicación internacional
Fecha: ***07-09-07***
No. publicación: ***WO 2007/100990 A3***

(54) Titulo: **"MÉTODOS PARA SINTETIZAR DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL"**

Resumen - Reivindicación(es):

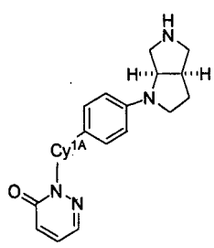
Reivindicación número 1.-

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

donde R^1 es un grupo alquilo y Cy^{1A} es arilo o heteroarilo, que comprende el paso de tratar un compuesto de fórmula (III):



(III),

con condiciones de alquilación para dar un compuesto de fórmula (IV).

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: **08-088.410A** (22) Fecha de solicitud: 25-08-08
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

(71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC**

(72) Inventor(es): COWART, Marlon, D.; ZHAO, Chen; SUN, Minghua; BLACK, Lawrence, Á.; ZHENG, Guo Zhu; GREGG, Robert, J.; ZHANG, Geoff, G.Z.; SHEIKH, Ahmad, Y.; LOU, Xiaochun; HENRY, Rodger, F.; BARNES, David, M.; KOLACZKOWSKI, Lawrence; HAIGHT, Anthony, R.; CHANG, Sou-Jen; WITTENBERGER, Steven, J. y FICKES, Michael, G.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	60/776,509	24-02-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-09-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 16-02-07
No. de solicitud: ***PCT/US2007/062329***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***07-09-07***
No. publicación: ***WO 2007/100990 A3***

(54) Titulo: **MÉTODOS PARA SINTETIZAR DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: **08-088.410A** (22) Fecha de solicitud: 25-08-08
(51) Clasificación Internacional: C07D 487/04

(71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC**

(72) Inventor(es): COWART, Marlon, D.; ZHAO, Chen; SUN, Minghua; BLACK, Lawrence, A.; ZHENG, Guo Zhu; GREGG, Robert, J.; ZHANG, Geoff, G.Z.; SHEIKH, Ahmad, Y.; LOU, Xiaochun; HENRY, Rodger, F.; BARNES, David, M.; KOLACZKOWSKI, Lawrence; HAIGHT, Anthony, R.; CHANG, Sou-Jen; WITTENBERGER, Steven, J. y FICKES, Michael, G.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	60/776,509	24-02-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-09-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 16-02-07
No. de solicitud: ***PCT/US2007/062329***

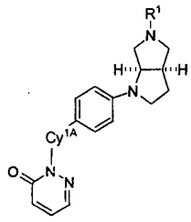
(87) Publicación internacional:
Fecha: ***07-09-07***
No. Publicación: ***WO 2007/100990 A3***

(54) Titulo: **MÉTODOS PARA SINTETIZAR DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

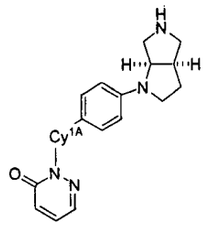
Reivindicación número 1.-

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

donde R^1 es un grupo alquilo y Cy^{1A} es arilo o heteroarilo, que comprende el pasc de tratar un compuesto de fórmula (III):



(III),

con condiciones de alquilación para dar un compuesto de fórmula (IV).

MÉTODOS PARA SINTETIZAR DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Derivados de octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol útiles para tratar condiciones o trastornos que se previenen o mejoran con ligandos del receptor de histamina-3. En la presente se divulgan compuestos octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol, métodos para usar dichos compuestos, composiciones para hacerlos, y procesos para preparar dichos compuestos.

MÉTODOS PARA SINTETIZAR DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4-B]PIRROL

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Nro 60/776.509, presentada el 24 de febrero de 2006, que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

Campo Técnico

La invención se refiere a compuestos octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol, composiciones que comprenden dichos compuestos, sales particulares y polimorfos de los mismos, métodos para hacer los compuestos, sales, y polimorfos, y métodos para tratar condiciones y trastornos usando dichos compuestos y composiciones.

Descripción de la tecnología relacionada

La histamina es un modulador bien conocido de la actividad neuronal. En la literatura se ha informado sobre por lo menos cuatro tipos de receptores de histamina, que típicamente se denominan histamina-1, histamina-2, histamina-3, e histamina-4. Se cree que la clase de receptor de histamina conocida como el receptor de histamina-3 (que a veces también se denomina el receptor de histamina H_3 o el receptor H_3) desempeña un papel en la neurotransmisión en el sistema nervioso central.

El receptor de histamina-3 (H_3) primero fue caracterizado farmacologicamente en terminales nerviosas histaminérgicas (Nature, 302:832-837 (1983)). Los receptores de histamina H_3 capaz de regular la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central y sistema nervioso periférico, y también en órganos periféricos tales como el tracto gastrointestinal. Se ha

mostrado que los ligandos de histamina H_3 son capaces de modular la liberación de histamina, dopamina, serotonina, acetilcolina, y otros neurotransmisores. La existencia de receptores H_3 y su papel establecido para modular la actividad de liberación de neurotransmisor en modelos animales de enfermedad indica la utilidad de los ligandos de histamina H_3 para el tratamiento de la enfermedad. Esto ha sido el motivo la búsqueda, y el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos del receptor H_3 ((Leurs, et al., "The histamine H_3 receptor: From gene cloning to H_3 receptor drugs" Nature Reviews Drug Discovery (2005) v. 4, p107-120; Arrang, et al. Nature, 327:117-123 (1987); Leurs y Timmerman, ed. "The History of H_3 Receptor: a Target for New Drugs", Elsevier (1998)).

La actividad del receptor de histamina H_3 se puede modificar o regular por administración de ligandos del receptor de histamina H_3. Los ligandos pueden demostrar actividad antagonista, de agonista inverso, o de agonista parcial. Por ejemplo, los receptores de histamina H_3 han sido relacionados en condiciones y trastornos relacionados al sistema nervioso central relacionado con la memoria, procesos cognitivos y otros procesos neurológicos, obesidad, y también actividades periféricas y sistémicas, tal como aquellas relacionadas con asma y rinitis alérgica. Aunque existen diversas clases de compuestos que muestran actividad moduladora del receptor H_3, sería beneficioso proveer compuestos adicionales que muestran actividad en los receptores H_3 que se pueden incorporar a composiciones farmacéuticas útiles para métodos terapéuticos.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X sobre polvo de un

polimorfo de Forma A de un monohidrato de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X sobre polvo de un polimorfo de Forma B de un monohidrato de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

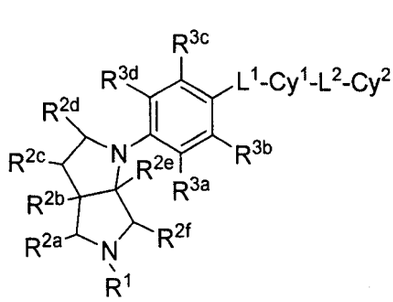
La Figura 3 es un patrón de difracción de rayos X sobre polvo de un polimorfo de clorhidrato de trihemihidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

La Figura 4 es un patrón de difracción de rayos X sobre polvo de un polimorfo de tartrato anhidro de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

La Figura 5 es un patrón de difracción de rayos X sobre polvo de un polimorfo de clorhidrato anhidro de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

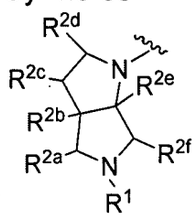
RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención está dirigida a derivados de octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol y, más particularmente, derivados de octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol que tienen un compuesto de fórmula (I):



(I)

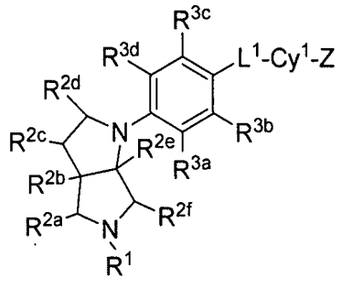
o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida, profármaco, o forma isotópica radioactiva del mismo, en donde R^1 es alquilo, C_3-C_5 cicloalquilo, o (C_3-C_5 cicloalquil)metilo; R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} cada uno es en forma independiente hidrógeno, metilo, o fluorometilo; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son cada uno en forma independiente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, o nitrilo, con la salvedad de que cuando uno o más de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son alquilo, entonces al menos uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} es fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, o nitrilo; L^1 es un enlace, oxígeno, azufre, carbonilo, alquileno, alquilcarbonilo, alquilamino, -C(=N-Oalquil)-, NR^4, -C(=O) NR^4-, o $-NR^4C(=O)-$; L^2 es un enlace, oxígeno, azufre, carbonilo, alquileno, alquilcarbonilo, alquilamino, -C(=N-Oalquil)-, NR^5, -C(=O) NR^5-, o $-NR^5C(=O)-$; Cy^1 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, o heterociclo; Cy^2 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclo; R^4 y R^5 en cada oportunidad es hidrógeno o alquilo; Y con la salvedad de que Cy^2 no es



Otro aspecto de la invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprende compuestos de la invención. Dichas composiciones se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento o prevención de condiciones y desórdenes relacionados con la actividad del receptor H_3.

Además, los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (II) y

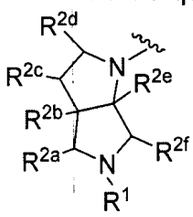
también demuestran una habilidad de modular la actividad del receptor de histamina-3. Los compuestos de fórmula (II) tienen la estructura:



(II)

o una sal aceptable para uso farmacéutico, éster, amida, profármaco, o forma radioetiquetada del mismo, en donde R^1 es alquilo, C_3-C_5 cicloalquilo, o (C_3-C_5 cicloalquil)metilo; R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} cada uno son en forma independiente hidrógeno, metilo, o fluorometilo; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} cada uno son en forma independiente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, o nitrilo, con la salvedad de que cuando uno o más de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} es alquilo, entonces al menos uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} es fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, o nitrilo; L^1 es un enlace, oxígeno, azufre, carbonilo, alquileno, alquilcarbonilo, alquilamino, -C(=N-Oalquil)-, NR^4, -C(=O) NR^4-, o $-NR^4C(=O)$-; R^4 es hidrógeno o alquilo; Cy^1 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, o heterociclo; Z es un sustituyente R^6 o un grupo representado por $-L^3$-Cy^3; R^6 es hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, amino, NHR^7, NR^7R^8, $-N(R^7)C(=O)R^9$, $-C(=O)NR^7R^8$, o $N(R^7)SO_2(R^{10})$; L^3 es un enlace, oxígeno, azufre, carbonilo,

alquileno, alquilcarbonilo, alquilamino, -C(=N-Oalquil)-, NR^{11}, -C(=O) NR^{11}-, o – $NR^{11}C(=O)$-;Cy^3 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, o heterociclo; R^7, R^8, R^9, R^{10}, y R^{11} en cada oportunidad son en forma independiente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_3-C_4 cicloalquilo, o una (C_3-C_4 cicloalquil)amina; con la salvedad de que Cy^3 no es



Aún otro aspecto de la invención se refiere a un método para modular selectivamente actividad del receptor H_3. El método es útil para tratar, o prevenir condiciones y trastornos relacionados la modulación del receptor H_3 en mamíferos. Dichas condiciones y trastornos incluyen enfermedad de Alzheimer, asma, rinitis alérgica, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastorno bipolar, disfunción cognitiva, déficits cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficits de memoria, déficits de aprendizaje, demencia, carcinoma cutáneo, abuso de drogas, diabetes, diabetes de tipo II, depresión, epilepsia, trastornos gastrointestinales, inflamación, síndrome de resistencia a la insulina, desacomodación horaria (jet lag), carcinoma medular de la tiroides, melanoma, enfermedad de Meniere, síndrome metabólico, deterioro cognitivo leve, migraña, alteración del estado de ánimo y la atención, cinetosis, narcolepsia, inflamación neurogénica, obesidad, trastorno compulsivo obsesivo, dolor, enfermedad de Parkinson, síndrome de ovario poliquístico, esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, apoplejías, shock séptico, Síndrome X, síndrome de Tourette, vértigo, y trastornos del sueño. Más en particular, el método es útil para tratar o prevenir condiciones y trastornos relacionados con

el sistema nervioso central relacionados con la memoria, procesos cognitivos y otros procesos neurológicos, obesidad, y también actividades periféricas y sistémicas, tales como aquellas relacionadas con asma, rinitis alérgica y obesidad. Por lo tanto, los compuestos y composiciones de la invención son útiles como un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad modulada por el receptor H_3.

Aún otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas radiomarcadas. Las formas radiomarcadas de compuestos con la fórmula (I) se pueden proveer como composiciones de la invención y se pueden administrar de acuerdo con un método de la invención, típicamente para evaluar o diagnosticar condiciones y trastornos relacionados con la actividad del receptor H_3, por ejemplo en diagnóstico médico por imágenes. Más en particular, se pueden utilizar isótopos que emiten positrones en los compuestos de la invención para el diagnóstico médico por imágenes en PET (tomografía de emisión de positrones), donde se puede determinar la localización de los receptores de histamina H_3, y la extensión en que dichos receptores son ocupados por los ligandos. En este uso, los compuestos de la invención poseen por lo menos un átomo de un radioisótopo que emite positrones que se seleccionan entre ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O, y ^{13}N. Los compuestos de la invención también pueden incorporar isótopos que sean útiles para el diagnóstico por imágenes por sPECT, por ejemplo ^{123}I.

La invención también se refiere a sales particulares y polimorfos de ciertos compuestos de la invención así como composiciones que comprenden dichos compuestos y procesos para prepararlos, sus sales, y polimorfos. La

invención también se refiere a compuestos que son intermediarios en procesos para preparar los compuestos, sales, y polimorfos que se describen aquí.

Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos, procesos para hacer los compuestos, métodos para tratar o prevenir condiciones y trastornos por administración de los compuestos, formas radiomarcadas de los compuestos, sales particulares de ciertos compuestos, en polimorfos en particular de ciertos compuestos, y composiciones que contienen dichas sales, polimorfos, y formas radiomarcadas de los compuestos se describen aquí adicionalmente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definición de términos

Ciertos términos que se utilizan en la memoria descriptiva se utilizan para referirse a las siguientes definiciones, según se detalla a continuación.

El término "acilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de acilo incluyen, pero de manera no taxativa, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

El término "aciloxi", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo acilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de aciloxi incluyen, pero de manera no taxativa, acetiloxi, propioniloxi, e isobutiriloxi.

El término "alquenilo", como se lo usa en la presente documentación,

significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 carbonos, y preferiblemente 2, 3, 4, 5, ó 6 carbonos, y que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquenilos incluyen, sin limitaciones, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-dequenilo.

El término "alcoxilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, sin limitaciones, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, tert-butoxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término "alcoxialcoxi", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de otro grupo alcoxi, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen, pero de manera no taxativa, tert-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, y metoximetoxi.

El término "alcoxialquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alcoxilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen, sin limitaciones, tert-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alcoxi, como se lo define en la

presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen, pero de manera no taxativa, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y tert-butoxicarbonilo.

El término "alcoxisulfonilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alcoxi, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo sulfonilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, pero de manera no taxativa, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo, y propoxisulfonilo.

El término "alquilo", como se lo usa en la presente documentación, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono, y preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 carbonos. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

El término "alquileno" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de entre 1 y 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero de manera no taxativa, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

El término "alquilamino", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo

NH. Los ejemplos representativos de alquilamino incluyen, pero de manera no taxativa, metilamino, etilamino, isopropilamino, y butilamino.

El término "alquilcarbonilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen, pero de manera no taxativa, metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-propilcarbonilo, etcétera.

El término "alquilsulfonilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo sulfonilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen, pero de manera no taxativa, metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término "alquiltio", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen, pero de manera no taxativa, metiltio, etiltio, tert-butiltio, y hexiltio.

El término "alquinilo", como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 10 átomos de carbono, y preferiblemente 2, 3, 4, ó 5 carbonos, y que contiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero de manera no taxativa, acetilenilo, 1-

propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término "amido" como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo amino, alquilamino, o dialquilamino unido a la unidad molecular principal a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de amido incluyen, pero de manera no taxativa, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, y etilmetilaminocarbonilo.

El término "amino", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo $-NH_2$.

El término "arilo", como se lo usa en la presente documentación, significa fenilo, un arilo bicíclico, o un arilo tricíclico. El arilo bicíclico es naftilo, un fenilo fundido con un cicloalquilo, o un fenilo fundido con un cicloalquenilo. El arilo bicíclico de la invención debe estar unido a la unidad molecular principal a través de cualquier átomo de carbono disponible contenido dentro del anillo fenilo. Los ejemplos representativos de arilo bicíclico incluyen, pero de manera no taxativa, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. El arilo tricíclico es antraceno o fenantreno, un arilo bicíclico fundido con un cicloalquilo, un arilo bicíclico fundido con un cicloalquenilo, o un arilo bicíclico fundido con un fenilo. El arilo tricíclico está unido a la unidad molecular principal a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro de un anillo fenilo. Los ejemplos representativos de arilo tricíclico anillo incluyen, pero de manera no taxativa, azulenilo, dihidroantracenilo, fluorenilo, y tetrahidrofenantrenilo.

Los átomos de carbono de los grupos arilo de la presente invención están sustituidos con hidrógeno o opcionalmente están sustituidos con

sustituyentes que se seleccionan independientemente entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, $-NR^7R^8$, (NR^7R^8)carbonilo, $-SO_2N(R^9)$ (R^{10}), y $N(R^9)SO_2(R^{10})$, donde R^7, R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre el grupo hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_3-C_4, y arilo, y R^{10} que se selecciona entre el grupo alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_3-C_4, y arilo. Donde el grupo arilo es un grupo fenilo, la cantidad de sustituyentes es 0, 1, 2, 3, 4, ó 5. Donde el grupo arilo es un arilo bicíclico, la cantidad de sustituyentes es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ó 9. Donde el grupo arilo es un arilo tricíclico, la cantidad de sustituyentes es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ó 9.

El término "arilalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo arilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero de manera no taxativa, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

El término "carbonilo", como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo -C(=O)-.

El término "carboxi" como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo $-CO_2H$.

El término "ciano" como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo -CN, unido a la unidad molecular principal a través del carbono.

El término "cianofenilo", como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo -CN unido a la unidad molecular principal a través de un grupo fenilo, que incluye, pero de manera no taxativa, 4-cianofenilo, 3-cianofenilo, y 2-cianofenilo.

El término "cicloalquilo", como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene entre 3 y 8 carbonos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Cicloalquilo C_3-C_5 se refiere en particular a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene entre 3 y 5 carbonos, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, y ciclopentilo.

El término "cicloalquenilo", como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo hidrocarburo cíclico que contiene entre 3 y 8 carbonos, que contiene 1 ó 2 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptentilo, y ciclooctenilo.

Cada uno de los átomos de carbono de los grupos cicloalquilo o cicloalquenilo de la invención está sustituido con 0, 1, ó 2 sustituyentes que se seleccionan entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, oxo, nitro, alquiltio, $-NR^7R^8$, (NR^7R^8)carbonilo, $-SO_2N(R^9)$ (R^{10}), y $-N(R^9)SO_2(R^{10})$, donde, R^7, R^8, R^9, y R^{10} se definen aquí.

El término "cicloalquilcarbonilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo cicloalquilo, como se lo define en la

presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de cicloalquilcarbonilo incluyen, pero de manera no taxativa, ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, y cicloheptilcarbonilo.

El término "cicloalquilalquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo cicloalquilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero de manera no taxativa, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y cicloheptilmetilo. (cicloalquil C_3-C_5)alquilo se refiere en particular a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que contiene entre 3 y 5 carbonos, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, y ciclopentilo, unidos a la unidad molecular principal a través de un grupo alquilo.

El término "dialquilamino" como se lo usa en la presente documentación, significa dos grupos alquilo independientes, como se lo define en la presente documentación, unidos a la unidad molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos de dialquilamino incluyen, pero de manera no taxativa, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, y butilmetilamino.

El término "fluoro" como se lo usa en la presente documentación, significa -F.

El término "fluoroalquilo", como se lo usa en la presente documentación, significa por lo menos un grupo fluorado, unido a la unidad molecular principal a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación.

Los ejemplos representativos de fluoroalquilo incluyen, pero de manera no taxativa, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "fluoroalcoxi" como se lo usa en la presente documentación, significa por lo menos un grupo fluorado, unido a la unidad molecular principal a través de un grupo alcoxi, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de fluoroalcoxi incluyen, pero de manera no taxativa, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, y 2,2,2-trifluoroetoxi.

El término "formilo", como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo -C(O)H.

El término "halo" o "halógeno" como se lo usa en la presente documentación, significa Cl, Br, I, o F.

El término "haloalcoxi" como se lo usa en la presente documentación, significa por lo menos un halógeno, como se lo define en la presente documentación, unido a la unidad molecular principal a través de un alcoxi, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de haloalcoxilo incluyen, sin limitaciones, 2-fluoroetoxilo, trifluorometoxilo y pentafluoroetoxilo.

El término "haloalquilo", como se lo usa en la presente documentación, significa por lo menos un halógeno, como se lo define en la presente documentación, unido a la unidad molecular principal a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, sin limitaciones, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heterociclo", como se lo usa en la presente documentación, se refiere a grupos cíclicos no aromáticos que contienen por lo menos un heteroátomo. Los heterociclos no aromáticos son grupos cíclicos no aromáticos que contienen por lo menos un heteroátomo; Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos o heterociclos no aromáticos se definen adicionalmente más adelante. Los anillos heterocíclicos están conectados a la unidad molecular principal a través de un átomo de carbono, o como alternativa en el caso de anillos heterocíclicos que contienen un átomo de nitrógeno bivalente con un sitio libre para la unión, el anillo heterocíclico se puede conectar a la unidad molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. Adicionalmente, los heterociclos pueden estar presentes como tautómeros.

El término "heteroarilo", como se lo usa en la presente documentación, se refiere a un anillo aromático que contiene uno o más heteroátomos que se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Dichos anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos según se describen aquí más extensamente. Los anillos heteroarilo están conectados a la unidad molecular principal, o a L^1 o L^2, donde L^1 y L^2 y L^3 se definen en la fórmula (I) o (II), a través de un átomo de carbono o nitrógeno.

Los términos "heteroarilo monocíclico" o "anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros", como se lo usa en la presente documentación, se refieren a anillos aromáticos de 5 ó 6 miembros que contienen por lo menos un heteroátomo que se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. El anillo de 5 miembros contiene dos dobles enlaces; un anillo con dichas características puede contener uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o puede contener uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o

puede contener uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, o puede contener un átomo de oxígeno, o puede contener un átomo de azufre. El anillo de 6 miembros contiene tres dobles enlaces, o como alternativa, el anillo de 6 miembros puede contener 2 dobles enlaces dentro del anillo cuando el anillo está sustituido con un grupo oxo. Además, el anillo de 6 miembros puede contener uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno, o puede contener uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o puede contener uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, o puede contener uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, o puede contener uno o dos átomos de nitrógeno y o un átomo de oxígeno. El heteroarilo de 5 ó 6 miembros está conectado a la unidad molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del anillo heteroarilo monocíclico. Los ejemplos representativos de anillos heteroarilo de 5 a 6 miembros incluyen, pero de manera no taxativa, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolonilo, tiadiazinonilo, oxadiazolilo, oxadiazolonilo, oxadiazinonilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, triazolilo, piridazinonilo, piridonilo, y pirimidinonilo.

El término "heteroarilo bicíclico" o "anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 12 miembros", como se lo usa en la presente documentación, se refiere a un anillo aromático bicíclico de 8, 9, 10, 11, ó 12 miembros donde uno o más de los átomos del anillo han sido reemplazados por lo menos por un heteroátomo que se selecciona entre oxígeno, azufre, y nitrógeno. El heteroarilo bicíclico de la invención puede estar unido a la unidad molecular principal a través de cualquier átomo de carbono disponible o átomo de nitrógeno contenido dentro

del anillo heteroarilo. Los ejemplos representativos de anillos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, tieno[2,3-d]imidazol, 1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-on-ilo, y pirrolopirimidinilo.

Los grupos heteroarilo de la invención, ya sean monocíclicos o bicíclicos, están sustituidos con hidrógeno, o están sustituidos opcionalmente con sustituyentes que se seleccionan independientemente entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, oxo, $-NR^7R^8$, (NR^7R^8)carbonilo, $-SO_2N(R^9)$ (R^{10}), y $-N(R^9)SO_2(R^{10})$. Los heteroarilos monocíclicos o los anillos heteroarilo de 5 ó 6 miembros están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes. Los heteroarilos bicíclicos o anillos heteroarilo bicíclicos de 8 a 12 miembros están sustituidos con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ó 9 sustituyentes. Los grupos heteroarilo de la invención pueden estar presentes como tautómeros.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se lo usa en la presente documentación, significa un heterociclo monocíclico o un heterociclo bicíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene por lo menos un heteroátomo que se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de 3 ó 4 miembros contiene 1 heteroátomo que se selecciona entre el grupo que consiste en O, N y S. El

anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos que se seleccionan entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 ó 7 miembros puede contener cero, uno, o dos dobles enlaces con la condición de que el anillo, cuando se toma en conjunto con un sustituyente, no debe tautomerizarse con un sustituyente para formar un anillo aromático. El heterociclo monocíclico está conectado a la unidad molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, sin limitaciones, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolin sulfona), tiopiranilo y tritianilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico fundido con un grupo fenilo, un heterociclo monocíclico fundido con un cicloalquilo, un heterociclo monocíclico fundido con un cicloalquenilo, o un heterociclo monocíclico fundido con un heterociclo monocíclico. El heterociclo bicíclico está conectado a la unidad molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero de manera no taxativa, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 1,2,3,4-

tetrahidroquinolinilo.

Los heterociclos no aromáticos de la invención sustituidos con hidrógeno, o sustituidos opcionalmente con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ó 9 sustituyentes que se seleccionan independientemente entre acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, $-NR^7R^8$, (NR^7R^8)carbonilo, $-SO_2N(R^9)(R^{10})$, y $-N(R^9)SO_2(R^{10})$.

Los ejemplos adicionales de heterociclos incluyen, pero de manera no taxativa, isoindolina-1,3-diona, (Z)-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5(4H)-ona, pirimidina-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, tetrahidropirimidin-2(1H)-ona, y 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona.

El término "hidroxilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a al menos un grupo hidroxilo, como se lo define en la presente documentación, unido a la porción molecular progenitora a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero de manera no taxativa, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-metil-2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxiheptilo.

El término "grupo protector de hidroxi" significa un sustituyente que protege a los grupos hidroxilo contra reacciones no deseadas durante los

procedimientos de síntesis. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxi incluyen, pero de manera no taxativa, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, bencilo, trifenilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, t-butilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, acetal metileno, acetal acetonida bencilideno, orto ésteres cíclicos, metoximetileno, carbonatos cíclicos, y boronatos cíclicos. Los grupos protectores de hidroxi se unen a los grupos hidroxi por reacción del compuesto que contiene al grupo hidroxi con una base, como por ejemplo trietilamina, y un reactivo que se selecciona entre un halogenuro de alquilo, trifilato de alquilo, halogenuro de trialquilsililo, triflato de trialquilsililo, triflato de arildialquilsililo, o un cloroformiato de alquilo, CH_2I_2, o un éster dihaloboronato, por ejemplo con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, triflato de trietilsililo, cloruro de acetilo, cloruro de bencilo, o carbonato de dimetilo. Un grupo protector también se puede unir a un grupo hidroxi por reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxi con ácido y un alquil acetal.

El término "imino" como se lo define en la presente documentación significa un grupo -C(=NH)-.

El término "mercapto" como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo -SH.

El término "(NR^7R^8)" como se lo usa en la presente documentación, significa ambos grupos R^7 y R^8, como se lo define en la presente documentación, unidos a la unidad molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. Cada uno de R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_3-C_4, y arilo.

El término "(NR^7R^8)alquilo", como se lo usa en la presente

documentación, significa un grupo -NR^7R^8, como se lo define en la presente documentación, unido a la unidad molecular principal a través de un grupo alquilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de (NR^7R^8)alquilo incluyen, pero de manera no taxativa, 2-(metilamino)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-(amino)etilo, 2-(etilmetilamino)etilo, etcétera.

El término "(NR^7R^8)carbonilo", como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo -NR^7R^8, como se lo define en la presente documentación, unido a la unidad molecular principal a través de un grupo carbonilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de (NR^7R^8)carbonilo incluyen, pero de manera no taxativa, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo, (etilmetilamino)carbonilo, etcétera.

El término "(NR^7R^8)sulfonilo", como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo -NR^7R^8, como se lo define en la presente documentación, unido a la unidad molecular principal a través de un grupo sulfonilo, como se lo define en la presente documentación. Los ejemplos representativos de (NR^7R^8)sulfonilo incluyen, pero de manera no taxativa, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (dimetilamino)sulfonilo y (etilmetilamino)sulfonilo.

El término "-$N(R^9)SO_2(R^{10})$" como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo amino unido a la unidad principal la cual también está unida a un grupo R^9 como se lo define en la presente documentación, y un grupo SO_2 al que está unido un grupo (R^{10}) como se lo define en la presente documentación. R^9 se selecciona entre el grupo que

consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_3-C_4, y arilo, y R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_3-C_4, y arilo. Los ejemplos representativos de -$N(R^9)SO_2(R^{10})$ incluyen, pero de manera no taxativa, N-metilmetansulfonamida.

El término "-$SO_2N(R^9)(R^{10})$" como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo $N(R^9)(R^{10})$ unido a un grupo SO_2, unido a la unidad principal a través del grupo sulfonilo. Los ejemplos representativos de -$SO_2N(R^9)(R^{10})$ incluyen, pero de manera no taxativa un (dimetilamino)sulfonilo y N-ciclohexil-N-metilsulfonilo.

El término "nitro" como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo -NO_2.

El término "grupo protector de nitrógeno " como se lo usa en la presente documentación, significa aquellos grupos que se usan para proteger un átomo de nitrógeno contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Los grupos protectores de nitrógeno comprenden carbamatos, amidas, derivados N-bencilo, y derivados imina. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoílo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, pivaloílo, tert-butoxicarbonilo (Boc), tert-butilacetilo, trifluoroacetilo, y trifenilmetilo (tritilo). Los grupos protectores de nitrógeno se unen un grupos amino primarios o secundarios haciendo reaccionar el compuesto que contiene al grupo amina con una base, como por ejemplo trietilamina, y un reactivo que se selecciona entre un halogenuro de alquilo, un trifilato de alquilo, un anhídrido dialquílico, por ejemplo según se puede representar por un anhídrido de alquilo $(alquil\text{-}OC{=}O)_2O$, un anhídrido diarílico, por ejemplo según se puede representar por $(aril\text{-}OC{=}O)_2O$, un halogenuro de

acilo, un cloroformiato de alquilo, o un halogenuro de alquilsulfonilo, un halogenuro de arilsulfonilo, o halo-CON(alquil)$_2$, por ejemplo cloruro de acetilo, cloruro de benzoílo, bromuro de bencilo, cloruro de benciloxicarbonilo, fluoruro de formilo, cloruro de fenilsulfonilo, cloruro de pivaloílo, (tert-butil-O-C=O)$_2$O, anhídrido trifluoroacético, y cloruro de trifenilmetilo.

El término "oxo" como se lo usa en la presente documentación, significa (=O).

El término "sulfonilo", como se lo usa en la presente documentación, significa un grupo -S(O)$_2$-.

Como se lo usa en la presente documentación, el término "antagonista" abarca y describe compuestos que impiden la activación del receptor mediante un agonista del receptor H_3, como por ejemplo histamina, y también abarca a los compuestos conocidos como "agonistas inversos". Los agonistas inversos son compuestos que no solo impiden la activación del receptor mediante un agonista del receptor H_3, como por ejemplo histamina, sino que también son capaces de inhibir la actividad intrínseca del receptor H_3.

Como se lo usa en la presente documentación, el término "radiomarcado" se refiere a un compuesto de la invención en el cual por lo menos uno de los átomos es un átomo o isótopo radioactivo, donde el átomo o isótopo radioactivo emite espontáneamente rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo partículas alfa o partículas beta, o positrones. Los ejemplos de dichos átomos radioactivos incluyen, pero de manera no taxativa, ^{3}H (tritio), ^{14}C, ^{11}C, ^{15}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{123}I, y ^{125}I.

Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (I) como se

describe en el Resumen de la invención. Además, algunas realizaciones de la invención describen más compuestos de fórmula (I).

En compuestos de fórmula (I), L^1 es un enlace o alquileno. L^1 es preferentemente un enlace. L^2 es un enlace o alquileno. L^2 es preferentemente un enlace.

L^1 y L^2 son ambos en forma independiente un enlace o alquileno. Preferentemente L^1 y L^2 son un enlace.

Además, se presentan compuestos de fórmula (I), en donde R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} son todos hidrógeno.

En otra realización, se presentan compuestos de fórmula (I), en donde al menos dos de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, o R^{3d} son un sustituyente distinto a hidrógeno. Como alternativa, también se presentan compuestos de la invención en donde R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son cada uno hidrógeno.

También se presentan compuestos de fórmula (I), en donde L^1 es un enlace; L^2 es un enlace; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son cada uno hidrógeno; Cy^1 es fenilo, y Cy^2 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclo, en donde la porción heteroarilo o heterociclo tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, con la salvedad de que al menos uno heteroátomo es nitrógeno. en una realización más preferida Cy^2 es piridazinona. Preferentemente, los compuestos de fórmula (I), en donde R^1 es alquilo; L^1 es un enlace; L^2 es un enlace; R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} cada uno es hidrógeno; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son todos hidrógeno; Cy^1 es fenilo, y Cy^2 piridazinona. Más específicamente, R^1 es más preferentemente un metilo.

También existe una realización que describe compuestos de fórmula (I), en donde en donde L^1 es un enlace; L^2 es un enlace; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son

todos hidrógeno; Cy^1 es piperazina, y Cy^2 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, o heterociclo, en donde la porción heteroarilo o heterociclo tiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, con la salvedad de que al menos uno heteroátomo es nitrógeno. En una realización más preferida Cy^2 es piridina opcionalmente sustituida con ciano.

También existe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

Las realizaciones específicas contempladas como parte de la invención también incluyen, pero sin limitarse a las mismas:

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

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

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

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

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

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

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

(3aR,6aR)-1-(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

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

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

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

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

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

(3aR,6aR)-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

(3aR,6aR)-1-(4'-etoxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-4-ilfenil)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-1-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-3-ilfenil)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-1-[4-(2,6-difluoropiridin-3-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-1-[4'-(etiltio)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

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

(3aR,6aR)-1-[4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(1-naftil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-1-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(2-naftil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

oxima de (1E)-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}etanona;

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

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

(3aR, 6aR)-2-[4'-(5-metil-hexahidro-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'-bifenil-4-il)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

4"-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1':4',1"-terfenil-3-carbonitrilo;

(3aR,6aR)-1-[4'-(6-fluoropiridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-1-[4'-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

(3aR,6aR)-1-[4'-(6-cloropiridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

4"-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1':4',1"-terfenil-4-carbonitrilo;

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

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

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

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

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

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-il)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

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

(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirimidin-5-ilpiperazin-1-il)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

(3aR,6aR)-1-(4-bencilfenil)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

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

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

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

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

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

3-({4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]bencil}amino)benzonitrilo;

5-etil-N-{4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]bencil}pirimidin-2-amina;

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

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

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

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

(3aR,6aR)-1-[4'-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

6-metil-2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[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]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol;

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

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

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

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

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

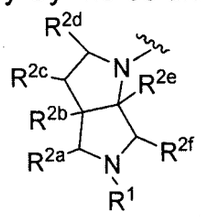
6-metil-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridin-2(1H)-ona;

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

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

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

Además, se revelan compuestos de fórmula (II), en donde cuando L^1 es un enlace, Z es $-L^3-Cy^3$. Además, se describen compuestos de fórmula (II), en donde cuando L^1 es un enlace, y Cy^1 es fenilo, y Z es $-L^3-Cy^3$ y L^3 es un enlace, y Cy^3 no es una amina cíclica de fórmula



Los compuestos de la invención se nombraron con ACD/ChemSketch, versión 5.01 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o ChemDraw Ultra 9.0 (CambridgeSoft), o se les asignaron nombres consistentes con la nomenclatura de ACD. La práctica de la asignación de nombres a compuestos químicos a partir de sus estructuras, y de la asignación de estructuras químicas a nombres químicos dados, es bien conocida por aquellos entrenados en la técnica.

Cuando hay centros asimétricos o quirales presentes, los compuestos de la invención pueden existir como estereoisómeros. Estos estereoisómeros son "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en la presente documentación son las configuraciones definidas en las IUPAC, 1974, Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, en Pure Appl.

Chem., 1976, 45: 13-30. En la invención se contemplan diversos estereoisómeros y mezclas de éstos, y se los incluyen específicamente dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar por síntesis a partir de materias primas que se pueden obtener comercialmente que contienen centros asimétricos o quirales o por preparación de mezclas racémicas seguida de resolución, que es bien conocido por aquellos con una experiencia normal en el arte. Los ejemplos de dichos métodos de resolución son (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla de diastereómeros que se obtiene como resultado por recristalización o cromatografía y opcional liberación del producto ópticamente puro del auxiliar según se describe en Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5º edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales o (3) métodos de recristalización fraccionada.

Los compuestos de la invención pueden existir como isómeros cis o trans, donde los sustituyentes sobre un anillo pueden estar unidos de una manera tal que se encuentren del mismo lado del anillo (cis) uno con respecto al otro, o en lados opuestos del anillo uno con respecto al otro (trans). Por ejemplo, los ciclobutanos y ciclohexanos pueden estar presentes en la configuración cis o trans, y pueden estar presentes como un único isómero o una mezcla de los isómeros cis y trans. Los isómeros cis o trans individuales de los compuestos de la invención se pueden preparar por síntesis a partir de

materias primas que se pueden obtener comercialmente usando transformaciones orgánicas selectivas, o se pueden preparar en una única forma isomérica por purificación de mezclas de los isómeros cis y trans. Dichos métodos son bien conocidos por aquellos con una experiencia normal en el arte, y pueden incluir la separación de isómeros por recristalización o cromatografía.

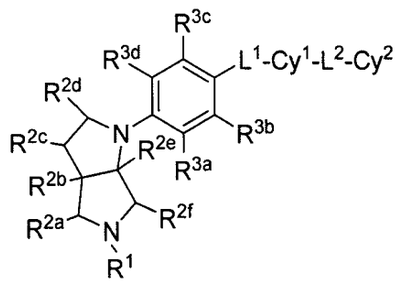
Se debería comprender que los compuestos de la invención pueden poseer formas tautoméricas, así como isómeros geométricos, y que los mismos también constituyen un aspecto de la invención. También se entiende que los compuestos de la invención pueden existir como isotopomeros, donde los átomos pueden tener diferentes pesos; por ejemplo, hidrógeno, deuterio y tritio, o ^{12}C, ^{11}C y ^{13}C, o ^{19}F y ^{18}F.

Métodos de la invención

Los compuestos y composiciones de la invención son útiles para modular los efectos de la histamina-3, en particular por antagonismo a histamina-3, agonismo, o agonismo inverso. En particular, los compuestos y composiciones de la invención se pueden utilizar para tratar y prevenir trastornos modulados por histamina-3. Típicamente, dichos trastornos se pueden mejorar modulando los receptores de histamina-3 en un mamífero, preferiblemente por administración de un compuesto o composición de la invención, ya sea sola o en combinación con otro agente activo, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico.

Ciertos derivados sustituidos de octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican como compuestos de la invención, muestran la capacidad de afectar la actividad de

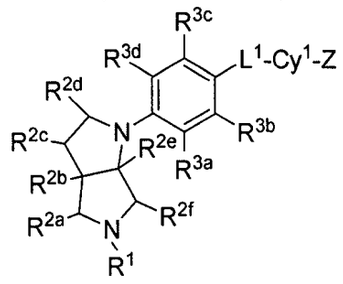
histamina-3, y en particular para el antagonismo de histamina-3. Dichos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento y prevención de varias enfermedades o condiciones mediadas por histamina-3. Los compuestos octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol sustituidos que se contempla que muestran dicha actividad tienen la fórmula:



(I)

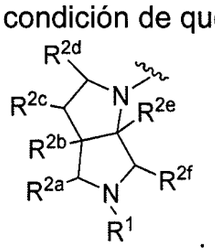
donde R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, R^{2f}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, L^1, L^2, Cy^1, y Cy^2 son según se describió aquí anteriormente.

También se divulga un método para tratar a un mamífero con una condición donde la modulación de receptor de la actividad de histamina-3 presenta beneficio terapéutico, donde dicho método comprende administrar a un sujeto con dicho trastorno o que es susceptible de sufrirlo, una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de la fórmula (II),

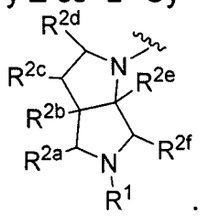


(II)

o una sal, éster, amida, o profármaco del mismo aceptable para uso farmacéutico, donde, R^1 es alquilo, C_3-C_5 cicloalquilo, o (cicloalquil C_3-C_5)metilo; R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, o fluorometilo; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, o nitrilo, con la condición de que cuando uno o más de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} sean alquilo, entonces por lo menos uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} es fluoroalquilo, fluoroalcoxi, alcoxi, tioalcoxi, halógeno, o nitrilo; L^1 es un enlace, oxígeno, azufre, carbonilo, alquileno, alquilcarbonilo, alquilamino, -C(=N-Oalquil)-, NR^4, -C(=O) NR^4-, o -NR^4C(=O)-; R^4 es hidrógeno o alquilo; Cy^1 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, o heterociclo; Z es un sustituyente R^6 o un grupo representado por -L^3-Cy^3; R^6 es hidrógeno, acilo, aciloxi, alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxiimino, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquinilo, amido, carboxi, ciano, cicloalquilo, fluoroalcoxi, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, alquiltio, amino, NHR^7, NR^7R^8, -$N(R^7)C(=O)R^9$, -$C(=O)NR^7R^8$, o $N(R^7)SO_2(R^{10})$; L^3 es un enlace, oxígeno, azufre, carbonilo, alquileno, alquilcarbonilo, alquilamino, -C(=N-Oalquil)-, NR^{11}, -C(=O) NR^{11}-, o -NR^{11}C(=O)-; Cy^3 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, o heterociclo; y R^7, R^8, R^9, R^{10}, y R^{11} cada vez que aparecen son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}, cicloalquilo C_3-C_4, o a (C_3-C_4 cicloalquil)amina; con la condición de que Cy^3 no es



También se divulga un método para tratar un mamífero con una condición donde la modulación de receptor de la actividad de histamina-3 presenta beneficio terapéutico, donde dicho método comprende administrar a un sujeto con dicho trastorno o que es susceptible de sufrirlo, una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de la fórmula (II), donde Cy^2 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclo, cada uno de los cuales tiene 1, 2, ó 3 heteroátomos que se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, con la condición de que por lo menos un heteroátomo de debe ser nitrógeno; con la condición de que cuando L^1 es un enlace, Z es $-L^3-Cy^3$ y además con la condición de que cuando L^1 es un enlace, y Cy^1 es fenilo, y Z es $-L^3-Cy^3$ y L^3 es un enlace, Cy^3 no es una amina cíclica de fórmula



El método para tratar un mamífero con una condición donde la modulación de receptor de la actividad de histamina-3 presenta beneficio terapéutico por administración de compuestos con la fórmula (II), donde la condición o trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, asma, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastorno bipolar, disfunción cognitiva, déficits cognitivos en trastornos psiquiátricos, déficits de memoria, déficits de aprendizaje, demencia, carcinoma cutáneo, abuso de drogas, diabetes, diabetes de tipo II, depresión, epilepsia, trastornos gastrointestinales, inflamación, síndrome de resistencia a la insulina, desacomodación horaria (jet lag), carcinoma medular de la tiroides, melanoma, enfermedad de Meniere, síndrome metabólico, deterioro cognitivo leve,

migraña, alteración del estado de ánimo y la atención, cinetosis, narcolepsia, inflamación neurogénica, obesidad, trastorno compulsivo obsesivo, dolor, enfermedad de Parkinson, síndrome de ovario poliquístico, esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, apoplejías, shock séptico, Síndrome X, síndrome de Tourette, vértigo, y trastornos del sueño.

En particular, el método es para tratar un mamífero con trastorno de déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, o demencia donde la modulación de receptor de la actividad de histamina-3 presenta beneficio terapéutico por administración de un compuestos con la fórmula (II).

En particular, el método es para tratar un mamífero con esquizofrenia o déficits cognitivos de esquizofrenia, donde la modulación de receptor de la actividad de histamina-3 presenta beneficio terapéutico por administración de un compuestos con la fórmula (II).

En particular, el método es para tratar un mamífero con narcolepsia, trastornos del sueño, asma, u obesidad, donde la modulación de receptor de la actividad de histamina-3 presenta beneficio terapéutico por administración de un compuestos con la fórmula (II).

Como consecuencia importante de la capacidad de los compuestos de la invención de modular los efectos de receptores de histamina-3 en las células, los compuestos descritos para el método de la invención pueden afectar procesos fisiológicos en humanos y animales. de esta manera, los compuestos y composiciones con las fórmulas (I) o (II), son útiles para tratar y prevenir enfermedades y trastornos modulados por los receptores de histamina-3. Típicamente, el tratamiento o prevención de dichas enfermedades y trastornos se puede llevar a cabo modulando selectivamente los receptores de histamina-

3 en un mamífero, por administración de un compuesto o composición de la invención, ya sea sola o en combinación con otro agente activo como parte de un régimen terapéutico.

Se prefieren en particular los compuestos con la fórmula (I) o (II) según se describe en la anterior Descripción Detallada. Los más preferidos son los compuestos con la fórmula (I).

Los compuestos con las fórmulas (I) o (II), se pueden administrar a un sujeto con un trastorno con dichas características o que es susceptible de padecer dichos trastornos, en una cantidad efectiva para uso terapéutico. Los compuestos son particularmente útiles en un método para tratar un mamífero con una condición donde la modulación de receptor de la actividad de histamina-3 presenta beneficio terapéutico, donde el método se consigue por administración de una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o (II) a un sujeto que padece un trastorno con dichas características, o que es susceptible de padecerlo.

Los compuestos útiles para el método de la invención incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, y poseen una afinidad por los receptores de histamina-3. Por lo tanto, dichos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades o condiciones relacionadas con la modulación de histamina-3. Los ejemplos de dichas enfermedades o condiciones son, por ejemplo, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), déficits en atención, demencia, y enfermedades con déficits de memoria, aprendizaje, esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, déficits cognitivos y disfunción en trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, epilepsia,

apoplejías, rinitis alérgica, y asma, cinetosis, vértigo, enfermedad de Meniere, trastornos vestibulares, vértigo, obesidad, diabetes, diabetes de tipo II, Síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dolor, inclusive dolor neuropático, neuropatía, trastornos del sueño, narcolepsia, somnolencia patológica, desacomodación horaria (jet lag), abuso de drogas, alteración del estado de ánimo, trastorno bipolar, depresión, trastorno compulsivo obsesivo, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, y carcinoma medular de la tiroides, melanoma, y síndrome de ovario poliquístico. La capacidad de los moduladores del receptor de histamina-3, y en consecuencia de los compuestos de la invención, de prevenir o tratar dichos trastornos está demostrada por los ejemplos que se pueden ver en las siguientes referencias.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), y déficits en atención, pudieron ser demostrados 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 H_3 Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190; "Effects of histamine H_3 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 1*H*-4-Substituted-

Imidazoyl Histamine H_3 Receptor Ligands"; Ligneau, et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1998), 287, 658-666; Tozer, M. Expert Opinion Therapeutic 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., Psychofarmacology, 82:73-77 (1984); Dumery y 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); y 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., y Holcomb, H. H. "Drugs under investigation for attention-deficit hyperactivity disorder" Current Opinion in Investigative Drugs (2002) 3, p. 1207.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar demencia, y enfermedades con déficits de memoria y aprendizaje, pudieron ser demostrados por "Two novel and selective nonimidazole H_3 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 (2003 Jun), 305(3), 897-908; "Identification of novel H_3 receptor (H_3R) antagonist with cognition enhancing properties in rats". Fox, G. B.; Inflammation Research (2003), 52(Suppl. 1), S31-S32; Bernaerts, P., et al. "Histamine H_3 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. Nauyn-Schmiedebergs' 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.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar esquizofrenia, déficits cognitivos de esquizofrenia, y déficits cognitivos, pudieron ser demostrados 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 H_3 Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190 y por "Enhancement of prepulse inhibition of startle in mice by the H_3 receptor antagonists thioperamide and ciproxifan". Browman, Kaitlin E., et al. Behavioural Brain Research (2004), 153(1), 69-76; " H_3 receptor blockade by thioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization"; Komater, V. A., et al. Psychopharmacology (Berlín, Alemania) (2003), 167(4), 363-372; AA Rodrigues, FP Jansen, R Leurs, H Timmerman and GD Prell "Interaction of clozapine with the histamine H_3 receptor in rat brain" British Journal of Pharmacology (1995), 114(8), pp. 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.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar una disfunción en trastornos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, y deterioro cognitivo leve pudieron ser demostrados 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 H_3 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 y 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 y Sakata, Jpn. J. Pharmacol. (1991), 57, p. 437-482; Schwartz et al., Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress. Bloom and Kupfer (eds). Raven Press, New York, (1995) 397; y Wada, et al., Trends in Neurosci. (1991) 14, p. 415.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar epilepsia, y apoplejías, pudieron ser demostrados por Harada, C., et al. "Inhibitory effect of iodophenpropit, a selective histamine H_3 antagonist, on amygdaloid kindled seizures" Brain Research Bulletin (2004) 63 p, 143–146; así

como Yokoyama, et al., Eur. J. Pharmacol. (1993) 234, p. 129-133; Yokoyama, et al. European Journal of Pharmacology (1994) 260, p. 23; Yokoyama y 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 carcinine on histaminergic neurons in the brain" British Journal of Pharmacology (2004) 143, 573–580; R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H_3 receptor", Progress in Drug Research (1995) 45, p. 170-165; Leurs and Timmerman, Prog. Drug Res. (1992) 39, p. 127; H. Yokoyama y K. Iinuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", CNS Drugs, 5(5): 321-330 (1995); y K. Hurukami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. Iinuma y T. Watanabe, "AQ-0145, A newly developed histamine H_3 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.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar rinitis alérgica, y asma, pudieron ser demostrados por McLeod, R.L., Mingo, G.G., Herczku, C., DeGennaro-Culver, F., Kreutner, W., Egan, R.W., Hey, J.A., "Combined histamine H_1 and H_3 receptor blockade produces nasal decongestion in an 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

(en *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD*), pp. 133-136; A. Delaunois A., et al., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H_3 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-sensible nerve fibres evidenced by histamine H_3-receptor modulation in rat lung and spleen", Clinical Science (1994), 87, p. 151-163.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar cinetosis, vértigo, enfermedad de Meniere, trastornos vestibulares, y vértigo, pudieron ser demostrados 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, y por R. Leurs, R.C. Vollinga y H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H_3 receptor", Progress in Drug Research (1995), 45, p. 170-165, Lozada, et al. "Plasticity of histamine H_3 receptor expression and binding in the vestibular nuclei after labyrinthectomy in rat" BioMedCentral Neuroscience 2004, 5:32.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar obesidad, diabetes, diabetes de tipo II, Síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, y síndrome metabólico, pudieron ser demostrados por Hancock, A. A. "Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazole histamine H_3

receptor antagonist " European Journal of Pharmacology (2004) 487, 183– 197; Hancock, A. A., et al. " Histamine H_3 antagonists in models of obesity" Inflamm. res. (2004) 53, *Supplement 1* S47-S48; así como por E. Itoh, M. Fujimiay, y A. Inui, "Thioperamide, A histamine H_3 receptor antagonist, powerfully suprime peptide YY-induced food intake in rats", Biol. Psych. (1999) 45(4), p. 475-481; S.I. Yates, et al., "Effects of a novel histamine H_3 receptor antagonist, GT-2394, on food intake and weight gain in Sprague-Dawley rats", Resumens, Society for Neuroscience, 102,10:219 (Noviembre, 2000); Malmlof, et al. "Influence of a selective histamine H_3 receptor antagonist on hypothalamic neural activity, food intake and body weight" International Journal of Obesity (2005) 29, 1402-1412; y C. Bjenning, et al., "Peripherally administered ciproxifan elevates hypothalamic histamine levels and potently reduces food intake in the Sprague Dawley rat", Resumens, International Sendai Histamine Symposium, Sendai, Japón, #P39 (Noviembre, 2000); Sakata T; et al. "Hypothalamic neuronal histamine modulates ad libitum feeding by rats". Brain Research (24 de Diciembre, 1990), 537(1-2), 303-6.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar dolor, inclusive dolor neuropático y neuropatía, pudieron ser demostrados 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.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar trastornos del sueño, incluso en narcolepsia y sonmolencia patológica, y desacomodación horaria (jet lag), pudieron ser demostrados por Barbier, A. J., et al. "Acute wake-promoting actions of JNJ-5207852, a novel, diamine-based H_3 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 y 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; y Monti, et al., Eur. J. Pharmacol. (1991), 205, p. 283; Dvorak, C., et al. "4-Phenoxypiperidines: Potent, Conformationally Restricted, Non-Imidazole Histamine H_3 Antagonists" Journal of medicinal Chemistry (2005) *48,* 2229-2238.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar el abuso de drogas. La anfetamina es un estimulante con el que se producen casos de abuso en humanos. Esta, y otras drogas similares de las que se abusa estimulan la actividad locomotora en animales, y se ha descubierto que el antagonista de H_3 tioperamida suprime la estimulación locomotora inducida por anfetaminas; por lo tanto, es probable que los antagonistas de H_3 sean útiles para tratar el abuso de drogas según pudo ser demostrado por Clapham J.; Kilpatrick G. J. "Thioperamide, the selective histamine H_3 receptor

antagonist, attenuates stimulant-induced locomotor activity in the mouse", European journal of pharmacology (1994), 259(2), 107-14.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar la alteración del estado de ánimo, trastorno bipolar, depresión, trastorno compulsivo obsesivo, y síndrome de Tourette, pudieron ser demostrados por Lamberti, et al. British Journal of Pharmacology (1998) 123, 1331-1336; Perez-Garcia C, et. al., Psychofarmacology (Berlin) (1999) 142(2): 215-20.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar enfermedad de Parkinson (una enfermedad en la cual los pacientes presentan déficits en la capacidad de iniciar movimientos, y el cerebro de los pacientes tiene bajos niveles de dopamina) pudieron ser demostrados por Sánchez-Lemus, E., et al. "Histamine H_3 receptor activation inhibits dopamine D_1 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 H_3 Receptor Antagonist" Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 313:176-190, 2005; Chen, Z., et al. "Pharmacological effects of carcinine on histaminergic neurons in the brain" British Journal of Pharmacology (2004) 143, 573–580.

La capacidad de los compuestos de la invención, que incluyen, pero de manera no taxativa, a aquellos que se especifican en los ejemplos, de tratar carcinoma medular de la tiroides, melanoma, síndrome de ovario poliquístico,

pudieron ser demostrados por Polish Med. Sci. Mon. (1998) 4(5): 747; Adam Szelag, "Role of histamine H_3-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro", Med. Sci. Monitor (1998) 4(5): 747-755; y 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.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar y prevenir una condición o trastorno que afecta al déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, o demencia. Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar y prevenir una condición o trastorno que afecta a la esquizofrenia o déficits cognitivos de esquizofrenia. Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar y prevenir una condición o trastorno que afecta a la narcolepsia, trastornos del sueño, rinitis alérgica, asma, u obesidad.

Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar de tal manera de obtener una cantidad de el(los) compuesto(s) activo(s) que es efectiva para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración en particular. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de la actividad del compuesto en particular, la ruta de administración, la gravedad de la condición que se está tratando y la condición e historia clínica anterior del paciente que se está tratando. Sin embargo, se encuentra dentro de la experiencia del arte el comenzar la dosificación del compuesto a niveles menores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

Cuando se utiliza en el anterior u otros tratamientos, una cantidad efectiva para uso terapéutico de uno de los compuestos de la invención se puede emplear en forma pura o, donde existan dichas formas, en forma de sal, éster, amida o profármaco aceptable para uso farmacéutico. Como alternativa, el compuesto se puede administrar como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más vehículos aceptables para uso farmacéutico. La frase "cantidad efectiva para uso terapéutico" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, con una razonable proporción beneficio/riesgo que se puede aplicar a cualquier tratamiento médico. Se comprenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención será decidido por el médico a cargo dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis efectiva específico para uso terapéutico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico que se está empleando; la composición específica que se está empleando; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el momento de la administración, la ruta de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico que se está empleando; la duración del tratamiento; las drogas que se utilizan en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico que se está empleando; y otros factores bien conocidos en la ciencia médica. Por ejemplo, se encuentra bien dentro de la experiencia del arte el comenzar la dosificación del compuesto a niveles menores que los requeridos para conseguir el efecto

terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

Para el tratamiento o prevención de una enfermedad, la dosis diaria total de los compuestos de la presente invención que se administran a un humano o animal inferior puede variar dentro del rango entre aproximadamente 0,0003 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Para los propósitos de la administración oral, las dosis más preferibles pueden estar dentro del rango entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria efectiva se puede dividir en múltiples dosis para los propósitos de su administración; en consecuencia, las composiciones de dosis únicas pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas hasta totalizar la dosis diaria.

Métodos para preparar los compuestos de la invención

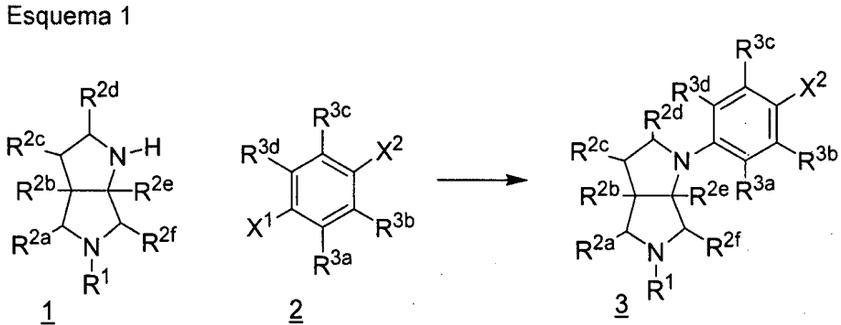
Los compuestos de la invención se puede mejor comprender con relación a los siguientes esquemas de síntesis y métodos que ilustran un medio por el cual se pueden preparar los compuestos.

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones de los esquemas y los ejemplos siguientes son: Xantfos para 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, [161265-03-8]; BINAP para 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; Boc para butiloxicarbonilo; EtOAc para acetato de etilo; HPLC para cromatografía líquida de alta presión; IPA para alcohol isopropílico; Me para metilo; MeOH para metanol; Ms para metansulfonilo; Pd para paladio; tBu para tert-butilo; TEA para trietilamina; TFA para ácido trifluoroacético; THF para tetrahidrofurano; y Ts para para-toluensulfonilo; dba para dibencilidina acetona, rt para "temperatura ambiente" o una temperatura ambiente que varía

apropiadamente dentro del rango 17-30°C. Yoduro de cobre es CuI; acetato de paladio es $Pd(OAc)_2$. Ampolleta de proceso Emrys™ es una ampolleta de proceso para microondas (ampolleta de vidrio de 10 ml o 30 ml con tapa sellada). Todos los experimentos de irradiación con microondas se llevaron a cabo usando el sintetizador Emrys de PersonalChemistry AB (Uppsala). Todos los experimentos se llevaron a cabo en ampolletas de proceso para microondas selladas utilizando el nivel de absorbancia estándar (potencia máxima de 300 W). Si no se especifica de otra manera, los tiempos de reacción en condiciones de microondas reflejan los tiempos totales de irradiación contados desde el inicio de la irradiación. Como los identificadores de compuestos se pueden obtener de descripciones informadas en la literatura o se pueden obtener comercialmente, se pueden utilizar los números CAS; los números CAS son números identificadores asignados a los compuestos por el Chemical Abstracts Service de la American Chemical Society, y son bien conocidos por aquellos con una experiencia normal en el arte.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse con una variedad de procedimientos de síntesis. Los procedimientos representativos se ilustran, sin limitaciones, en los Esquemas 1-17.

Esquema 1



Los compuestos representados por la fórmula 3, que son representativos de los compuestos de la invención se pueden obtener según se describe en el

Esquema 1. Cuando los compuestos con la fórmula 1, donde R^1 es un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquil alquilo según se define en la fórmula (I) y R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, y R^{2e}, son según se define en la fórmula (I), se tratan con compuestos de la fórmula 2, donde R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d}, son según se define en la fórmula (I), X^1 es bromuro, yoduro, cloruro de o F_3CCO_2- y donde X^2 es -L^1-Cy^1-L^2-Cy^2, -L^3-Cy^3 o R^6, junto con un catalizador de paladio tal como, pero no de manera taxativa, acetato de paladio ($Pd(OAc)_2$) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd_2dba_3), un aditivo ligando tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP) y una base tal como tert-butóxido de sodio en un solvente tal como, pero no de manera taxativa, tolueno, donde la reacción se lleva a cabo en condiciones de calentamiento entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 110°C durante entre aproximadamente 12 y aproximadamente 20 horas darán los compuestos con la fórmula 3 que son representativos de los compuestos de la invención.

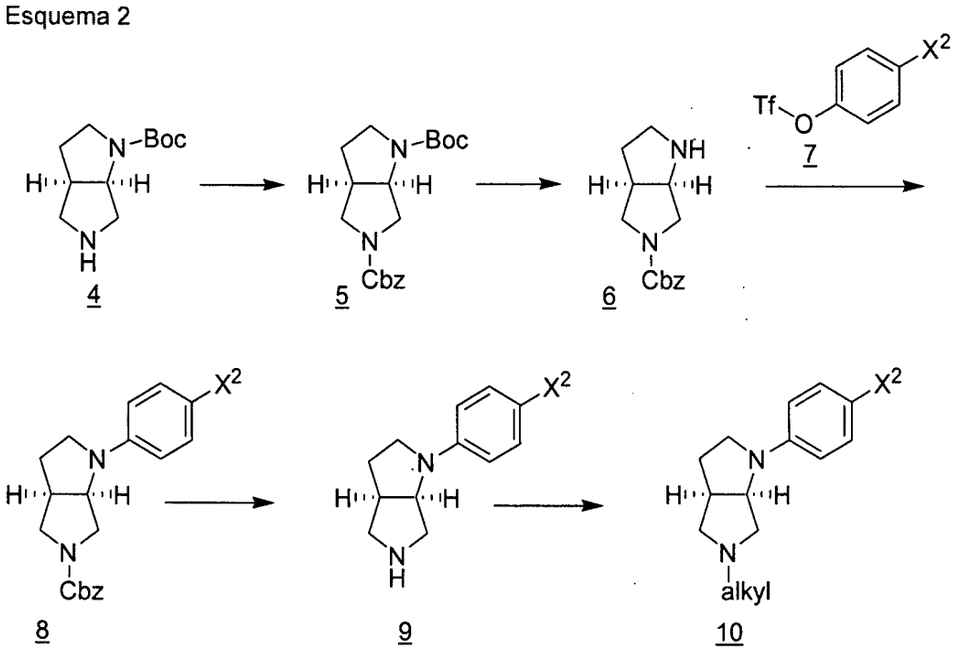
La reacción general de aminas con halogenuros de arilo y triflatos de arilo es bien conocida por aquellos con una experiencia normal en el arte de la síntesis orgánica. Se sabe que la reacción de aminas con halogenuros de arilo y triflatos de arilo procede en presencia de t-butóxido de sodio (NaOt-Bu) o carbonato de cesio (Cs_2CO_3) en presencia de un catalizador de metal tal como, pero no de manera taxativa, cobre metálico o CuI, diacetato de paladio ($Pd(OAc)_2$) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (Pd_2dba_3), y también opcionalmente con un ligando tal como, pero no de manera taxativa, BINAP, o tri-tert-butilfosfina ($(t\text{-}Bu)_3P$) en condiciones ambientes o de calentamiento para dar nuevos compuestos, donde el nitrógeno de la unidad amina ha desplazado al halogenuro o triflato de los halogenuros de arilo y triflato de arilo. La reacción

se puede llevar a cabo en un solvente tal como dioxano, tolueno, o piridina. Las referencias que describen Los ejemplos de las metodologías pueden verse en los siguientes: 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); y B. H.Yang et al., J. Organomet. Chem., 576:125-146 (1999).

Los compuestos diamina de fórmula general 1 descritos en el Esquema 1 se pueden obtener por rutas generales y métodos descritos en la literatura. Para ejemplos específicos, Schenke, et al. (Patente de los EEUU 5.071.999) describe el 5,6-dimetiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol donde R^1 y R^{2f} son metilo, y R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, y R^{2e} son hidrógeno. En Schenke, et al. (Patente de los EEUU 5.071.999) también se describe un 3-fluoro-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol donde R^1 = metilo, R^{2b} = flúor, y R^{2a}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} son hidrógeno. En la misma referencia (Schenke, et al. Patente de los EEUU 5.071.999) se describe el 3-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etilo, un compuesto que se puede tratar con hidruro de aluminio y litio en THF para reducir el grupo carbamato de etilo para dar un grupo metilo y producir 3,5-dimetiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol, donde R^1 y R^{2c} son metilo, y R^{2a}, R^{2b}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} son hidrógeno. En la misma referencia (Schenke, et al. Patente de los EEUU 5.071.999) se describe el 3-metil-2,7-diazabiciclo[3.3.0]octano-7-carboxilato de etilo, un compuesto que se puede tratar con hidruro de aluminio y litio en THF para reducir los grupos carbamato de etilo un grupos metilo y producir 2,5-dimetiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol donde R^1 y R^{2d} son metilo, y R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2e}, y R^{2f} son hidrógeno. En Basha, et al. (Publicación de Patente de los EEUU 2005/0101602A1) se describe el ácido éster bencílico de 6a-metil-

hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-carboxílico, que después del tratamiento con yoduro de metilo seguido de tratamiento con HBr en ácido acético para eliminar el éster bencílico, dará 5,6a-dimetiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol, donde R^1 y R^{2e} son metilo, y R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, y R^{2f} son hidrógeno. En el caso donde los compuestos con la fórmula (I) están presentes como una mezcla racémica, y se desea aislar los productos purificados enantioméricamente, se puede utilizar la cromatografía en columna de la mezcla racémica en una columna quiral para separar uno o ambos enantiómeros.

Esquema 2



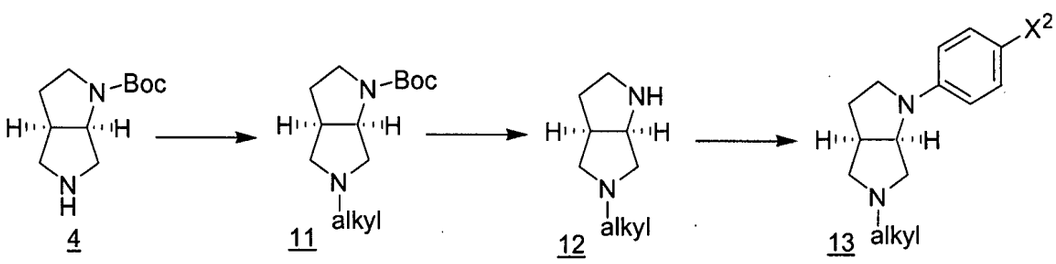
Como alternativa, el nitrógeno del compuesto de fórmula 4, se puede proteger con un grupo protector benciloxicarbonilo utilizando N-(benciloxicarboniloxi)-succinimida o cloruro de benciloxicarbonilo, y una base tal como diisopropiletilamina en solventes tales como diclorometano para dar un compuesto de fórmula 5. Los compuestos con la fórmula 5 pueden someterse a una eliminación catalizada con ácido del grupo butoxicarbonilo cuando se tratan con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un solvente tal

como diclorometano, para dar un compuesto de fórmula 6. Cuando los compuestos de fórmula 6, se tratan con un compuesto de fórmula 7 de acuerdo con las condiciones delineadas en el Esquema 1 darán compuestos con la fórmula 8. La eliminación del grupo protector benciloxicarbonilo usando ácido trifluoroacético caliente u otros ácidos tales como HBr en ácido acético o por hidrogenólisis utilizando gas hidrógeno y un catalizador de paladio son procesos bien conocidos por aquellos con experiencia en el arte, y darán compuestos con la fórmula 9. Cuando los compuestos con la fórmula 9 se tratan con una base tal como hidruro de sodio en un solvente tal como, pero no de manera taxativa, THF seguido del agregado de un halogenuro de alquilo, darán compuestos con la fórmula 10 que son representativos de los compuestos de la invención. Otros métodos alternativos de alquilación directa de compuestos con la fórmula 9 se pueden realizar por tratamiento de halogenuros y triflatos de alquilo con compuestos de la fórmula 9 en solventes tales como, pero no de manera taxativa, diclorometano, tolueno, acetato de etilo, a temperaturas que varían dentro del rango entre -78 y 150°C, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio, o trietilamina para producir compuestos con la fórmula 10. Otros métodos para la conversión de compuestos con la fórmula 9 en compuestos con la fórmula 10 incluyen el tratamiento con cianoborohidruro de sodio en un solvente tal como THF con compuestos carbonílicos tales como paraformaldehído, acetona, o acetaldehído. Aún otro método para la conversión de compuestos con la fórmula 9 a compuestos con la fórmula 10 incluye la reacción de compuestos con la fórmula 9 con un compuesto carbonílico en diclorometano en presencia

de triacetoxiborohidruro de sodio, según saben bien aquellos con experiencia en el arte, y según se describe en Abdel-Magid, et al. En el Journal of Organic Chemistry (1996) 61, p. 3849-3862.

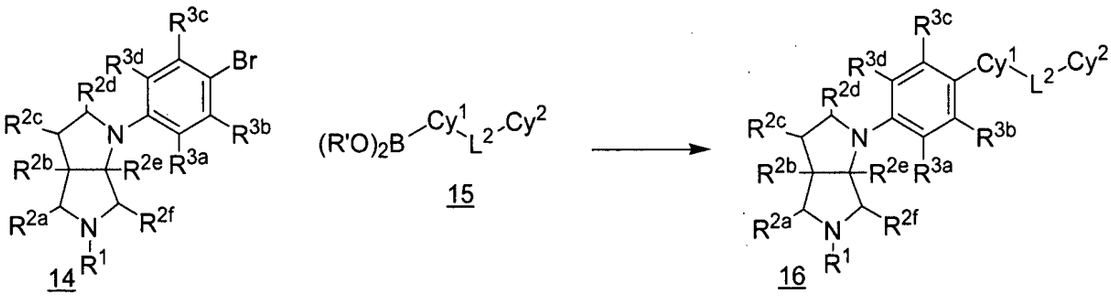
El compuesto de fórmula 4 (CAS #370880-09-4, también conocido como ácido pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-carboxílico, hexahidro-, 1,1-dimetiletil éster, (3aR,6aR) o hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-1(2H)-carboxilato de (3aR,6aR)-tert-butilo se puede obtener por métodos descritos en Basha, et al. Publ. de Sol. de Pat. de los EE.UU. (2005) 2005101602 A1 y Schrimpf, et a. Sol. PCT Int. (2001), WO 2001081347 A2. El compuesto de fórmula 4 se puede obtener comercialmente en comercialmente forma racémica de J & W PharmLab LLC, 1300 W Steel Rd, unidad #1, Morrisville, PA, 19067, EE.UU. y de Anichem LLC, 1 Deer Park Dr., Suite P, Monmouth Junction, NJ, 08852. Una preparación alternativa de los compuestos con la fórmula 4 se puede obtener by eliminación hidrogenolítica (con paladio y gas hidrógeno) de la unidad bencilo del 1-bencilhexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato de tert-butilo, para dar un compuesto que se produce como una mezcla racémica se provee en Schenke, T., et al, Patente de los EE.UU. 5.071.999, (1991); la aislación de productos purificados enantioméricamente desde mezclas racémicas por cromatografía en columna en una columna quiral, que es bien conocida por aquellos con una experiencia normal en el arte de la síntesis orgánica, proveerá hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aR,6aR)-tert-butilo enantioméricamente puro, a partir de su forma racémica.

Esquema 3



Los compuestos con la fórmula 4 también se pueden tratar directamente con una base tal como hidruro de sodio o carbonato de sodio en un solvente tal como THF seguido de un halogenuro de alquilo para dar compuestos con la fórmula 11. Como alternativa, cuando los compuestos con la fórmula 4 se tratan con paraformaldehído, un alquilaldehído o alquil cetona, seguido de tratamiento con cianoborohidruro de sodio, darán compuestos con la fórmula 11. Cuando los compuestos con la fórmula 11 se tratan con una mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano darán compuestos con la fórmula 12. Cuando los compuestos con la fórmula 12 se tratan con compuestos de la fórmula 2 de acuerdo con las condiciones delineadas en el Esquema 1 darán compuestos con la fórmula 13 que son representativos de los compuestos de la invención. Como alternativa, el método de alquilación directa de compuestos con la fórmula 4 por tratamiento de halogenuros o triflatos de alquilo con compuestos de la fórmula 4 en solventes tales como, pero no de manera taxativa, diclorometano, tolueno, acetato de etilo, opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de cesio, o trietilamina produce compuestos con la fórmula 11.

Esquema 4



Los compuestos con la fórmula 14, que se pueden preparar de acuerdo con los métodos delineados en el Esquema 1, donde X^2 es R^6 y R^6 es bromuro se pueden tratar de acuerdo con métodos conocidos por alguien con experiencia en el arte para dar compuestos con la fórmula 16, que son representativos de los compuestos de la invención. Cuando el compuesto de fórmula 14 se trata con compuestos de la fórmula 15, donde Cy^2 es arilo o heteroarilo, según se define dentro del alcance de la fórmula (I), en presencia de acetato de paladio, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo y fosfato de potasio en una mezcla de solventes tales como, pero no de manera taxativa, tolueno, isopropanol y agua en condiciones de calentamiento de entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 75°C darán compuestos con la fórmula 16.

La reacción de halogenuros y triflatos de arilo y heteroarilo, como por ejemplo aquellos representados por los compuestos con la fórmula 14 con ácidos aril y heteroaril borónicos, ésteres de ácido borónico, y pinacol boranos en presencia de una base tal como carbonato de sodio, K_3PO_4, o KF en un solvente tal como tetrahidrofurano o tolueno, en presencia de una fuente de paladio tal como diacetato de paladio, $PdCl_2(PPh_3)_2$, o $Pd(PPh_3)_4$, y un ligando tal como trifenilfosfina, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, tri-t-Butilfosfina, o tris(2-furil)fosfina es bien conocida por aquellos con experiencia en el arte como una reacción de Suzuki. La metodología general ha sido revisada por ejemplo en J.

Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons: New York, 1995. Las referencias que describen la preparación de ácidos borónicos tales como los compuestos con la fórmula 15 se pueden ver por ejemplo en 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).

Los ácidos y ésteres borónicos de fórmula 15 incluyen tanto a los ácidos borónicos donde R' es H, ésteres de ácido borónico donde R' es un alquilo tal como metilo o isopropilo, y también incluyen ésteres pinacol borano donde los dos grupos R'O tomados junto con el átomo de boro forman una unidad4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolanilo. Existen muchos ácidos arílicos, heteroarílicos, y heterocíclicos y ésteres borónicos de ácido borónico que se pueden obtener comercialmente o que se pueden preparar según se describe en la literatura científica sobre síntesis química orgánica. Los ejemplos de reactivos de ácidos borónicos y ésteres de ácido borónico se muestran en la siguiente tabla.

Tabla

Los ejemplos de reactivos de ácido borónico y éster de ácido borónico

Ácido borónico o éster de ácido borónico	Fuente comercial, Chemical Abstracts Número (CAS #), o Referencia en la Literatura
ácido 2-pirimidinona-5-borónico	CAS #373384-19-1
ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico	Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, EE.UU.

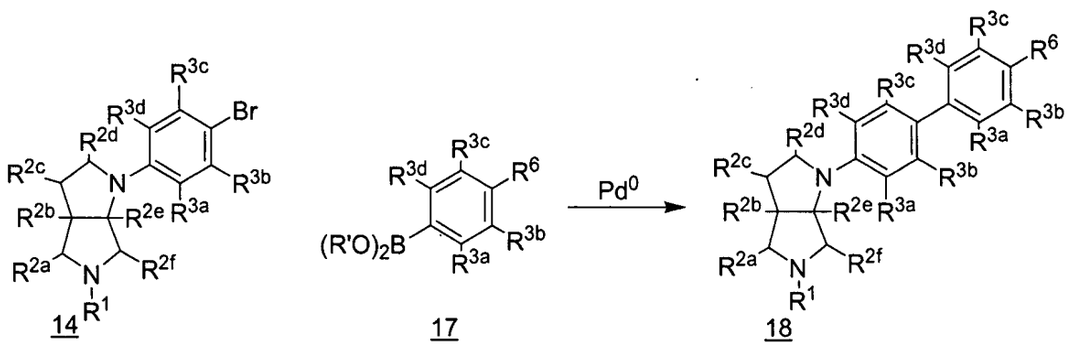
ácido 1H-pirimidina-2,4-diona-5-boránico	Specs, Fleminglaan, Países Bajos CAS #70523-22-7; Schinazi, Raymond F.; Prusoff, William H., Synthesis of 5-(dihydroxyboryl)-2'-deoxyuridine and related boron-containing pyrimidines, Journal of Organic Chemistry (1985), 50(6), 841-7.
ácido piridina-3-borónico	CAS #1692-25-7, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, EE.UU.
ácido 2,4-dimetoxipirimidina-5-borónico	CAS #89641-18-9, Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, EE.UU.
ácido 2-metoxi-5-piridina borónico	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 pirimidina-5- borónico	CAS #109299-78-7, S. Gronowitz, et al., "On the synthesis of various thienyl- and selenienylpyrimidines", Chem. Scr. 26(2):305-309 (1986).
éster pinacólico del ácido pirimidina-5- borónico	Umemoto, et al., Angew. Chem. Int. Ed. 40(14):2620-2622 (2001).
Hidrato del ácido 2-metilpiridina-5-borónico	SYNCHEM OHG Heinrich-Plett-Strassse 40; Kassel, D-34132; Alemania; CAS #659742-21-9
2H-Pirano, 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)	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)-Piridinacarboxílico, 3,6-dihidro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-, 1,1-dimetiletil éster	CAS # 286961-14-6; A versatile synthesis of 4-aryltetrahydropyridines via palladium mediada Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates, Eastwood, Paul R., Discovery Chemistry, Aventis Pharma, Essex, R.U., Tetrahedron Letters (2000), 41(19), 3705-3708.
ácido (5-ciano-3-piridinil)-borónico	CAS # 497147-93-0; Chemstep Institut du PIN - University Bordeaux 1

	351 cours de la liberation Talence Cedex, 33450 Francia
ácido Tiantreno-1- borónico	Aldrich Chemical Company, Inc.
ácido Benzoxazol-5- borónico	Cat # 110831, Asymchem Laboratories, Inc.
ácido Benzotiazol-5- borónico	Cat # 1464, Digital Specialty Chemicals, Inc.
4-Metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2h-1,4-benzoxazina	Cat # CC13539CB, Acros Organics EE.UU.
10-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-10H-fenotiazina	Kraemer, C. S.; et. al. Synthesis 2002, 9, 1163 - 1170.
ácido (1,4-Dihidro-4,4-dimetil-2-oxo-2H-3,1-benzoxazin-6-il) borónico	Zhang, P.; et. al. J.Med.Chem. 2002, 45, 4379 - 4382.

Los ésteres pinacolboronato se pueden preparar por procedimientos tales como aquellos descritos en Takagi et al. Tetrahedron Letters, 43:5649-5651 (2002), N. Miyaura et al., Chem. Rev. 95:2457(1995) o referencias citadas dentro del artículo, e Ishiyama, et al. Tetrahedron, 9813-9816 (2001).

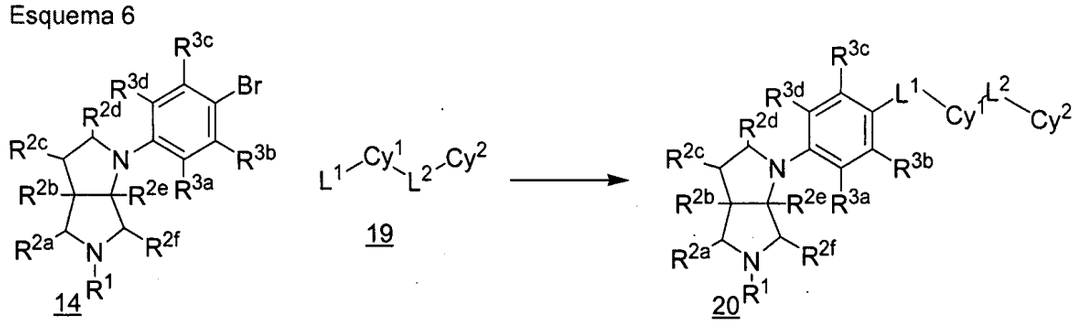
Esquema 5



14 17 18

De manera similar, en una reacción de Suzuki, se pueden tratar compuestos con la fórmula 14 con ácidos fenil borónicos de fórmula 17, en presencia de diacetato de paladio, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo y fosfato de potasio (K_3PO_4) o carbonato de sodio en una mezcla de solventes tales como, pero no de manera taxativa, tolueno, isopropanol y agua en condiciones de calentamiento de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 150°C para dar compuestos con la fórmula 18.

Esquema 6



14 19 20

Como alternativa, los compuestos con la fórmula 14 también se pueden utilizar para generar compuestos con la fórmula 20 que son representativos de los compuestos con la fórmula (I). Cuando los compuestos con la fórmula 14 se tratan con compuestos de la fórmula 19, donde L^1 es un heteroátomo tal como oxígeno, azufre o nitrógeno, en presencia de polvo de cobre y carbonato de potasio en quinolina en condiciones de calentamiento de entre aproximadamente 120°C y aproximadamente 150°C darán compuestos con la

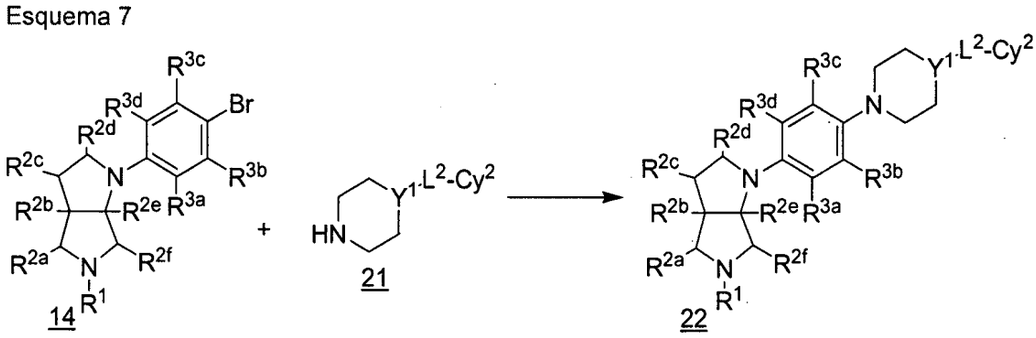
fórmula 20 que son representativos de los compuestos de la invención. Otras metodologías alternativas que describen la reacción de halogenuros tales como compuestos con la fórmula 14 con compuestos de la fórmula 19 donde L^1 es nitrógeno como por ejemplo NH_2 o NH(alquilo) en presencia de t-butóxido de sodio o carbonato de cesio en presencia de un catalizador de metal tal como, pero no de manera taxativa, cobre metálico o CuI, diacetato de paladio, y también opcionalmente con un ligando tal como, pero no de manera taxativa, BINAP, tri-tert-butilfosfina en solventes tales como dioxano, tolueno, y piridina, son bien conocidos por aquellos con experiencia en el arte, con ejemplos descritos en 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); y B. H.Yang et al., J. Organomet. Chem., 576:125-146 (1999).

Otras metodologías alternativas que describen la reacción de halogenuros tales como compuestos con la fórmula 14 con compuestos de la fórmula 19 donde L^1 es oxígeno como por ejemplo hidroxilo en presencia de una base tal como, pero no de manera taxativa, hidruro de sodio en un solvente tal como tolueno o N,N-dimetilformamida en presencia de un catalizador que contiene metal tal como CuI o diacetato de paladio son bien conocidos por aquellos con experiencia en el arte, con ejemplos descritos en Hartwig et al., Angew. Chem. Int. Ed., 37:2046-2067 (1998); K. E. Torraca et al., J. Amer. Chem. Soc., 123:10770-10771 (2001); S. Kuwabe et al., J. Amer. Chem. Soc.,123:12202-12206 (2001); K. E. Toracca 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).

Otras metodologías alternativas que describe la reacción de halogenuros tales como compuestos con la fórmula 14 con compuestos de la fórmula 19 donde L^1 es azufre tal como un tiol en presencia de una base con o sin un catalizador de metal tal como CuI o diacetato de paladio en un solvente tal como dimetilformamida o tolueno se describen en 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); y C. Palomo et al., Tet. Lett., 41:1283-1286 (2000).

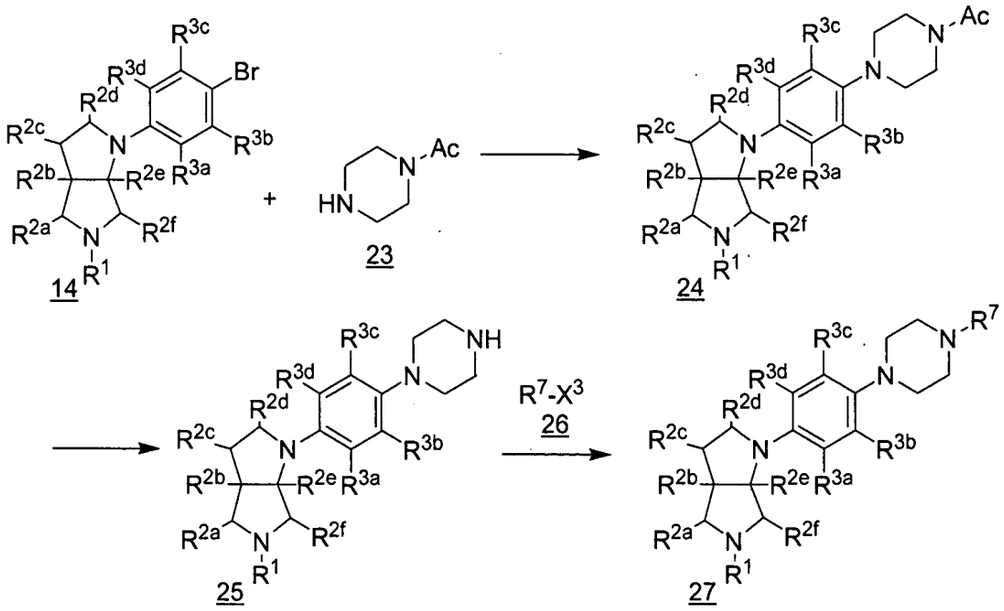
Esquema 7



Los compuestos con la fórmula 14 también se pueden utilizar para generar compuestos con la fórmula 22 que son representativos de los compuestos con la fórmula (I) donde L^1 es un enlace y Cy^1 es un heterociclo que contiene nitrógeno. Cuando los compuestos con la fórmula 14 se tratan con compuestos de la fórmula 21 donde Y^1 es un enlace o se selecciona entre el grupo que consiste en CH y N, en presencia de polvo de cobre y carbonato

de potasio en quinolina en condiciones de calentamiento hasta entre aproximadamente 120°C y aproximadamente 150°C darán compuestos con la fórmula 22 que son representativos de los compuestos de la invención.

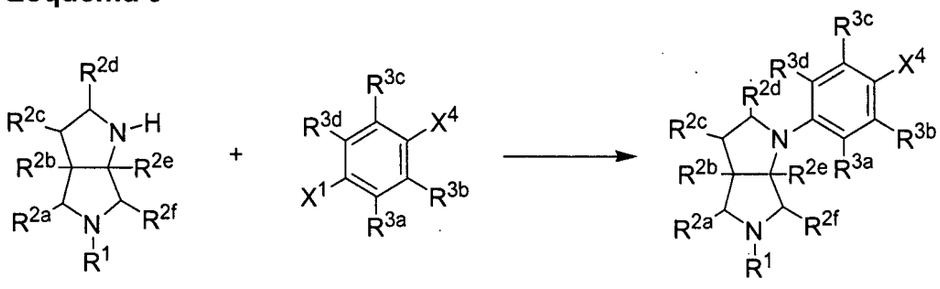
Esquema 8



De manera similar, cuando los compuestos con la fórmula 14 se tratan con 1-acetilpiperazina, el compuesto de fórmula 23, en presencia de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y tert-butóxido de sodio en tolueno sometido a calentamiento por microondas en condiciones de calentamiento de microondas darán compuestos con la fórmula 24. Cuando los compuestos con la fórmula 24 se tratan de acuerdo con las condiciones conocidas para eliminar un grupo acetilo de un átomo de nitrógeno tal como, pero no de manera taxativa, calentar al compuesto en una mezcla de HCl 2N y metanol darán compuestos con la fórmula 25. Las condiciones apropiadas para convertir compuestos con la fórmula 25 en compuestos con la fórmula 27 se pueden variar en base a la reactividad de los compuestos con la fórmula 26. El tratamiento de compuestos con la fórmula 25 con compuestos de

la fórmula 26 (R^7-X^3), donde R^7 es arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclo y X^3 es halógeno u otro electrófilo apropiado conocido por alguien con experiencia en el arte, darán compuestos con la fórmula 27 se pueden llevar a cabo en condiciones diferentes dependiendo del reactivo, R^7-X^3. Cuando R^7 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo o ciertos anillos heteroarilo y X^3 es un halógeno o triflato (F_3CSO_2O-), la conversión se puede llevar a cabo calentando una mezcla en un solvente tal como acetonitrilo en presencia de una base tal como, pero no de manera taxativa, trietilamina. Cuando R^7 es arilo o heteroarilo entonces la conversión se puede llevar a cabo calentando la mezcla en presencia de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico y tert-butóxido de sodio en un solvente tal como tolueno a 30-150°C.

Esquema 9



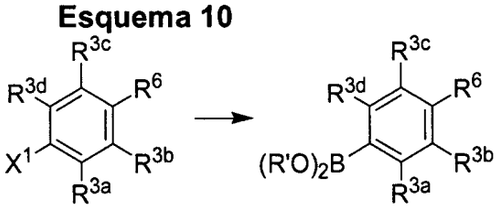
1 28 29

Además, los compuestos con la fórmula 29 se obtienen por el tratamiento de compuestos con la fórmula 1 con compuestos de la fórmula 28, donde X^1 es un halógeno (Cl, Br, I) o un triflato (CF_3SO_2O) usando condiciones delineadas en el Esquema 1. Los compuestos con la fórmula 28 se pueden obtener de fuentes comerciales, o se pueden obtener fácilmente de acuerdo con métodos descritos en la literatura científica, o en el caso donde X^1 es un triflato se puede hacer a partir de fenoles por tratamiento con anhídrido tríflico

en presencia de una base. Los ejemplos de compuestos apropiados con la fórmula 28 que se pueden obtener fácilmente incluyen, pero de manera no taxativa, 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno, 2,5-dibromo(trifluorometoxi) benceno, 4-bromo-2-fluorofenol, y 5-bromo-2-iodobenzonitrilo.

Además, los compuestos con la fórmula 29 que contiene un grupo X^4 que es un bromuro, se pueden tratar además de acuerdo con los métodos delineados en los Esquemas 4, 5, 6, 7 u 8 para generar compuestos con la fórmula 16, 18, 20, 22 ó 27, respectivamente que son representativos de los compuestos de la invención.

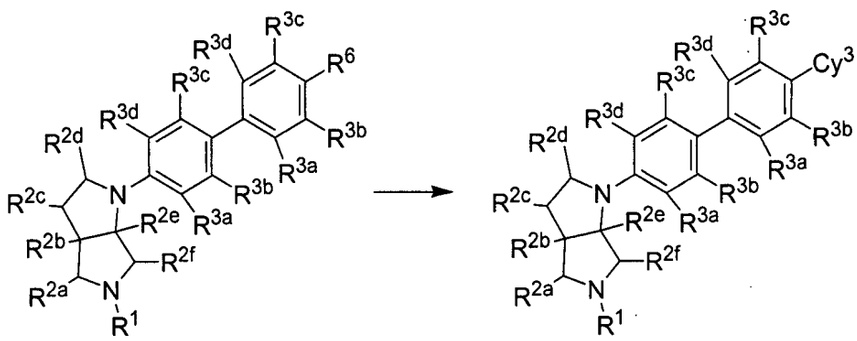
Esquema 10



30 17

Una amplia variedad de compuestos con la fórmula 17 se puede obtener de proveedores comerciales. Además, los compuestos con la fórmula 17 también se pueden obtener por síntesis a través de métodos descritos en la literatura científica, o se puede preparar a partir de compuestos con la fórmula 30 usando métodos descritos en el Esquema 10. Los compuestos con la fórmula 17 incluyen tanto ácidos borónicos donde R' es H, como ésteres de ácido borónico donde R' es un alquilo tal como metilo o isopropilo, y también incluyen ésteres pinacol borano donde los dos grupos R'O tomados junto con el átomo de boro forman una unidad 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolanilo.

Esquema 11



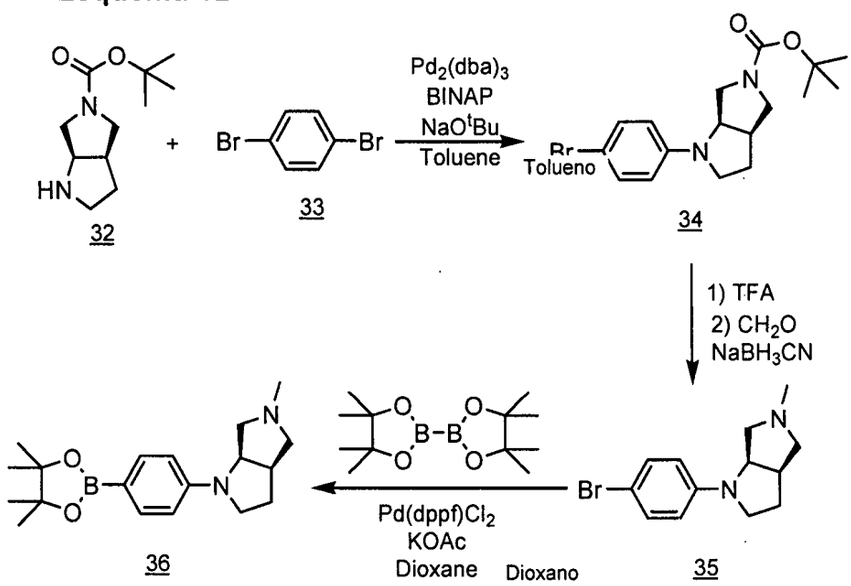
18 31

Los compuestos con la fórmula 18, donde R^6 es un halógeno se pueden tratar con ácidos aril borónicos o ésteres aril borónicos de acuerdo con el procedimiento delineado en el Esquema 4, para dar compuestos con la fórmula 31 donde Cy^3 es un anillo arilo. Como alternativa, los compuestos con la fórmula 18, donde R^6 es un halógeno también se pueden tratar con ácidos heteroaril borónicos o ésteres heteroaril borónicos de acuerdo con el procedimiento delineado en el Esquema 4, para dar compuestos con la fórmula 31 donde Cy^3 es un heteroarilo.

Los compuestos con la fórmula 31 donde Cy^3 es un anillo heterocíclico o heteroarilo conectado a la unidad molecular principal a través de un átomo de nitrógeno contenido dentro del anillo, se pueden preparar por el tratamiento de un compuesto heteraromático o un compuesto heterocíclico con un compuesto de fórmula 18 donde R^6 es un halógeno o triflato. Las condiciones necesarias para efectuar dicha transformación incluyen, pero de manera no taxativa, calentar en presencia de una base tal como, pero no de manera taxativa, t-butóxido de sodio o carbonato de cesio, en presencia de un catalizador de metal tal como, pero no de manera taxativa, cobre metálico o CuI, diacetato de paladio, opcionalmente con un ligando tal como, pero no de manera taxativa, BINAP, tri-tertbutilfosfina en solventes tales como dioxano, tolueno y piridina.

Las referencias que describe dichas metodologías pueden verse en las siguientes referencias: 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. Farm. 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, Ejemplo 62. Los ejemplos de reactivos heterocíclicos y heteroaromáticos apropiados incluyen, pero de manera no taxativa, piperidin-2-ona, 1H-piridin-2-ona, y 2H-piridazin-3-ona.

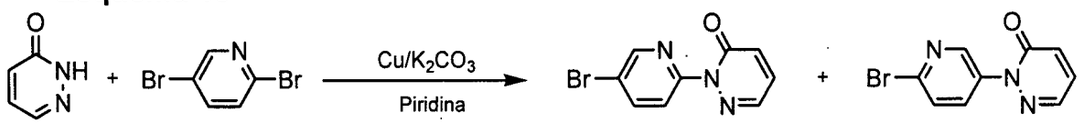
Esquema 12



De manera similar, cuando el compuesto de fórmula 32, protegido por un grupo protector tert-butiloxicarbonilo (Boc), se trata con 1,4-dibromobenceno junto con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio ($Pd_2(dba)_3$), 2,2'-bis(difenilfosfino)-

1,1'-binaftilo racémico (BINAP), tert-butóxido de sodio en tolueno según se describe en el Esquema 1, proveerá el compuesto de fórmula 34. La eliminación del grupo protector Boc usando TFA en diclorometano seguido de aminación reductiva usando formaldehído y cianoborohidruro de sodio proveerá el compuesto de fórmula 35. El tratamiento del compuesto de fórmula 35 con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), $Pd(dppf)Cl_2$ y acetato de potasio en dioxano darán compuestos con la fórmula 36.

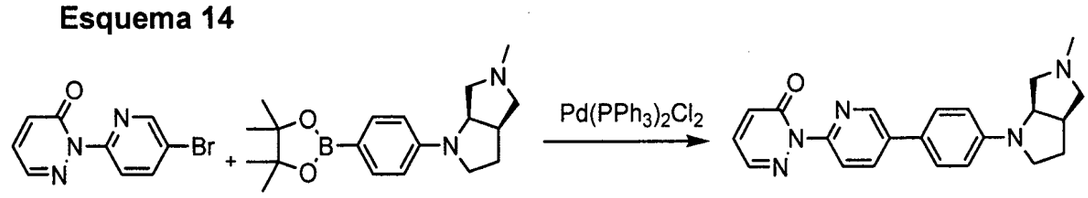
Esquema 13



38 39 40 41

Los compuestos de la presente invención que contienen un anillo heteroarilo tal como, pero no de manera taxativa, un anillo piridinilo en la posición Cy^1 se pueden preparar siguiendo los procedimientos delineados en el Esquema 13 seguido del procedimiento delineado ya sea en el Esquema 13 o Esquema 14. Cuando el compuesto de fórmula 38 se trata con el compuesto de fórmula 39 en presencia de cobre y carbonato de potasio en piridina en condiciones de calentamiento proveerá una mezcla tanto del compuesto de fórmula 40 como el compuesto de fórmula 41. La mezcla de compuestos se puede separar utilizando procedimientos cromatográficos conocidos por alguien con experiencia en el arte.

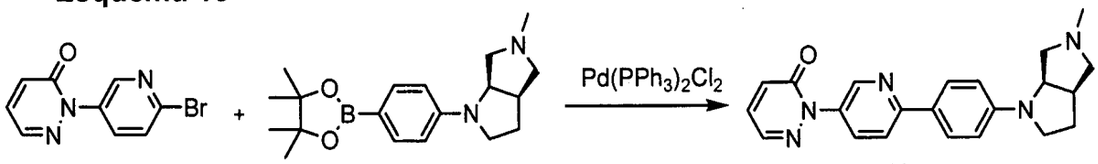
Esquema 14



40 36 43

Cuando el compuesto de fórmula 40 y el compuesto de fórmula 36 se calientan y someten a microondas en presencia de dicloroditrifenilfosfino paladio, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, y Na_2CO_3 en un solventes tales como una mezcla de etanol y dioxano proveerán el compuesto de fórmula 43.

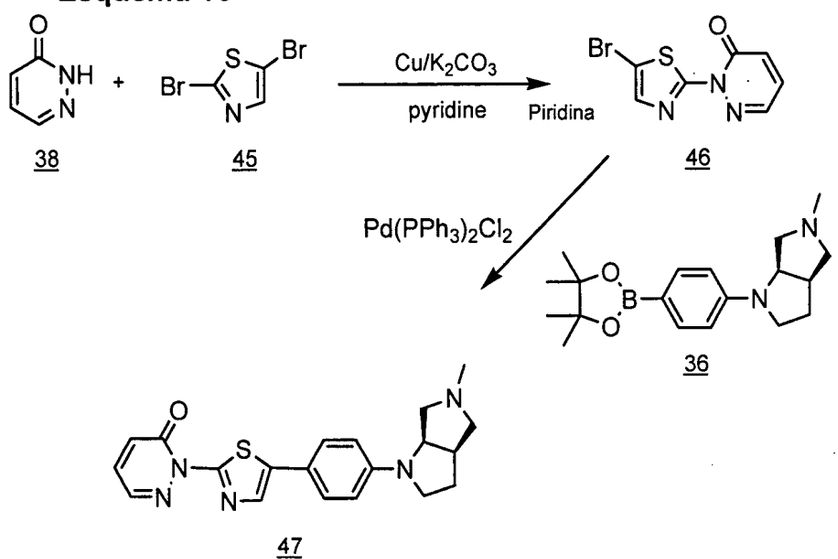
Esquema 15



41 36 44

De manera similar, cuando el compuesto de fórmula 41 y el compuesto de fórmula 36 se tratan de acuerdo con el procedimiento delineado en el Esquema 14, proveerán el compuesto de fórmula 44.

Esquema 16

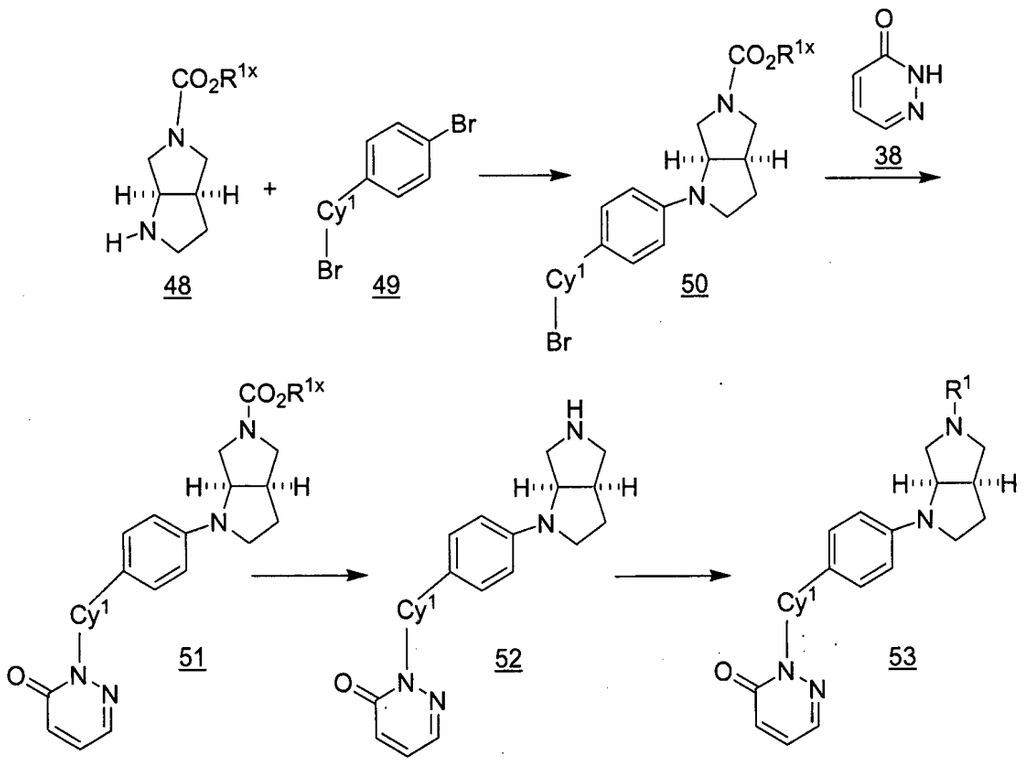


38 45 46 36 47

Los ejemplos de otros anillos heteroarilo en la posición Cy^1 de los compuestos con la fórmula (I) se pueden preparar de manera acorde. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula 38 se trata con el compuesto de fórmula 45 de acuerdo con el procedimiento delineados en el Esquema 13

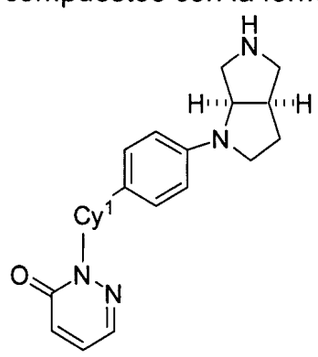
proveerá el compuesto de fórmula 46. Cuando el compuesto de fórmula 46 se trata con el compuesto de fórmula 36 de acuerdo con el procedimiento delineado en el Esquema 14 proveerá el compuesto de fórmula 47.

Esquema 17



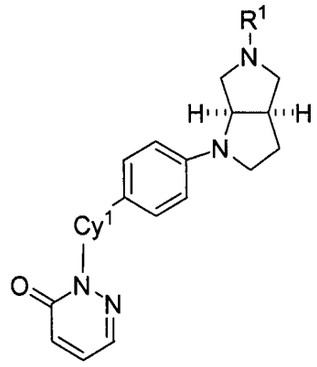
De manera similar, cuando los compuestos con la fórmula 48, donde R^{1x} es alquilo, se calientan con compuestos de la fórmula 49, donde Cy^1 es arilo, y preferiblemente es fenilo, en presencia de acetato de paladio, Xantfos, y carbonato de cesio darán compuestos con la fórmula 50. Como alternativa, también pueden ser apropiadas otras bases carbonato, por ejemplo carbonato de potasio. Las condiciones típicas incluyen, pero de manera no taxativa, calentar la mezcla de 2 equivalentes molares de compuestos con la fórmula 49 con 1 equivalente molar de compuestos con la fórmula 50 junto con 2 equivalentes molares de carbonato de cesio y cantidades catalíticas de acetato

de paladio y Xantfos en tolueno hasta una temperatura de entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 110°C, y preferiblemente aproximadamente 95°C. Cuando los compuestos con la fórmula 50 se calientan en presencia de compuestos con la fórmula 38 con yoduro de cobre, o polvo de cobre con una base en un solvente polar, de alto punto de ebullición, por ejemplo DMF, DMA, piridina, o 4-metilpiridina. Las condiciones preferidas son calentar compuestos de la fórmula 50 en presencia de compuestos con la fórmula 38 junto con 8-hidroxiquinolina, yoduro de cobre, y carbonato de potasio, en un solvente tal como DMF, para dar compuestos con la fórmula 51. Cuando los compuestos con la fórmula 51, donde R^{1x} es alquilo, tal como metilo o etilo, y preferiblemente etilo, se tratan con HBr al 33% en ácido acético mientras se calienta hasta entre aproximadamente 65 y aproximadamente 75°C darán compuestos con la fórmula 52 que se aíslan como una sal. Como alternativa, los compuestos con la fórmula 51 se pueden tratar con base en etilenglicol para dar compuestos con la fórmula 52. Por lo tanto, los compuestos con la fórmula 52 se pueden utilizar para dar compuestos con la fórmula 53 que son representativos de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se considera que el proceso para preparar los compuestos con la fórmula (III),



(III),

donde Cy^1 es arilo, preferiblemente fenilo, que son útiles para la preparación de algunos compuestos con la fórmula (I), se encuentra dentro del alcance de la invención. Además, el proceso también revela el tratamiento de un compuesto de fórmula (III) en condiciones de alquilación para dar compuestos con la fórmula (IV)



(IV),

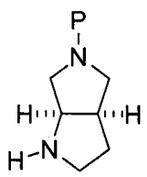
donde R^1 es un grupo alquilo. Las condiciones de alquilación comprenden tratar una mezcla de un compuesto de fórmula (III) y formaldehído, acetaldehído, o cicloalquil cetonas, con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de sodio. En una forma de realización preferida, las condiciones de alquilación comprenden tratar una mezcla de un compuesto de fórmula (III) y formaldehído con triacetoxiborohidruro de sodio.

El tratamiento de compuestos con la fórmula 52 en condiciones de alquilación conocidas para alguien con experiencia en el arte dará compuestos con la fórmula 53. Por ejemplo, el tratamiento de compuestos con la fórmula 52 con una base tal como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio en un solvente tal como THF o dioxano a una temperatura entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 0°C seguido de tratamiento con un compuesto de

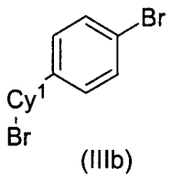
fórmula R^1-X, donde R^1 se define en la fórmula (I) y X es cloro, bromo, yodo, mesilo o triflato darán compuestos con la fórmula 53. Las condiciones alternativas para una alquilación mediada por bases incluye el tratamiento de compuestos con la fórmula 52 con hidruro de sodio en DMF a entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 0°C seguido del tratamiento con R^1-X darán compuestos con la fórmula 53. Además, el tratamiento de la mezcla de compuestos con la fórmula 52 y R^1-X con hidróxido de sodio en una mezcla de agua y un solvente orgánico apropiado que contiene un catalizador de transferencia de fases conocido por alguien con experiencia en el arte darán compuestos con la fórmula 53. Como alternativa, el tratamiento de compuestos con la fórmula 52 con condiciones de aminación reductiva que conocen aquellos con experiencia en el arte dará compuestos con la fórmula 53. Por lo tanto, el tratamiento de compuestos con la fórmula 52 con aldehídos, como por ejemplo pero no de manera taxativa, formaldehído, acetaldehído, o cicloalquil cetonas, en presencia de un reactivo reductor, como por ejemplo pero no de manera taxativa, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de sodio, proporciona compuestos con la fórmula 53.

El proceso para preparar compuestos con la fórmula (III) se refiere a calentar la mezcla de los compuestos con la fórmula (IIIa) (donde P es un grupo protector de nitrógeno tal como, pero no de manera taxativa, compuestos alcoxicarbonilo), con compuestos de la fórmula (IIIb) (donde Cy^1 es arilo), y con una base carbonato, una fuente de paladio, y Xantfos en un solvente. Las bases carbonato apropiadas son, por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio. Una fuente de paladio apropiada puede ser, por ejemplo, acetato de paladio o cloruro de paladio. Preferiblemente la reacción se lleva a

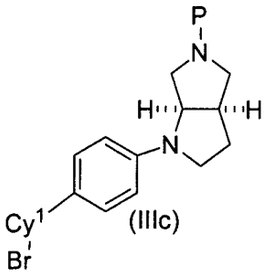
cabo con carbonato de cesio, acetato de paladio, y Xantfos en tolueno y se calienta, preferiblemente, hasta una temperatura entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 110°C para completar la reacción para dar un compuesto de fórmula (IIIc). La mezcla que se obtiene como resultado se puede enfriar hasta entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 40°C y diluir con un hidrocarburo halogenado, seguido de filtrar la mezcla, y luego concentrar la mezcla para dar un compuesto aislado de fórmula general (IIIc). Los compuestos de (IIIa), (IIIb), y (IIIc) tienen las estructuras:



(IIIa)



(IIIb)

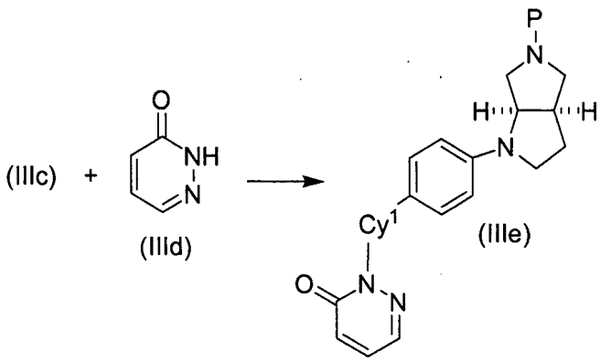


(IIIc)

;

donde Cy^1 es arilo, y preferiblemente es fenilo, y P es un grupo protector de nitrógeno. Al calentar compuestos con la fórmula (IIIc) con el compuesto de fórmula (IIId), una base carbonato y una fuente de cobre en un solvente polar de alto punto de ebullición produce compuestos con la fórmula (IIIe). Preferiblemente, la base carbonato es carbonato de potasio. La fuente de cobre puede ser polvo de cobre o yoduro de cobre (I). La reacción preferida se lleva a cabo calentando un compuesto de fórmula (IIIc) y un compuesto de fórmula (IIId) con yoduro de cobre (I), 8-hidroxiquinolina y carbonato de potasio en N,N-dimetilformamida hasta entre aproximadamente 120°C y aproximadamente 150°C bajo una atmósfera inerte. Los compuestos se pueden aislar enfriando la mezcla hasta entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 40°C, particionando la mezcla entre y solvente orgánico y una solución de cloruro de

sodio, y luego concentrando la solución orgánica para dar compuestos con la fórmula (IIIe), según se muestra a continuación



La eliminación del grupo protector de nitrógeno del compuesto de fórmula (IIIe) da compuestos con la fórmula (III), donde preferiblemente Cy^1 es p-fenilo. Preferiblemente el grupo protector de nitrógeno P de (IIIe) es etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, o tert-butiloxicarbonilo. El grupo protector de nitrógeno preferido es etoxicarbonilo. Los grupos protectores de nitrógeno que se utilizan comúnmente así como los métodos para eliminarlos se revelan en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a edición, John Wiley & Sons, New York (1999). Los métodos preferidos para eliminar grupos protectores de nitrógeno incluyen el tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acético o, como alternativa, tratamiento con una base en presencia de etilenglicol.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de fórmula (I) o (II), o sales y polimorfos apropiados de los mismos, en combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico. Las composiciones comprenden compuestos de la invención formulados con uno o

más vehículos no tóxicos aceptables para el uso farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para administración oral en forma sólida o líquida, para inyección parenteral o para administración rectal.

El término "vehículo aceptable para el uso farmacéutico", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un diluyente, un material de encapsulación o un auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos aceptables para el uso farmacéutico son los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sucrosa; los almidones, tales como el almidón de maíz y el almidón de papa; la celulosa y sus derivados, tales como la carboximetil celulosa de sodio, la etil celulosa y el acetato de celulosa; el tragacanto en polvo; la malta; la gelatina; el talco; la manteca de cacao y las ceras para supositorios; los aceites, tales como el aceite de maní, el aceite de semilla de algodón, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de soja; los glicoles; tales como un propilenglicol; los ésteres, tales como el oleato de etilo y el laurato de etilo; el ágar; los agentes amortiguadores, tales como el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio; el ácido algínico; el agua libre de pirógeno; la solución salina isotónica; la solución de Ringer; el alcohol etílico; y las soluciones amortiguadoras de fosfato; así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como el lauril sulfato de sodio y el estearato de magnesio; y también puede haber agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y aromatizantes, conservantes y antioxidantes presentes en la composición, de acuerdo con el juicio de aquél entrenado en la técnica de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrársele a los seres humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracistérnica, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como por medio de polvos, ungüentos o gotas), bucal o como un rocío oral o nasal. El término "por vía parenteral", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a modos de administración que incluyen la inyección y la infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas, aceptables para el uso farmacéutico, y polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, solventes o transportes acuosos y no acuosos apropiados incluyen el agua, el etanol, los polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y semejantes, y mezclas apropiadas de éstos), los aceites vegetales (tales como el aceite de oliva) y los ésteres orgánicos inyectables, tales como el oleato de etilo, o las mezclas apropiadas de éstos. La fluidez apropiada de la composición puede mantenerse, por ejemplo, usando un recubrimiento, tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y usando agentes tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener coadyuvantes, tales como agentes preservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y semejantes. También

9660
1/9

puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio, y semejantes. Es posible proporcionar la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable con el uso de agentes que demoran la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el objeto de prolongar el efecto de la droga, comúnmente es deseable demorar la absorción de la droga de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. Luego, la velocidad de absorción de la droga depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. De forma alternativa, la absorción con retraso de una droga administrada en forma parenteral se lleva a cabo por medio de la disolución o dispersión de la droga en un vehículo oleoso.

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, ágar-ágar, tragacanto, y mezclas de éstos.

Si se lo desea, y para obtener una distribución más efectiva, los compuestos de la invención pueden incorporarse en sistemas de liberación lenta o administración dirigida, tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o incorporando agentes esterilizadores en forma de composiciones estériles sólidas, que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de usarlas.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de la droga en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de droga a polímero y de la naturaleza del polímero en particular que se emplee, se puede controlar la velocidad de liberación de la droga. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando la droga en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias o incorporando agentes esterilizadores en forma de composiciones estériles sólidas, que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de usarlas.

Los preparados inyectables, por ejemplo, suspensiones estériles inyectables acuosas o al aceite se pueden formular de acuerdo con el arte conocido usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución, suspensión o emulsión estéril inyectable en un diluyente o solvente aceptable para su uso parenteral, no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear figuran agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave entre los que se incluye a mono o diglicéridos

sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

Formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas se mezcla uno o más compuestos de la invención con al menos un vehículo inerte aceptable para el uso farmacéutico, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o a) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido salicílico; b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes desintegradores, tales como ágar-ágar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes que demoran la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como kaolín y arcilla bentonita; y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de éstos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes reguladores del pH.

También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando lactosa o azúcar de leche, y también polietilenglicoles de alto peso molecular.

Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos

tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Estos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden estar hechos solo de una composición que libera el(los) ingrediente(s) activo(s), o preferentemente, en ciertas partes del tracto intestinal, de una manera retardada. Los ejemplos de materiales que pueden ser útiles para demorar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

Las composiciones para administración rectal o vaginal preferiblemente son supositorios, que pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con vehículos no irritantes apropiados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, todos los cuales son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal, por lo que se funden en el recto o la cavidad vaginal para liberar el compuesto activo.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires aceptables para uso farmacéutico. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en el arte tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino, y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitan, y mezclas de los mismos.

Junto con los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir coadyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes edulcorsntes, saborizantes, y aromatizantes.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, sprays, inhalantes o parches. Un compuesto deseado de la invención se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo aceptable para el uso farmacéutico y cualquier preservante o amortiguador que se considere necesario. También están contempladas las formulaciones oftálmicas, gotas oculares, ungüentos, polvos y soluciones para ojos, como dentro del alcance de esta invención.

Los ungüentos, las pastas, las cremas y los geles, además de un compuesto activo de esta invención, pueden contener grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de éstos.

Los polvos y los rocíos, además de los compuestos de esta invención, pueden contener lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los propelentes acostumbrados tales como clorofluorohidrocarburos.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en forma de liposomas. Según se sabe en el arte, los liposomas se derivan en general de fosfolípidos u otras sustancias lípidas. Los liposomas se forman con cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un

medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, metabolizable y aceptable para el uso fisiológico capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas, además de los compuestos de la invención, pueden contener estabilizadores, preservantes, y semejantes. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos, y las fosfatidilcolinas (lecitinas), usados por separado o juntos.

Los métodos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, editor, Methods in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), p. 33 *et seq.*

Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, rocíos ungüentos e inhalantes. El compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo aceptable para el uso farmacéutico y los preservantes, amortiguadores o propelentes que pueden ser necesarios. Dentro del alcance de esta invención se contemplan las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para los ojos, los polvos y las soluciones. También se contemplan composiciones líquidas acuosas que comprenden compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden usarse en forma de sales, ésteres o amidas aceptables para el uso farmacéutico, derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. El término "sales, ésteres y amidas aceptables para uso farmacéutico", como se lo usa en la presente documentación, se refiere a sales carboxilato, sales amino de adición ácida, dipolos, ésteres y amidas de compuestos con la fórmula (I) que, dentro del alcance de buen juicio médico, son apropiadas para utilizar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, etcétera, están

en consonancia con una razonable proporción beneficio/riesgo, y son efectivas para el uso que se les desea dar.

El término "sal aceptable para el uso farmacéutico" hace referencia a aquellas sales que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, y satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales aceptables para el uso farmacéutico son bien conocidas en la técnica. Las sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o pueden prepararse por separado, haciendo reaccionar una función de base libre con un ácido orgánico o inorgánico apropiado.

Sales de adición ácida representativas incluyen, pero de manera no taxativa, ácido ascórbico, ácido (D)-tartárico, ácido (L)-tartárico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, y ácido clorhídrico.

También pueden cuaternizarse los grupos que contienen nitrógeno con agentes tales como haluros de alquilos inferiores, tales como metilo, etilo, propilo, y cloruros, bromuros y yoduros de butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfato de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros e yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo, como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. De esa manera se obtienen productos solubles en agua o en aceite o dispersables.

Las sales de adición básica pueden prepararse in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, haciendo reaccionar un grupo carboxilo con una base apropiada, tal como el hidróxido, el carbonato o

el bicarbonato de un catión metálico, o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales aceptables para el uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, sales basadas en cationes de metales alcalinos o metales alcalinos térreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, y semejantes, y también sales no tóxicas de cationes de aminas cuaternarias y amonio, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, y semejantes. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básica incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, y semejantes.

El término "éster aceptable para el uso farmacéutico", como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a ésteres de los compuestos de la invención que se hidrolizan in vivo, e incluye aquellos que se degradan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original, o una sal de éste. Los ejemplos de ésteres de la invención no tóxicos y aceptables para el uso farmacéutico incluyen los ésteres de C_1 a C_6 alquilo y los ésteres de C_5 a C_7 cicloalquilo, aunque se prefieren los ésteres de C_1 a C_4 alquilo. Los ésteres de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales. Por ejemplo, dichos ésteres se pueden unir sobre grupos hidroxi por reacción del compuesto que contiene el grupo hidroxi con ácido y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico. En el caso de los compuestos que contienen grupos de ácidos carboxílicos, los ésteres aceptables para el uso farmacéutico se preparan a partir de compuestos que contienen grupos de ácidos carboxílicos, por medio de la reacción del compuesto con una base, tal

como trietilamina, y un haluro de alquilo o un triflato de alquilo, por ejemplo, con ioduro de metilo, ioduro de bencilo o ioduro de ciclopentilo. También pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto con un ácido, tal como ácido clorhídrico, y un ácido alquilcarboxílico, tal como ácido acético, o con un ácido y un ácido arilcarboxílico, tal como ácido benzoico.

El término "amida aceptable para el uso farmacéutico", como lo se emplea en la presente documentación, hace referencia a amidas no tóxicas de la invención derivadas de amoníaco, aminas primarias de C_1 a C_6 alquilo y aminas secundarias de C_1 a C_6 dialquilo. En el caso de las aminas secundarias, la amina también puede tomar la forma de un heterociclo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amoníaco, las amidas primarias de C_1 a C_3 alquilo y las amidas secundarias de C_1 a C_2 dialquilo. Las amidas de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales. Las amidas aceptables para el uso farmacéutico se preparan a partir de compuestos que contienen grupos amina primarios o secundarios, por medio de la reacción del compuesto que contiene el grupo amino con un anhídrido de alquilo, un anhídrido de arilo, un haluro de acilo o un haluro de aroílo. En el caso de los compuestos que contienen grupos de ácidos carboxílicos, Los ésteres aceptables para el uso farmacéutico se preparan a partir de compuestos que contienen grupos de ácidos carboxílicos, por medio de la reacción del compuesto con una base, tal como trietilamina, un agente de deshidratación, tal como diciclohexil carbodiimida o carbonil diimidazol, y una alquil amina o una dialquilamina, por ejemplo, con metilamina, dietilamina, piperidina. También pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto con un ácido, tal como

ácido sulfúrico, y un ácido alquilcarboxílico, tal como ácido acético, o con un ácido y un ácido arilcarboxílico, tal como ácido benzoico, bajo condiciones de deshidratación, tal como con la adición de tamices moleculares. La composición puede contener un compuesto de la invención en forma de un profármaco aceptable para el uso farmacéutico.

El término "profármaco aceptable para el uso farmacéutico" o "profármaco", como se lo usa en la presente documentación, representa aquellos profármacos de los compuestos de la invención que, dentro del juicio médico reconocido, son apropiadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales inferiores, sin una toxicidad, una irritación o una respuesta inapropiada, y semejantes, satisfacen una relación beneficio/riesgo razonable, y son efectivas para el uso que pretende dársele. Los profármacos de la invención pueden transformarse rápidamente in vivo en un compuesto de fórmula (I) original, por ejemplo, por hidrólisis en sangre. Se proporciona una discusión exhaustiva en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 de la Serie de Simposios de la A.C.S., y en Edward B. Roche, editor, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press (1987), incorporadas a la presente a modo de referencia.

En la invención se contemplan compuestos con actividad farmacéutica que se sintetizan por medios químicos, o compuestos que se transforman in vivo en los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II).

Sales y Polimorfos

También se han identificado sales particulares y polimorfos de compuestos de la invención y aquí se los describe. Más en particular, la

invención se refiere a sales ascorbato, (D)-tartrato, (L)-tartrato, fosfato, salicilato, sulfato, clorhidrato, y trifluoroacetato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo [3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona. Aquí también se describen los polimorfos en particular de la sal L-tartrato y la sal clorhidrato.

Más en particular, la invención se refiere a la sal L-tartrato 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona monohidrato cristalino. La sal muestra por lo menos dos polimorfos, que se denominan L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma A y L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma B.

El L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma A (que aquí también se denomina "Forma A") existe como un sólido cristalino caracterizado por el patrón de difracción de rayos X sobre polvo que se muestra en la Figura 1. Los parámetros de la celda unidad cristalográfica del L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma A se ha determinado que es: a es 7,6 Å, b es 7,4 Å, c es 22,7 Å, o más precisamente donde a es 7,588(3) Å, b es 7,428(3) Å, c es 22,700(7) Å, para dar un volumen de celda de 1276 $Å^3$, o más precisamente 1276,3(7) $Å^3$, donde a, b, y c son cada uno una longitud representativa de la red cristalina y el ángulo de la celda unidad β es de 94,1°, o más precisamente 94,093(5)°. La sal cristaliza en el grupo espacial $P2_1$ monoclínico.

El sólido cristalino de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma A se puede identificar por los picos característicos en su patrón de difracción de rayos X sobre polvo. Alguien con experiencia en el arte de la química analítica puede ser capaz de identificar fácilmente el L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma A sólida por tan poco como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X sobre polvo. Las posiciones de los ángulos dos-theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X sobre polvo del L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma A son 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, y 28,93 ± 0,2.

El L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma B (que aquí también se denomina "Forma B") existe como un sólido cristalino caracterizado por el patrón de difracción de rayos X sobre polvo que se muestra en la Figura 2. Se ha determinado que los parámetros de la celda unidad cristalográfica del L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo [3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma B son: a es 7,6 Å, b es 8,7 Å, c es 40,3 Å, o más precisamente donde a es 7,551(5) Å, b es 8,660(6) Å, c es 40,26(3) Å, para dar un volumen de celda de 2633(3) $Å^3$, donde a, b, y c son cada uno una longitud representativa de la red cristalina. La sal cristaliza en el grupo espacial $P2_12_12_1$ ortorrómbico.

El L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma B sólido cristalino se puede identificar por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X sobre polvo. Alguien con experiencia en el arte de química analítica puede ser capaz de identificar fácilmente el L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma B sólido por tan poco como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X sobre polvo. Las posiciones de los ángulos dos-theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X sobre polvo de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo [3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona como monohidrato Forma B son: 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, y 20,63 ± 0,2.

La invención también se refiere a clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona trihemihidrato cristalino. El clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo [3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona trihemihidrato existe como un sólido cristalino caracterizado por el patrón de difracción de rayos X sobre polvo que se muestra en la Figura 3. Se ha determinado que los parámetros de la celda unidad cristalográfica del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona trihemihidrato son: a es 7,3 Å, b es 7,4 Å, y c es 22,2 Å, o más precisamente donde a es 7,287(2) Å, b es 7,405(2) Å, y c es 22,234(5) Å para dar un volumen de celda de 1155 $Å^3$, o más precisamente

1155,4(4) $Å^3$, donde a, b, y c son cada uno una longitud representativa de la red cristalina y los ángulos de la celda unidad α, β, y γ son cada uno respectivamente 86,3°, 81,0°, y 77,3°, o más precisamente 86,258(4)°, 80,957(4)°, y 77,330(4)°. La sal cristaliza en el grupo espacial P1 triclínico.

El clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona trihemihidrato sólido cristalino se puede identificar por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X sobre polvo. Alguien con experiencia en el arte de química analítica puede ser capaz de identificar fácilmente el clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona trihemihidrato sólido por tan poco como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X sobre polvo. Las posiciones de los ángulos dos-theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X sobre polvo del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona trihemihidrato son: 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, y 27,90 ± 0,2.

La invención también se refiere al anhidrato cristalino del L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona. El anhidrato del L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona existe como un sólido cristalino caracterizado por el patrón de difracción de rayos X sobre polvo que se muestra en la Figura 4. El anhidrato del tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido cristalino se puede identificar por picos

característicos en su patrón de difracción de rayos X sobre polvo. Alguien con experiencia en el arte de química analítica puede ser capaz de identificar fácilmente el anhidrato del tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo [3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido por tan poco como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X sobre polvo. Las posiciones de los ángulos dos-theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X sobre polvo de anhidrato del tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona son 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, y 26,45 ± 0,2.

La invención también se refiere al anhidrato cristalino del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona. El anhidrato del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona existe como un sólido cristalino caracterizado por el patrón de difracción de rayos X sobre polvo que se muestra en la Figura 5. El anhidrato del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido cristalino se puede identificar por picos característicos en su patrón de difracción de rayos X sobre polvo. Alguien con experiencia en el arte de química analítica puede ser capaz de identificar fácilmente el anhidrato del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sólido por tan poco como un pico característico en su patrón de difracción de rayos X sobre polvo. Las posiciones de los ángulos dos-theta de los picos característicos en un patrón de difracción de rayos X sobre polvo del anhidrato

del clorhidrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona son 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, y 32,75 ± 0,2.

La sal L-tartrato como monohidrato Forma A y la sal L-tartrato como monohidrato Forma B generalmente muestran una mejor estabilidad relativa ante la oxidación que el compuesto 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo [3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona. Por lo tanto, una sal L-tartrato como monohidrato Forma A o L-tartrato como monohidrato Forma B puede ser la preferida para formular y puede ser más apropiada para la administración.

Como se lo usa en la presente documentación el término "sustancialmente pura", cuando se utiliza con referencia a una sal de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, se refiere a una sal que es más de aproximadamente 90% pura. La forma cristalina de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona no contiene más de aproximadamente 10% de ningún otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente 10% de ninguna otra forma de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, como por ejemplo formas amorfas, solvatadas, formas no solvatadas, formas des-solvatadas, y el enantiómero.

Más preferiblemente, una sal "sustancialmente pura" se refiere a una sal que es más de aproximadamente 95% pura, donde la forma cristalina de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-

3(2H)-ona no contiene más de aproximadamente 5% de ningún otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente 5% de ninguna otra forma de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, como por ejemplo formas amorfas, solvatadas, formas no solvatadas, formas des-solvatadas, y el enantiómero.

Aún más preferiblemente, una sal "sustancialmente pura" se refiere a una sal que es más de aproximadamente 97% pura, donde la forma cristalina de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona no contiene más de aproximadamente 3% de ningún otro compuesto y, en particular, no contiene más de aproximadamente 3% de ninguna otra forma de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona, como por ejemplo formas amorfas, solvatadas, formas no solvatadas, formas des-solvatadas, y el enantiómero.

También se contemplan las composiciones que comprenden sales y polimorfos de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona. Una composición farmacéutica apropiada comprende una sal o polimorfo de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona sustancialmente pura formulada junto con uno o más vehículos no tóxicos aceptables para uso farmacéutico según se describió anteriormente para las composiciones. Dichas composiciones que comprenden sales y polimorfos de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona se administran y se pueden utilizar en los métodos de la invención según se describió anteriormente para los compuestos de la invención, excepto que se sustituye la sal o polimorfo deseado en lugar de un compuesto, los que podrá

comprender fácilmente alguien con experiencia en el arte.

El análisis por difracción de rayos X sobre polvo (PXRD) de las muestras se realizó de la siguiente manera. Las muestras para análisis por difracción de rayos X se prepararon esparciendo la muestra en una delgada capa sobre el portamuestras y aplanando suavemente la muestra con un portaobjetos de microscopía. Por ejemplo, la muestra pudo haber sido molida hasta dar un polvo fino con un mortero, o con portaobjetos de microscopía de vidrio para muestras de cantidades limitadas. Las muestras se corrieron en una de tres configuraciones: *circular bulk holder*, una placa de cuarzo con cero fondo, o montura de etapa caliente (montura similar a una placa de cero fondo).

Los patrones de difracción se recolectaron usando un difractómetro Inel G3000 equipado con un monocromador de germanio para el haz incidente para entregar radiación Cu-$K_{\alpha 1}$. El generador de rayos X se operó a un voltaje de 40 kV y una intensidad de corriente de 30 mA. El Inel G3000 está equipado con un detector sensible a la posición que monitorea simultáneamente todos los datos de difracción. El detector se calibró recolectando el haz directo atenuado durante siete segundos a intervalos de 1 grado a través de un rango dos theta de 90 grado. La calibración se controló contra un estándar de referencia de silicio para la posición de la línea (NIST 640c). Las muestras se pusieron sobre un portamuestras de aluminio y se nivelaron con un portaobjetos de vidrio.

Como alternativa, la difracción de rayos X sobre polvo se puede llevar a cabo usando un difractómetro Rigaku Miniflex (30 kV y 15 mA; fuente de rayos X: Cu; Rango: 2,00-40,00° dos Theta; Velocidad de barrido: 1-5 grado/minuto) o un difractómetro Scintag X1 o X2 (tubo de rayos X de 2 kW con foco normal con un detector de estado sólido de germanio refrigerado ya sea con nitrógeno

líquido o por efecto Peltier; 45 kV y 40 mA; fuente de rayos X: Cu; Rango: 2,00-40,00° dos Theta; Velocidad de barrido: 1-5 grado/minuto).

Las posiciones de los picos característicos del patrón de difracción de rayos X sobre polvo se informan en términos de posiciones angulares (dos theta) con un variabilidad permitida de ± 0,2°. Se desea utilizar una variabilidad de ± 0,1° al comparar dos patrones de difracción de rayos X sobre polvo. En la práctica, si a un patrón de picos de difracción de un patrón se le asigna un rango de posiciones angulares (dos theta) que es la posición medida del pico ± 0,2° y a un patrón de picos de difracción de otro patrón se le asigna un rango de posiciones angulares (dos theta) que es la posición medida del pico ± 0,2° y si dichos rangos de posiciones de los picos se superponen, entonces se considera que los dos picos tienen la misma posición angular (dos theta). Por ejemplo, si se determina que un patrón de picos de difracción de un patrón tiene una posición del pico de 5,20° para los propósitos de comparación la variabilidad permitida permite asignar al pico a posición en el rango de 5,00°-5,40°. Si se determina que un pico para comparación del otro patrón de difracción tiene una posición del pico de 5,35° y la variabilidad permitida permite asignar el pico a una posición en el rango de 5,15° - 5,55°, entonces se considera que los dos picos que se están comparando tienen la misma posición angular (dos theta) porque existe una superposición entre los dos rangos de posiciones de los picos.

El análisis por difracción de rayos X sobre un único cristal de muestras se realizó de la siguiente manera. Las muestras para el análisis por difracción de rayos X se prepararon fijando cristales únicos seleccionados a clavijas de vidrio con adhesivo epoxi. Los datos de difracción de rayos X se recogieron

usando un sistema Bruker SMART con un detector de área APEX (50 kv y 40 mA; fuente de rayos X: Mo). Los datos se recolectaron a -90°C.

Uso del compuesto radiomarcado

Los compuestos y composiciones de la invención también son útiles como herramientas de diagnóstico. La capacidad de la PET (tomografía de emisión de positrones) y sPECT de sondear el grado de ocupación del receptor en humanos y animales por ligandos endógenos (tales como histamina para el receptor de histamina H_3) o drogas (como con una droga que se utilice clínicamente que afecte los niveles de histamina en el cerebro) está ampliamente reconocida. Esto constituye el uso de la PET como biomarcador para evaluar la eficacia de intervenciones farmacológicas con drogas. Una revisión general del tópico y el uso de ligandos que emiten positrones para dichos propósitos se puede ver, por ejemplo en "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; "Positron 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. Los compuestos de la invención, sintetizados con ^{11}C, ^{18}F, u otros isótopos que emiten positrones son ligandos apropiados como herramientas para la PET; se han sintetizado varios reactivos que emiten positrones, que se pueden obtener, y aquellos con experiencia en el arte los conocen. Los compuestos de la invención especialmente apropiados para este uso son aquellos donde se puede incorporar un grupo $^{11}CH_3$ por reacción con $^{11}CH_3I$. También, compuestos

especialmente apropiados para el uso son aquellos donde se puede incorporar un grupo ^{18}F al compuesto por reacción con anión ^{18}F-fluoruro. La incorporación de $^{11}CH_3I$ se puede llevar a cabo de acuerdo con un método que conocen aquellos con experiencia en el arte. De acuerdo con un método, los compuestos con la fórmula (1), donde R^1 es hidrógeno se pueden tratar con base y $^{11}CH_3I$ para preparar ligandos para utilizar en estudios por PET. Para la incorporación de ^{18}F a los compuestos o composiciones de la invención, se pueden tratar compuestos con la fórmula (I), donde R^1 es 1-hidroxietilo, con anhídrido metansulfónico o anhídrido tríflico y una base en un solvente inerte tal como diclorometano, y el compuesto que se obtiene como resultado (un metansulfonato o triflato) se puede tratar con ^{18}F-fluoruro usando métodos que conoce bien alguien con experiencia en el arte de la síntesis química orgánica o química medicinal.

EJEMPLO DE REFERENCIA

El siguiente ejemplo de referencia describe la síntesis de compuestos usados para la preparación de compuestos como se describe en los Ejemplos. La intención de dichos métodos es solamente dar ejemplos de cómo se pueden obtener dichos compuestos y no dar una lista exhaustiva de cómo se puede obtener el compuesto deseado.

Ejemplo de referencia A

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

Ejemplo A1

<u>éster metílico de ácido ((R)-1-Fenil-etilamino)-acético</u>

Un reactor se cargó con 10 g de R-metilbencilamina, 100 mL de EtOAc,

y 9,19 g de Et_3N. Se agregó bromoacetato de metilo (15,15 g) y la mezcla se calentó a 50-60 °C durante 10 horas con agitación. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, luego se lavó con 50 mL de agua seguido por 50 mL de solución al 15 % de NaCl, para dar 100 g de una solución de acetato de etilo que contenía 15 gramos de éster metílico de ácido (1-fenil-etilamino)-acético (96% de rendimiento).

Ejemplo A2

ácido (1-(R)-Fenil-etilamino)-acético

Una solución de éster metílico de ácido (1-(R)-fenil-etilamino)-acético (21,7 g de una solución en EtOAc) se concentró, y el residuo se colocó en 24 mL de agua y se calentó a reflujo durante 13 horas. Al completar, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se agregó 30 mL de isopropanol. El precipitado resultante se filtró y se enjuagó con 10 mL de isopropanol luego se secó bajo presión reducida para dar 2,4 g del compuesto del título.

Ejemplo A3

1-((R)-1-feniletil)hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato de etilo

Se calentó una solución de ácido (1-(R)-fenil-etilamino)-acético (25,6 g) en 384 mL de tolueno a 90 °C. A esto se agregó 170 g (1,1 equivalentes) de una solución al 15,84 % en peso de éster etílico de ácido alil-(2-oxo-etil)-carbámico (Patente de los EEUU Nº 5,071,999) en tolueno, durante 20 minutos y la mezcla se agitó a 90 °C durante 14 horas luego a 95 °C durante 12 horas. Después de enfriar, el producto se extrajo con 2 x 115 g de solución al 20% de ácido cítrico. La solución de ácido cítrico se diluyó con 205 mL de acetato de isopropilo, y la mezcla se neutralizó con una solución de 51,2 g de K_2CO_3 en 120 g agua, y se agitó minuciosamente. Las capas se separaron, y la capa

acuosa se extrajo nuevamente con 102 mL de acetato de isopropilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se destiló bajo presión reducida para dar un aceite el cual luego se diluyó con 125 mL de metanol para dar 140 g (100% de rendimiento) del compuesto del título como un una solución al 30% en peso en metanol.

Ejemplo A4

Hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etilo

Se agregó hidróxido de paladio al 5% sobre carbono activado (13,9 g, 50% p/p en agua) a un reactor de presión. Se agregó el producto del Ejemplo A3 (como 506,8 g de una solución al 25,9 p % de 1-((R)-1-feniletil)hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato de etilo (131,3 g) en MeOH), seguido por un enjuague con metanol (37 g). La mezcla se calentó a 50 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (40 psi) por 4 horas. La mezcla se filtró a través de coadyuvante de filtrado Hyflo® y se enjuagó con 200 mL de MeOH para dar una solución que contenía 78,9 g del compuesto del título.

Ejemplo A5

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

Una solución de 150 g de hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etilo (~11,2 %p en MeOH) se calentó a 60 °C. A esto se agregó una solución de ácido D-dibenzoiltartárico monohidratado (231,5 g) disuelto en MeOH (591 mL+ enjuague con 95 mL), y la mezcla se agitó a 60 ± 5 °C durante 2 horas durante las cuales ocurrió la cristalización. La lechada se enfrió a 18 °C durante 6 horas, y el producto se recolectó por filtración y se enjuagó con MeOH (2 x 330 mL). El producto se secó a 40 - 45 °C para dar 198 g del compuesto del

título. El análisis mediante HPLC quiral del derivado de Cbz del producto indicó que el producto se obtuvo con 99% ee.

EJEMPLOS

Los compuestos y procesos de la invención se entenderán mejor mediante referencia a los siguientes ejemplos, cuya intención es de ilustración y no de limitación del espectro de la invención.

Al menos que se indique de otro modo, las reacciones se llevaron a cabo bajo condiciones ambientales (en el rango de 17-27 °C), bajo nitrógeno. Al menos que se describa de otro modo, cromatografía de columna significa cromatografía flash llevada a cabo usando gel de sílice, una técnica bien conocida para aquellos entrenados en el arte de la síntesis orgánica.

Ejemplo 1

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

Ejemplo 1A

Éster 1-tert-butílico de éster 5-bencílico de ácido (3aR, 6aR)-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1,5-dicarboxílico

Se mezcló éster tert-butílico de ácido (3aR, 6aR)-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (3,0 g, 12,5 mmol) y N-(benciloxicarboniloxi)-succinimida (3,42 g, 13,7 mmol) en 15 ml de diclorometano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró bajo vacío para dar el producto crudo. El residuo se purificó por cromatografía flash (20% acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,29 - 7,43 (m, 5 H) 5,13 (s, 2 H) 4,15 - 4,33 (m, 1 H) 3,39 - 3,74 (m, 5 H)

3,20 - 3,37 (m, 1 H) 2,84 - 2,96 (m, 1 H) 1,92 - 2,03 (m, 1 H) 1,66 - 1,82 (m, 1 H) 1,46 (s, 9 H). MS: $(M+H)^+$= 347.

El material de partida éster tert-butílico del ácido (3aR, 6aR)-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (CAS # 370880-09-4) se puede preparar como se describe en la literatura, por ejemplo el método de Schenke, et al., "Preparación de 2,7-Diazabiciclo[3,3,0]octanos" Patente de los EEUU 5,071,999 (1991) el cual provee un racemato el cual se puede resolver mediante cromatografía en una columna quiral o mediante cristalización fraccional de sales diastereoméricas, o como se describe en Basha, et al. "Substituted diazabicicloalcane derivatives", US 2005101602 (2005).

Ejemplo 1B

Éster bencílico del ácido (3aR, 6aR)-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-5-carboxílico

Se agitó el producto del Ejemplo 1A (éster 1-tert-butílico de éster 5-bencílico del ácido (3aR, 6aR)-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1,5-dicarboxílico) (4,5 g, 12,5 mmol), se agitó con una mezcla de diclorometano y ácido trifluoroacético (15 ml / 15 ml) por 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se basificó con bicarbonato de sodio saturado, luego se extrajo con diclorometano (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (0,6% hidróxido de amonio y 6% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,28 - 7,40 (m, 5 H) 5,12 (s, 2 H) 3,74 - 3,87 (m, 1 H) 3,53 - 3,71 (m, 2 H) 3,36 - 3,48 (m, 1 H) 3,18 - 3,32 (m, 1 H) 3,01 -

3,13 (m, 1 H) 2,88 - 3,01 (m, 1 H) 2,70 - 2,83 (m, 1 H) 1,87 - 2,03 (m, 1 H) 1,58 - 1,76 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 247.

Ejemplo 1C

Éster 4'-ciano-bifenil-4-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico

Se disolvió 4-ciano-4'-hidroxibifenilo disponible por vía comercial en diclorometano. Se agregó trietilamina (2,5 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se agregó anhidruro tríflico (1,3 equiv) lentamente, y la solución resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título. 1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,76 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H) 7,66 (d, *J*=8,82 Hz, 4 H) 7,40 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H). MS: $(M+H)^+$= 328.

Ejemplo 1D

Éster bencílico del ácido (3aR, 6aR)-1-(4'-Ciano-bifenil-4-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-5-carboxílico

Se mezcló el producto del Ejemplo 1B (éster 4'-ciano-bifenil-4-ílico del ácido trifluoro-metansulfónico) (135 mg, 0,55 mmol), el producto del Ejemplo 1C (198 mg, 0,61 mmol), acetato de paladio (2,7 mg, 0,012 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP, 20 mg, 0,033 mmol) y tert-butóxido de sodio (80 mg, 0,83 mmol) en 1,5 ml de tolueno y se calentó a 80 °C bajo N_2 por 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó

con agua y se extrajo con diclorometano (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía (5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título. MS: $(M+H)^+$= 424.

Ejemplo 1E

(3aR, 6aR)-4'-(Hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-carbonitrilo

Se reflujó el producto del Ejemplo 1D (éster bencílico del ácido (3aR, 6aR)-1-(4'-ciano-bifenil-4-il)-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-5-carboxílico) (750 mg, 1,77 mmol) en 10 ml de ácido trifluoroacético por 2,5 horas. La solución se concentró y se trituró con diclorometano. El residuo se redisolvió en diclorometano y se agitó con polvo de bicarbonato de sodio. La solución se cargó a una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía (0,6% hidróxido de amonio y 6% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (330 mg, 64%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,64 (d, *J*=2,71 Hz, 4 H) 7,51 (d, *J*=8,81 Hz, 2 H) 6,66 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H) 4,07 - 4,17 (m, 1 H) 3,50 - 3,65 (m, 1 H) 3,24 - 3,36 (m, 1 H) 2,86 - 3,10 (m, 5 H) 2,15 - 2,29 (m, 1 H) 1,74 - 1,93 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 290.

Ejemplo 1F

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

El producto del Ejemplo 1E (22 mg, 0,076 mmol) se disolvió en 2,5 ml de THF anhidro bajo nitrógeno. Se agregó hidruro de sodio (95%, 4 mg, 0,167 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó yodoetano (18 µl, 0,225 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con una mezcla de 0,2% de hidróxido de amonio y 2% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (11 mg, 46%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,64 (d, J=1,36 Hz, 4 H) 7,50 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 6,65 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 4,14 - 4,23 (m, 1 H) 3,47 - 3,60 (m, 1 H) 3,27 - 3,39 (m, 1 H) 2,92 - 3,04 (m, 1 H) 2,70 - 2,81 (m, 1 H) 2,38 - 2,67 (m, 5 H) 2,11 - 2,25 (m, 1 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 1,08 (t, J=7,12 Hz, 3 H); MS $(M+H)^+$= 318.

Ejemplo 2

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

A una solución del producto del Ejemplo 1E (26 mg, 0,09 mmol) en metanol (2 ml) se agregó acetona (132 µl, 1,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Se agregó cianoborohidruro de sodio (28 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con 2 ml de NaOH 1N y se extrajo con diclorometano (con 5% de metanol) (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con una mezcla de 0,35% de hidróxido de amonio y 3,5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,63 (d, J=3,74 Hz, 4 H) 7,50 (d, J=9,05 Hz, 2 H) 6,64 (d, J=8,73 Hz, 2 H) 4,16-4,22 (m, 1 H) 3,48-3,55 (m, 1 H)

3,31-3,38 (m, 1 H) 2,90 - 3,01 (m, 2 H) 2,74 (t, J=7,96 Hz, 1 H) 2,46 - 2,52 (m, 2 H) 2,31 - 2,39 (m, 1 H) 2,10 - 2,20 (m, 1 H) 1,90 - 1,99 (m, 1 H) 1,06 (dd, J=6,24, 1,87 Hz, 6 H); MS $(M+H)^+$= 332.

Los siguientes compuestos y Ejemplos se realizaron de acuerdo con los procedimientos según se ha descrito con la excepción de que se sustituyeron diferentes reactivos para obtener los compuestos del título.

Tabla 1: Ejemplos 3-6

Ejemplo	Material inicial	Procedimiento de la reacción	compuesto resultante	RMN y MS
Ejemplo 3	Producto del Ejemplo 1E y yodo-propano	Ejemplo 1F	4'-[(3aR,6aR)-5-propilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,64 (d, J=1,70 Hz, 4 H), 7,50 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 6,64 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,12 - 4,22 (m, 1 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 3,27 - 3,39 (m, 1 H), 2,88 - 3,02 (m, 1 H), 2,61 - 2,74 (m, 2 H), 2,49 - 2,58 (m, 2 H), 2,26 - 2,42 (m, 2 H), 2,10 - 2,23 (m, 1 H), 1,86 - 2,04 (m, 1 H), 1,40 - 1,54 (m, 2 H), 0,89 (t, J=7,29 Hz, 3 H),; MS $(M+H)^+$= 332.
Ejemplo 4	Producto del Ejemplo 1E y	Ejemplo 2	4'-[(3aR,6aR)-5-butilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,64 (d, J=2,03 Hz, 4 H), 7,50 (d, J=8,81

	n-butil-aldehido		1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo	Hz, 2 H), 6,64 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,13 - 4,25 (m, 1 H), 3,46 - 3,59 (m, 1 H), 3,27 - 3,40 (m, 1 H), 2,87 - 3,04 (m, 1 H), 2,49 - 2,77 (m, 4 H), 2,29 - 2,46 (m, 2 H), 2,12 - 2,24 (m, 1 H), 1,86 - 2,03 (m, 1 H), 1,23 - 1,49 (m, J=44,07 Hz, 4 H), 0,89 (t, J=7,12 Hz, 3 H); MS $(M+H)^+$= 346.
Ejemplo 5	Producto del Ejemplo 1E y isobutil-aldehido	Ejemplo 2	4'-((3aR,6aR)-5-Isobutil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-carbonitrilo	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,64 (d, J=1,36 Hz, 4 H), 7,50 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 6,64 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,13 - 4,25 (m, 1 H), 3,44 - 3,54 (m, 1 H), 3,29 - 3,41 (m, 1 H), 2,86 - 2,99 (m, 1 H), 2,44 - 2,70 (m, 4 H), 2,06 - 2,19 (m, 2 H), 1,86 - 2,02 (m, 2 H), 1,61 -

				1,77 (m, 1 H), 0,82 - 0,98 (m, 6 H); MS $(M+H)^+$= 346.
Ejemplo 6	Producto del Ejemplo 1E y ciclo-propanocarbox-aldehido	Ejemplo 2	4'-[(3aR,6aR)-5-(ciclopropilmetil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,64 (d, J=2,76 Hz, 4 H), 7,50 (d, J=8,90 Hz, 2 H), 6,65 (d, J=8,59 Hz, 2 H), 4,18 - 4,26 (m, 1 H), 3,51 - 3,59 (m, 1 H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 2,87 - 3,09 (m, 2 H), 2,73 - 2,83 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 2 H), 2,25 - 2,43 (m, 2 H), 2,12 - 2,23 (m, 1 H), 1,93 - 2,05 (m, 1 H), 0,85 - 0,96 (m, 1 H), 0,12 (d, J=4,30 Hz, 2 H), 0,50 (d, J=7,98 Hz, 2 H); MS $(M+H)^+$= 344.

Ejemplo 7

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

Ejemplo 7A

Éster tert-butílico del ácido (3aR, 6aR)-5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-carboxílico

A una solución de éster tert-butílico del ácido (3aR, 6aR)-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (18,31g, 0,86 mol) en metanol (450 ml) se agregó paraformaldehido (52g, 1,72 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó cianoborohidruro de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, se diluyó con NaOH 1N (450 ml), se extrajo con diclorometano (5 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,18 (m, 1 H) 3,47 - 3,59 (m, 1 H) 3,34 - 3,46 (m, 2 H) 2,75 - 2,90 (m, 1 H) 2,71 (m, 1 H) 2,44 - 2,60 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 1,89 - 2,06 (m, 1 H) 1,65 - 1,81 (m, 1 H) 1,42 - 1,49 (m, 9 H). MS: $(M+H)^+$= 226.

El éster tert-butílico del ácido (3aR, 6aR)-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-carboxílico (CAS # 370880-09-4) como se describe en Schenke, T., et al, "Preparación de 2,7-Diazabiciclo[3,3,0]octanos", Patente de los EEUU 5,071,999 (1991) el cual provee un racemato que se puede resolver mediante cromatografía en una columna quiral o mediante cristalización fraccional de

sales diastereoméricas, o como se describe en Basha, et al. "Substituted diazabicicloalcane derivatives", US 2005101602 (2005).

Ejemplo 7B

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

A una solución del producto del Ejemplo 7A (20,8 g, 0,86 mol) en metanol (450 ml) se agregó HCl acuoso 2N (300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a sequedad a 30°C bajo vacío. El residuo se trató con NaOH 1N acuoso para obtener un pH de 9-10. La mezcla se concentró a sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía (eluyendo con una mezcla de 10% de metanol y 1% de hidróxido de amonio en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,12 - 4,17 (m, 1 H) 3,31 - 3,43 (m, 1 H) 3,19 - 3,30 (m, 1 H) 3,12 (d, *J*=11,53 Hz, 1 H) 2,88 - 3,01 (m, 1 H) 2,69 (dd, *J*=9,49, 2,37 Hz, 1 H) 2,40 - 2,52 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,12 - 2,28 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 127.

Ejemplo 7C

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

Se disolvió el producto del Ejemplo 7B (2,30g, 18,2 mmol), 1,4-dibromobenceno (5,16 g, 20,9 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (340 mg, 0,36 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (460 mg, 0,73 mmol) y tert-butóxido de sodio (2,63 g, 27,3 mmol) en 20 ml de tolueno y se calentó a 70 °C bajo N_2 por 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (5x). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se

concentró y se purificó por cromatografía (eluyendo con una mezcla de 5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,25 - 7,30 (m, 2 H) 6,41 - 6,46 (m, 2 H) 4,07(m, 1 H) 3,47 (ddd, J=9,1, 7,7, 5,9 Hz, 1 H) 3,19 (dt, J=8,9, 7,3 Hz, 1 H) 2,95 (m, 1 H) 2,68 (dd, J=9,0, 3,0 Hz, 1 H) 2,55-2,60 (m, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,13 - 2,22 (m, 1 H) 1,88 – 1,98 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 281/283.

Ejemplo 7D

(3aR, 6aR)-4'-(5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-carbonitrilo

Se disolvió el producto del Ejemplo 7C (30,0 mg, 0,11 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (18,8 mg, 0,13 mmol), acetato de paladio(II) (1,2 mg, 0,005 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (3,8 mg, 0,01 mmol) y fosfato de potasio (K_3PO_4) (75 mg, 0,35 mmol) en 1 ml de tolueno, 0,5 ml de isopropanol y 0,5 ml de agua. La mezcla se agitó a 60 °C bajo N_2 por 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (5x). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró y se purificó por cromatografía (eluyendo con una mezcla de 5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título (23,1 mg, 71,3%). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,60 - 7,68 (m, 4 H) 7,47 - 7,53 (m, 2 H) 6,61 - 6,68 (m, 2 H) 4,14 - 4,22 (m, 1 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,28 - 3,35 (m, 1 H) 2,93 - 3,01 (m, 1 H) 2,71 - 2,75 (m, 1 H) 2,48 - 2,61 (m, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,14 - 2,25 (m, 1 H) 1,96 (d, J=7,12 Hz, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 281/283.

Los siguientes compuestos y Ejemplos se realizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 7C, con la excepción de que se sustituyeron diferentes reactivos para obtener los compuestos del título.

Tabla 2: Ejemplo 8-38.

Ejemplo	Material inicial	Compuesto resultante	RMN y MS
Ejemplo 8	Producto del Ejemplo 7C y ácido 4-metoxifenil-borónico	(3aR,6aR)-1-(4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,47 (d, J=9,15 Hz, 2 H), 7,42 (d, J=9,15 Hz, 2 H), 6,94 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 6,63 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 4,11 - 4,19 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 3,22 - 3,33 (m, 1 H), 2,91 - 3,03 (m, 1 H), 2,69 - 2,77 (m, 1 H), 2,52 - 2,62 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,11 - 2,26 (m, 1 H), 1,89 - 2,01 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 309.
Ejemplo 9	Producto del Ejemplo 7C y ácido 4-(ciano-metil-fenil) borónico	{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}acetonitrilo	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,55 (d, J=8,48 Hz, 2 H), 7,47 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=8,48 Hz, 2 H), 6,64 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,12 - 4,23 (m, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,49 - 3,63 (m, 1 H), 3,24 - 3,36 (m, 1 H), 2,90 - 3,08 (m, 1 H), 2,70 - 2,80 (m,

			1 H), 2,51 - 2,64 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,10 - 2,25 (m, 1 H), 1,89 - 2,02 (m, 1 H),; MS $(M+H)^+$= 318.
Ejemplo10	Producto del Ejemplo 7B y 4-(bromofenil)acetofenona	1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[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, 2 H), 7,46 - 7,57 (m, 4 H), 6,65 (m, 2 H), 4,11 - 4,22 (m, 1 H), 3,49 - 3,62 (m, 1 H), 3,26 - 3,39 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,69 - 2,75 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,50 - 2,62 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,13 - 2,23 (m, 1 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 321.
Ejemplo 11	Producto del Ejemplo 7C y 3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-quinolina	3-{4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}quinolina	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 9,17 (d, J=2,37 Hz, 1 H), 8,21 (d, J=2,37 Hz, 1 H), 8,10 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J=8,14, 1,36 Hz, 1 H), 7,48 - 7,71 (m, 4 H), 6,71 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 4,17 - 4,28 (m, 1 H), 3,55 - 3,65 (m, 1 H), 3,30 - 3,40 (m,

			1 H), 2,94 - 3,09 (m, 1 H), 2,72 - 2,82 (m, 1 H), 2,53 - 2,70 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,15 - 2,29 (m, 1 H), 1,92 - 2,06 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 330.
Ejemplo 12	Producto del Ejemplo 7C y ácido 2-metoxi-5-piridinborónico	(3aR,6aR)-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,33 (d, J=2,03 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J=8,65, 2,54 Hz, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 6,77 (d, J=9,49 Hz, 1 H), 6,61 - 6,68 (m, 2 H), 4,10 - 4,21 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,50 - 3,58 (m, 1 H), 3,23 - 3,31 (m, 1 H), 2,90 - 3,03 (m, 1 H), 2,55 - 2,77 (m, 4 H), 2,33 (s, 3 H), 2,12 - 2,25 (m, 1 H), 1,88 - 2,03 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 310.
Ejemplo 13	Producto del Ejemplo 7C y ácido 4-(hidroximetilfenil)borónico	{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[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, 2 H), 7,48 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 7,39 (d, J=8,14 Hz, 2 H), 6,64 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 4,13 - 4,23 (m, 1 H),

			3,52 - 3,61 (m, 2 H), 3,24 - 3,36 (m, 1 H), 2,92 - 3,06 (m, 1 H), 2,70 - 2,77 (m, 1 H), 2,49 - 2,66 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,11 - 2,26 (m, 1 H), 1,88 - 2,03 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 309.
Ejemplo 14	Producto del Ejemplo 7C y éster pinacólico del ácido 2-cianopiridin-5-borónico	5-{4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}piridin-2-carbonitrilo	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,76 (d, J=2,37 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 6,62 - 6,71 (m, 2 H), 4,15 - 4,26 (m, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 2,92 - 3,08 (m, 1 H), 2,51 - 2,79 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 1,93 - 2,08 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 305
Ejemplo 15	Producto del Ejemplo 7C y 2,6-Dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-	(3aR,6aR)-1-[4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,40 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 7,00 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 6,62 (d, J=8,81 Hz,

	[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina	b]pirrol	2 H), 4,09 - 4,20 (m, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 3,23 - 3,34 (m, 1 H), 2,90 - 3,02 (m, 1 H), 2,70 - 2,78 (m, 1 H), 2,56 - 2,64 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 2,44 - 2,49 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 2,12 - 2,24 (m, 1 H), 1,88 - 2,01 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 308.
Ejemplo 16	Producto del Ejemplo 7C y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico	(3aR,6aR)-1-(3'-fluoro-4'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,42 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 7,20 - 7,32 (m, 2 H), 6,98 - 7,04 (m, 1 H), 6,60 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,26 - 4,38 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,78 - 3,90 (m, 1 H), 3,53 - 3,64 (m, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H), 3,07 - 3,24 (m, 1 H), 2,68 - 3,03 (m, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 2,13 - 2,30 (m, 1 H), 1,91 - 2,10 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 327.
Ejemplo17	Producto del Ejemplo 7C y	2-metil-5-(4-[(3aR,6aR)-5-	1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 8,11 (d, J=1,70

	2-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzotiazol	metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}-1,3-benzotiazol	Hz, 1 H), 7,81 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 3 H), 6,68 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 4,12 - 4,22 (m, 1 H), 3,50 - 3,63 (m, 1 H), 3,24 - 3,37 (m, 1 H), 2,91 - 3,06 (m, 1 H), 2,85 (s, 3 H), 2,69 - 2,79 (m, 1 H), 2,47 - 2,66 (m, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,10 - 2,25 (m, 1 H), 1,87 - 2,03 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 350.
Ejemplo18	Producto del Ejemplo 7B y 1-(4-bromofenil)imidazol	(3aR,6aR)-1-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,72 (s, 1 H), 7,21 (d, J=9,15 Hz, 2 H), 7,15 - 7,18 (m, 2 H), (d, J=8,81 Hz, 2 H),4,09 - 4,17 (m, 1 H), 3,48 - 3,59 (m, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 1 H), 2,92 - 3,03 (m, 1 H), 2,69 - 2,75 (m, 1 H), 2,46 - 2,62 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,13 - 2,26 (m, 1 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 269.
Ejemplo19	Producto del Ejemplo 7C y	(3aR,6aR)-1-(4'-etoxi-1,1'-	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,44 (dd,

	ácido 4-(etoxifenil)borónico	bifenil-4-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	J=8,82, 5,43 Hz, 4 H), 6,93 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 6,62 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,20 - 4,33 (m, 1 H), 4,06 (q, J=7,12 Hz, 2 H), 3,51 - 3,64 (m, 1 H), 3,27 - 3,40 (m, 1 H), 3,02 - 3,15 (m, 1 H), 2,57 - 2,93 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 2,12 - 2,26 (m, 1 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 1,43 (t, J=6,95 Hz, 3 H); MS $(M+H)^+$= 323.
Ejemplo20	Producto del Ejemplo 7C y ácido 4(metiltio)fenilborónico	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(metiltio)-1,1'-bifenil-4-il]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,48 (d, J=3,39 Hz, 2 H), 7,45 (d, J=3,39 Hz, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 6,62 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 4,19 - 4,32 (m, 1 H), 3,52 - 3,66 (m, 1 H), 3,28 - 3,41 (m, 1 H), 3,02 - 3,17 (m, 1 H), 2,73 - 2,85 (m, 1 H), 2,59 - 2,71 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,41 - 2,50 (m, 2 H), 2,14 - 2,28 (m, 1 H), 1,90 - 2,06 (m, 1 H), 1,68 (s, 3H); MS $(M+H)^+$=

			325.
Ejemplo21	Producto del Ejemplo 7C y ácido piridin-4-borónico	(3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-4-ilfenil)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,54 - 7,59 (m, 2 H), 7,18 - 7,25 (m, 4 H), 6,54 - 6,60 (m, 2 H), 4,11 - 4,25 (m, 1 H), 3,47 - 3,59 (m, 1 H), 3,16 - 3,36 (m, 1 H), 2,91 - 3,04 (m, 1 H), 2,64 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2,08 - 2,26 (m, 1 H), 1,89 - 2,08 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 280.
Ejemplo22	Producto del Ejemplo 7C y ácido 3-cianofenilborónico	4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-3-carbonitrilo	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,73 - 7,84 (m, 2 H), 7,39 - 7,54 (m, 4 H), 6,62 - 6,69 (m, 2 H), 4,13 - 4,23 (m, 1 H), 3,48 - 3,64 (m, 1 H), 3,25 - 3,41 (m, 1 H), 2,91 - 3,04 (m, 1 H), 2,69 - 2,76 (m, 1 H), 2,50 - 2,68 (m, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,11 - 2,25 (m, 1 H), 1,91 - 2,02 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 304.
Ejemplo23	Producto del Ejemplo 7C y	(3aR,6aR)-1-[4-(1,3-	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,39 (d, J=9,15

	ácido 3,4-metilenodioxibencenborónico	benzodioxol-5-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	Hz, 2 H), 7,00 (dd, J=10,34, 2,20 Hz, 2 H), 6,84 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 6,61 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 5,97 (s, 2 H), 4,12 - 4,25 (m, 1 H), 3,50 - 3,62 (m, 1 H), 3,23 - 3,36 (m, 1 H), 2,92 - 3,09 (m, 1 H), 2,52 - 2,82 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,10 - 2,26 (m, 1 H), 1,88 - 2,03 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 323.
Ejemplo24	Producto del Ejemplo 7C y ácido piridin-3-borónico	(3aR,6aR)-5-metil-1-(4-piridin-3-ilfenil)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,43 - 7,50 (m, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H), 6,61 - 6,74 (m, 2 H), 6,52 - 6,62 (m, 2 H), 4,05 - 4,15 (m, 1 H), 3,45 - 3,56 (m, 1 H), 3,15 - 3,28 (m, 1 H), 2,87 - 3,02 (m, 1 H), 2,47 - 2,70 (m, 4 H), 2,30 - 2,34 (s, 3 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H), 1,88 - 1,98 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 280.
Ejemplo25	Producto del Ejemplo 7C y	(3aR,6aR)-1-[4-(2,6-	^1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,91 (dd,

	ácido 2,5-difluoropiridin-3-borónico	difluoropiridin-3-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	J=17,63, 7,80 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=8,98, 1,86 Hz, 2 H), 6,86 (dd, J=7,80, 3,39 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,12 - 4,20 (m, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 1 H), 3,25 - 3,35 (m, 1 H), 2,91 - 3,03 (m, 1 H), 2,69 - 2,76 (m, 1 H), 2,47 - 2,64 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,12 - 2,24 (m, 1 H), 1,89 - 2,01 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 316.
Ejemplo26	Producto del Ejemplo 7C y ácido 3-acetilbencenborónico	1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[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, 1 H), 7,84 (d, J=7,46 Hz, 1 H), 7,74 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 7,51 (t, J=8,14 Hz, 2 H), 6,64 (d, J=8,48 Hz, 2 H), 4,28 - 4,42 (m, 1 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,34 - 3,49 (m, 1 H), 3,12 - 3,27 (m, 1 H), 2,69 - 2,98 (m, 4 H), 2,65 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,15 - 2,30 (m, 1 H), 1,94 - 2,11

			(m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 321.
Ejemplo27	Producto del Ejemplo 7C y ácido 4-(etiltio)bencenborónico	(3aR,6aR)-1-[4'-(etiltio)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,47 (d, J=8,14 Hz, 4 H), 7,36 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 6,62 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 4,18 - 4,32 (m, 1 H), 3,51 - 3,65 (m, 1 H), 3,28 - 3,41 (m, 1 H), 3,03 - 3,16 (m, 1 H), 2,96 (q, J=7,46 Hz, 2 H), 2,57 - 2,88 (m, J=38,31 Hz, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,13 - 2,26 (m, 1 H), 1,91 - 2,08 (m, 1 H), 1,33 (t, J=7,29 Hz, 3 H); MS $(M+H)^+$= 339.
Ejemplo28	Producto del Ejemplo 7C y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,63 (s, 4 H), 7,50 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 6,65 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,19 - 4,32 (m, 1 H), 3,51 - 3,65 (m, 1 H), 3,29 - 3,42 (m, 1 H), 3,00 - 3,17 (m, 1 H), 2,58 - 2,92 (m, 4 H), 2,43 (s, 3 H), 2,12 - 2,29 (m, 1 H), 1,92 - 2,07 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 347.

Ejemplo29	Producto del Ejemplo 7C y ácido 4-vinilfenilborónico	(3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-vinil-1,1'-bifenil-4-il)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,47 - 7,55 (m, 4 H), 7,45 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 6,74 (dd, J=17,63, 10,85 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 5,75 (d, J=17,63 Hz, 1 H), 5,22 (d, J=10,85 Hz, 1 H), 4,21 - 4,32 (m, 1 H), 3,52 - 3,64 (m, 1 H), 3,29 - 3,42 (m, 1 H), 3,02 - 3,15 (m, 1 H), 2,61 - 2,88 (m, 4 H), 2,46 (s, 3 H), 2,12 - 2,27 (m, 1 H), 1,92 - 2,04 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 305.
Ejemplo30	Producto del Ejemplo 7C y ácido 4-metil-3-nitro-fenilborónico	(3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-metil-3'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 8,14 (d, J=2,03 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J=7,80, 2,03 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=7,80 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,21 - 4,32 (m, 1 H), 3,52 - 3,65 (m, 1 H), 3,30 - 3,43 (m, 1 H), 3,00 - 3,16 (m, 1 H), 2,68 - 2,94 (m, 4 H), 2,60 (s, 3

			H), 2,44 (s, 3 H), 2,15 - 2,28 (m, 1 H), 1,93 - 2,05 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 338.
Ejemplo31	Producto del Ejemplo 7C y ácido 2-4-(dimetoxi)pirimidin-5-borónico	(3aR,6aR)-1-[4-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)fenil]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 7,37 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 6,62 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,11 - 4,24 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 3,50 - 3,61 (m, 1 H), 3,24 - 3,35 (m, 1 H), 2,93 - 3,05 (m, 1 H), 2,69 - 2,79 (m, 2 H), 2,53 - 2,64 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,11 - 2,25 (m, 1 H), 1,90 - 2,03 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 341
Ejemplo32	Producto del Ejemplo 7C y ácido 4-fluorofenilborónico	(3aR,6aR)-1-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,40 - 7,50 (m, 4 H), 7,02 - 7,11 (m, 2 H), 6,58 - 6,67 (m, 2 H), 4,13 - 4,26 (m, 1 H), 3,50 - 3,63 (m, 1 H), 3,24 - 3,37 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 2,56 - 2,79 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,11 - 2,25 (m, 1 H), 1,91 -

			2,01 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 297.
Ejemplo33	Producto del Ejemplo 7C y ácido 1-naftalenborónico	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(1-naftil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 8,01 (d, J=8,48 Hz, 1 H), 7,88 (d, J=9,16 Hz, 1 H), 7,80 (d, J=8,14 Hz, 1 H), 7,40 - 7,53 (m, 4 H), 7,38 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 6,69 (d, J=8,48 Hz, 2 H), 4,21 - 4,30 (m, 1 H), 3,55 - 3,66 (m, 1 H), 3,32 - 3,42 (m, 1 H), 2,99 - 3,10 (m, 1 H), 2,57 - 2,93 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 2,14 - 2,27 (m, 1 H), 1,97 - 2,06 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 329
Ejemplo34	Producto del Ejemplo 7C y ácido 3-(hidroximetil)fenilo borónico	{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-3-il}metanol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,55 (s, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 4 H), 7,39 (t, J=7,63 Hz, 1 H), 6,64 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,74 (d, J=5,76 Hz, 2 H), 4,13 - 4,24 (m, 1 H), 3,50 - 3,62 (m, 1 H), 3,23 - 3,39 (m, 1 H), 2,92 - 3,08 (m, 1 H), 2,69 - 2,80 (m, 2 H), 2,52 - 2,66 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H),

			2,12 - 2,27 (m, 1 H), 1,89 - 2,06 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 309
Ejemplo35	Producto del Ejemplo 7C y ácido dibenzofuran-2-borónico	(3aR,6aR)-1-(4-dibenzo[b,d]furan-4-ilfenil)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,98 (d, J=6,78 Hz, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 2 H), 7,52 - 7,65 (m, 2 H), 7,31 - 7,50 (m, 4 H), 6,69 - 6,78 (m, 2 H), 4,21 - 4,34 (m, 1 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,33 - 3,47 (m, 1 H), 2,97 - 3,13 (m, 1 H), 2,75 - 2,90 (m, 2 H), 2,54 - 2,70 (m, 2 H), 2,41 (d, J=1,36 Hz, 3 H), 2,14 - 2,29 (m, 1 H), 1,93 - 2,05 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 369
Ejemplo36	Producto del Ejemplo 7C y ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico	(3aR, 6aR)-5-Metil-1-(3'-trifluorometil-bifenil-4-il)-octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,77 (s, 1 H), 7,71 (d, J=1,36 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=2,03 Hz, 2 H), 7,47 (d, J=1,36 Hz, 2 H), 6,65 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,18 - 4,28 (m, 1 H), 3,52 - 3,63 (m, 1 H), 3,29 - 3,40 (m, 1 H), 2,97 - 3,10 (m, 1 H), 2,71

			- 2,82 (m, 2 H), 2,56 - 2,69 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,12 - 2,28 (m, 1 H), 1,91 - 2,05 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 347
Ejemplo37	Producto del Ejemplo 7C y ácido 4-fluoro-3-metil-fenilborónico	(3aR,6aR)-1-(4'-fluoro-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,45 (d, J=8,14 Hz, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 2 H), 6,99 - 7,08 (m, 1 H), 6,59 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,52 - 4,61 (m, 1 H), 4,21 - 4,36 (m, 1 H), 3,87 - 4,02 (m, 2 H), 3,55 - 3,64 (m, 2 H), 3,00 - 3,51 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,61 - 2,78 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,18 - 2,29 (m, 1 H), 1,91 - 2,02 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 311
Ejemplo38	Producto del Ejemplo 7C y ácido 2-naftalenborónico	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(2-naftil)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,97 (d, J=1,70 Hz, 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 3 H), 7,72 (dd, J=8,48, 1,70 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 7,39 - 7,51 (m, 2 H), 6,68 (d, J=8,48 Hz, 2 H), 4,24 - 4,34 (m, 1 H),

			3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,32 - 3,43 (m, 1 H), 3,04 - 3,17 (m, 1 H), 2,62 - 2,87 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,14 - 2,30 (m, 1 H), 1,93 - 2,07 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 329

Ejemplo 39

Oxima de (1E)-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}etanona

A una solución del producto compuesto del Ejemplo 10 (20,0 mg, 0,062 mmol) en 1 ml de etanol y piridina (50 µl, 0,62 mmol) se agregó clorhidrato de hidroxilamina (6,5 mg, 0,094 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C bajo N_2 por 6 horas y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (eluyendo con una mezcla de 0,25% de hidróxido de amonio y 2,5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,44 - 7,67 (m, 6 H) 6,64 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,25 - 3,39 (m, 1 H) 2,89 - 3,04 (m, 2 H) 2,67 - 2,83 (m, 2 H) 2,55-2,61 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,16 - 2,25 (m, 1 H) 1,89 - 2,05 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 336.

Ejemplo 40

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

A una solución del Ejemplo 10 (35,0 mg, 0,11 mmol) en 2 ml de metanol se agregó borohidruro de sodio (16,8 mg, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (5x). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía (eluyendo con una mezcla de 0,25% de hidróxido de amonio y

2,5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 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.

Ejemplo 41

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

Ejemplo 41A

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7C, utilizando 4,4'-dibromobifenilo en lugar de 1,4-dibromobenceno. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,39 - 7,53 (m, 6 H) 6,60 - 6,66 (m, 2 H) 4,17 - 4,23 (m, 1 H) 3,52 - 3,61 (m, 1 H) 3,26 - 3,35 (m, 1 H) 2,98 - 3,05 (m, 1 H) 2,70 - 2,80 (m, 2 H) 2,58 - 2,64 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 2,15 - 2,26 (m, 1 H) 1,97 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 357/359.

Ejemplo 41B

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

El producto del Ejemplo 41A (4,54 g, 12,6 mmol), 3(2H)-piridazinona (2,41g, 25,2 mmol), polvo de cobre (1,60 g, 25,2 mmol) y carbonato de potasio

(5,21 g, 37,7 mmol) se disolvieron en 63 ml de quinolina y se calentó a 150 °C bajo N_2 por 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexano (15 ml) y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía (eluyendo primero con éter dietílico, seguido por diclorometano, luego elución con una mezcla de 5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (dd, J=3,73, 1,70 Hz, 1 H) 7,61 - 7,65 (m, 4 H) 7,51 (d, J=8,48 Hz, 2 H) 7,25 (dd, dd, J=9,40, 4,07 Hz,1 H) 7,07 (dd, J=9,49, 1,70 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=8,81 Hz, 2 H) 4,19-4,27 (m, 1 H) 3,54 - 3,64 (m, 1 H) 3,28 - 3,38 (m, 1 H) 3,00 - 3,11 (m, 1 H) 2,56 - 2,85 (m, 4 H) 2,40 (s, 3 H) 2,10 - 2,29 (m, 1 H) 1,89 - 2,05 (m, J=6,78 Hz, 1 H); MS $(M+H)^+$= 373. El sólido (3aR, 6aR)-2-[4'-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona obtenido mostró un rango de fusión de 204-207 °C (dec.). A una solución de (3aR, 6aR)-2-[4'-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona en metanol se agregó ácido D-(-)-tartárico; se formó un sólido que se recolectó por filtración y se secó para dar un sólido de punto de fusión 218-221 °C. de manera similar, se trató una solución metanólica de (3aR, 6aR)-2-[4'-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona con ácido L-(+)-tartárico, seguido por la concentración de la solución y la adición de éter dietílico, dio un sólido de punto de fusión 206-209 °C. Una solución metanólica de (3aR, 6aR)-2-[4'-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona con ácido fosfórico, seguido por la concentración de la solución, dio un sólido de punto de fusión 224-229 °C. Una solución metanólica de (3aR, 6aR)-2-[4'-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona con ácido

salicílico, seguido por la concentración de la solución y la adición de éter dietílico y hexano, dio un sólido de punto de fusión 115-118 °C. Una solución metanólica de (3aR, 6aR)-2-[4'-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona con ácido ascórbico, seguido por la concentración de la solución y la adición de éter dietílico y hexano, dio un sólido de punto de fusión 163-167°C. Una solución metanólica de (3aR, 6aR)-2-[4'-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona con ácido sulfúrico, seguido por la concentración de la solución y la adición de éter dietílico, dio un sólido de punto de fusión 232-235 °C.

Como alternativa, (3aR, 6aR)-2-[4'-(5-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-bifenil-4-il]-2H-piridazin-3-ona, el producto del Ejemplo 41B, se puede preparar de acuerdo con lo siguiente:

Ejemplo 41C

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

El producto del Ejemplo A5 (205 g) y CH_2Cl_2 (1 L) se combinaron y se enfrió a 0 °C. Se enfrió 1,54 L de una solución al 20% de KOH a 0 °C luego lentamente se agregó a la lechada de sal y la mezcla de reacción bifásica se agitó con fuerza a 0 °C. Después de 2,75 horas, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 L). Las capas orgánicas se combinaron y se concentró bajo presión reducida, se captó con tolueno (1,6 L) para dar 386 g de una solución al 19 % en peso de producto (100%).

Ejemplo 41D

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

A un recipiente que contenía 4,4'-dibromobifenilo (12,48 g, 2,0 equiv.) y carbonato de cesio (13,04 g, 2,0 eq.) se agregó el producto del Ejemplo 41C (17,9 % en peso, 20,6g, 1,0 eq.) después de lo cual el recipiente se evacuó y se purgó. Se preparó una solución catalítica en un recipiente separado mezclando Xantphos (0,77g, 0,067 eq.) y acetato de paladio (II) (0,22 g, 0,049 eq.) y se desgasificó después de lo cual se agregó 17,3 g de tolueno con agitación.

La solución catalítica se agregó al recipiente que contenía el 4,4'-dibromobifenilo, carbonato de cesio, y el producto del Ejemplo 41C y la mezcla se calentó a 98 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C y se agregó 80 g de diclorometano. La mezcla resultante se agitó y luego se filtró para eliminar el catalizador. La solución resultante se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar 5,65 g del compuesto del título.

Ejemplo 41E

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

Se mezcló una mezcla de 1,98 g de yoduro de cobre (I) (10,4 mmol, 0,10 eq.), 1,66 g de 8-hidroxiquinolina (11,44 mmol, 0,11 eq.), 4,0 g de carbonato de potasio (28,94 mmol, 0,29 eq.) en 18,8 g de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente. La mezcla se agregó a otro recipiente que contenía 41,6

g del producto del Ejemplo 41D (100,16 mmol, 1,00 eq.), 23,6 g de carbonato de potasio (170,75 mmol, 1,70 eq.), y 14,4 g de piridazinona (149,86 mmol, 1,50 eq.). Se usó más DMF (226 g) para transferir la lechada del catalizador. La mezcla resultante se desoxigenó y luego se calentó a 140 °C durante aproximadamente 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con 567 g de THF y 384 g de solución al 10% de cloruro de sodio. La mezcla se filtró para eliminar el exceso de sales y la fase acuosa se separó y se extrajo con otros 177 g de THF. Las fases orgánicas combinadas luego se lavaron con solución al 10% de cloruro de sodio (3x384 g). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y se agregó metanol (253 g) y los contenidos se concentraron bajo presión reducida. después de agregar más metanol (158 g) los contenidos se enfriaron a 0 °C, se filtró, y se lavó con metanol frío. Los sólidos resultantes *se transfirieron* a un horno de vacío para dar 35,31 g (81,9% de rendimiento). Espectroscopía de masa: 431,5 (m.w. 430,5). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 1,78 - 1,88 (m, 1 H), 2,10 (ddd, *J*=12,49, 6,17, 6,04 Hz, 1 H), 3,03 (s, 1 H), 3,24 - 3,35 (m, 5 H), 3,53 (ddd, *J*=9,23, 6,86, 6,69 Hz, 2 H), 3,67 (s, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 4,22 (s, 1 H), 6,63 (d, *J*=8,51 Hz, 2 H), 7,07 (dd, *J*=9,47, 1,51 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J*=9,47, 3,84 Hz, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 4 H), 7,68 (d, *J*=8,64 Hz, 2 H), 8,06 (dd, *J*=3,84, 1,51 Hz, 1 H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ ppm 14,79 (CH3), 28,89 (CH_2), 47,71 (CH_2), 60,24 (CH_2), 112,34 (CH), 124,87 (CH), 125,27 (CH), 126,02 (C), 126,89 (CH), 130,05 (CH), 131,69 (CH), 136,87 (CH), 138,78 (C), 139,31(C), 145,61(C), 153,53(C), 158,64 (C).

Ejemplo 41F

2-{4'-[(3a*R*,6a*R*)-Hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2*H*)-ona

Se calentó una mezcla del producto del Ejemplo 41E (7,50 g, 17,42 mmol) en 33% de HBr en ácido acético (37 mL, 205,57 mmol, 11,8 equivalentes) a 65-70°C durante al menos 6 horas monitoreando mediante el análisis HPLC para verificar la finalización. cuando la reacción se completó la mezcla se enfrió a no más de 45 °C y se diluyó con metanol (111 mL). La mezcla se enfrió a 20-25 °C, el producto se recolectó por filtración y se lavó con metanol fresco (50 mL). La torta húmeda se secó en el horno de vacío a no más de 55°C para dar el compuesto del título (7,25g, 94,8%).

Ejemplo 41G

2-[4'-(3a*R*,6a*R*)-(5-Metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-1,1'-bifenil-4-il]piridazin-3(2*H*)-ona

A una solución agitada del producto del Ejemplo 41F (13,80 g, 31,41 mmol) en dimetilacetamida (500 mL) se agregó una solución de formaldehido acuoso al 37% (7,2 mL, 94,23 mmol, 3,0 equivalentes) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (20,0 g, 94,23 mmol, 3,0 equivalentes). La mezcla se agitó a 25 +/- 5°C durante 30 minutos durante los cuales el material de partida se consumió, para dar una solución límpida. La mezcla se diluyó con HCl 1N (94 mL, 94 mmol, 3 equivalentes) y se agitó durante una hora. La mezcla se ajustó a pH 9,0 +/- 0,5 con NaOH 1N (335 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora luego se filtró. La torta húmeda se lavó con agua y se secó en

un horno de vacío a aproximadamente 50 °C para dar el compuesto del título (10,40 g, 88,9%).

Ejemplo 41H

L-tartrato de 2-[4'-(3a*R*,6a*R*)-(5-metilhexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-1,1'-bifenil-4-il]piridazin-3(2*H*)-ona

Se agregó una solución de 3,45 g de ácido L- tartárico (1,07 eq.) en 56 g de agua a un recipiente que contenía una lechada de 8,00 g del producto del Ejemplo 41G en etanol anhidro (44 g). La mezcla se calentó bajo reflujo y después de 30 minutos la mayor parte de los sólidos se había disuelto. La mezcla se enfrió a 5 °C por hora a 60 °C, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar la mezcla a –15 °C la lechada del producto se filtró y se secó a 45-50 °C durante la noche para dar el compuesto del título (10,64 g, 94,8%).

Ejemplo 42

(3aR,6aR)-5-metil-1-(4'-pirimidin-5-il-1,1'-bifenil-4-il)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7D, utilizando el producto del Ejemplo 41A en lugar del producto del Ejemplo 7C y utilizando ácido pirimidin-5-borónico en lugar de ácido 4-cianofenilborónico. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,19 (s, 1 H) 8,99 (s, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 4 H) 7,52 - 7,58 (m, 2 H) 6,63 - 6,70 (m, 2 H) 4,20 - 4,31 (m, 1 H) 3,55 - 3,67 (m, 1 H) 3,30 - 3,42 (m, 1 H) 2,99 - 3,14 (m, 1 H) 2,60 -

2,84 (m, 4 H) 2,42 (s, 3 H) 2,16 - 2,26 (m, 1 H) 1,95 - 2,05 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 357.

Los siguientes compuestos y Ejemplos se realizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 42, con la excepción de que se sustituyeron diferentes reactivos para obtener los compuestos del título.

Tabla 3: Ejemplo 43-47.

Ejemplo	Material inicial	Compuesto resultante	RMN y MS
Ejemplo 43	Producto del Ejemplo 41A y ácido 3-cianofenilborónico	4"-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1':4',1"-terfenil-3-carbonitrilo	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,82 - 7,91 (m, 2 H), 7,47 - 7,68 (m, 8 H), 6,61 - 6,70 (m, 2 H), 4,20 - 4,33 (m, 1 H), 3,53 - 3,66 (m,1 H), 3,28 - 3,43 (m, 1 H), 3,00 - 3,19 (m, 1 H), 2,61 - 2,91 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,15 - 2,28 (m, 1 H), 2,03 (d, 1 H); MS $(M+H)^+$= 380.
Ejemplo 44	Producto del Ejemplo 41A y 2-ácido fluoropiridin-5-borónico	(3aR,6aR)-1-[4'-(6-fluoropiridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,43 (dd, J=18,14, 2,54 Hz, 1 H), 7,92 - 8,04 (m, 1 H), 7,33 - 7,71 (m, 6 H), 6,97 - 7,09 (m, 1 H), 6,62 - 6,68 (m, 2 H), 4,18 - 4,31 (m, 1 H), 3,54 - 3,67 (m, 1 H), 3,26 - 3,41 (m, 1 H), 2,96 - 3,16 (m, 1 H), 2,56 - 2,89 (m, 4H), 2,43 (s, 3 H), 2,12 - 2,27 (m, 1 H), 1,95 - 2,07 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 374.
Ejemplo 45	Producto del Ejemplo 41A y éster pinacólico del ácido 2,6-	(3aR,6aR)-1-[4'-(2,6-dimetilpiridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,28 - 7,85 (m, 7 H), 7,02 - 7,07 (m, 1 H), 6,59 - 6,68 (m, 2 H), 4,15 - 4,28 (m, 1 H), 3,54 - 3,65 (m, 1 H), 3,30-3,36 (m, 1 H), 2,95 - 3,09 (m, 1 H), 2,51 - 2,59 (4, 3 H), 2,57 (6, 3 H), 2,48

	dimetilpiridin-5-borónico	b]pirrol	(s, 3 H), 2,13 - 2,23 (m, 1 H), 1,94 - 2,08 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 384.
Ejemplo 46	Producto del Ejemplo 41A y ácido 2-cloropiridin-5-borónico	(3aR,6aR)-1-[4'-(6-cloropiridin-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,68 (s, 1 H), 8,52 (d, J=4,75 Hz, 1 H), 7,33 - 7,72 (m, 6H), 6,61 - 6,69 (m, 3 H), 4,17 - 4,34 (m, 1 H), 3,54 - 3,68 (m, 1 H), 3,28 - 3,41 (m, 1 H), 2,95 - 3,17 (m, 1 H), 2,54 - 2,82 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 2,16 - 2,27 (m, 1 H), 1,90 - 2,05 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 390.
Ejemplo 47	Producto del Ejemplo 41A y ácido 4-cianofenilborónico	4''-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1':4',1''-terfenil-4-carbonitrilo	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,72 (s, 4 H), 7,59 - 7,69 (m, 4 H), 7,54 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 6,66 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 4,20 - 4,30 (m, 1 H), 3,52 - 3,66 (m, 1 H), 3,29 - 3,43 (m, 1 H), 2,97 - 3,14 (m, 1 H), 2,59 - 2,84 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 2,12 - 2,27 (m, 1 H), 1,93 - 2,06 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 380.

Ejemplo 48

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

Ejemplo 48A

6-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo

Se disolvió 6-cloronicotinonitrilo (500 mg, 3,61 mmol) y piperazina (930 mg, 10,8 mmol) en 20 ml de acetonitrilo y se calentó a 60 °C bajo N_2 por 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (5x). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, *J*=1,70 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=8,81, 2,37 Hz, 1 H) 6,59 (d, *J*=8,48 Hz, 1 H) 3,57 - 3,75 (m, 4 H) 2,91 - 3,05 (m, 4 H); MS $(M+H)^+$= 189.

Ejemplo 48B

(3aR, 6aR)-6-{4-[4-(5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-fenil]-piperazin-1-il}-nicotinonitrilo

El producto del Ejemplo 7C (281,2 mg, 1,0 mmol), el producto del Ejemplo 48A (226 mg, 1,2 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (18,3 mg, 0,02 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (25,0 mg, 0,04 mmol) y tert-butóxido de sodio (145 mg, 1,5 mmol) se disolvieron en 5 ml de tolueno y se calentó a 70 °C bajo N_2 por 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura

ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (5x). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía (eluyendo con una mezcla de 5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,43 (d, J=1,70 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,98, 2,20 Hz, 1 H) 6,92 (d, J=8,81 Hz, 2 H) 6,64 (d, J=9,15 Hz, 1 H) 6,56 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 4,01 - 4,15 (m, 1 H) 3,79 - 3,88 (m, 4 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,14 - 3,23 (m, 1 H) 3,08 - 3,14 (m, 4 H) 2,97 - 3,04 (m, 1 H) 2,55 - 2,75 (m, 4 H) 2,36 (s, 3 H) 2,09 - 2,22 (m, 1 H) 1,92 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 389.

Ejemplo 49

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

Ejemplo 49A

(3aR, 6aR)-1-{4-[4-(5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-fenil]-piperazin-1-il}-etanona

El producto del Ejemplo 7C (500 mg, 1,78 mmol), 1-acetilpiperazina (274 mg, 2,13 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (32,6 mg, 0,036 mmol), (r)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (44,3 mg, 0,071 mmol), tert-butóxido de sodio (256 mg, 2,67 mmol) y 5 ml de tolueno se mezclaron bajo N_2 en un vial de proceso Emrys. El vial se selló, luego se calentó en el microondas por 20 minutos a 150°C, usando el reactor de microondas Emrys Creator. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (4x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de

sodio, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con una mezcla de 10% de metanol y 1% de hidróxido de amonio en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,87 - 6,91 (m, 2 H) 6,53 - 6,60 (m, 2 H) 4,05 - 4,07 (m, 1 H) 3,73 - 3,79 (m, 2 H) 3,57 - 3,63 (m, 2 H) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 3,12 - 3,20 (m, 1 H) 2,96 - 3,03 (m, 4 H) 2,56 - 2,71 (m, 5 H) 2,34 (s, 3 H) 2,14 - 2,18 (m, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 1,87 - 1,97 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 329.

Ejemplo 49B

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

El producto del Ejemplo 49A (300 mg, 0,91 mmol) se disolvió en 6 ml de ácido clorhídrico 2N y 3 ml de metanol y se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (4x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna (eluyendo con una mezcla de 10% de metanol y 1% de hidróxido de amonio en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,84 - 6,94 (m, 2 H) 6,53 - 6,60 (m, 2 H) 4,00 - 4,07 (m, 1 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,11 - 3,20 (m, 1 H) 2,99 - 3,09 (m, 9 H) 2,88 - 2,96 (m, 1 H) 2,68 (dd, *J*=9,66, 2,54 Hz, 1 H) 2,48 - 2,59 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 1,89 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 287.

Ejemplo 49C

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

El producto del Ejemplo 49B (30 mg, 0,105 mmol), 3, 6-dicloropiridazina (18,8 mg, 0,126 mmol), y trietilamina (45 ml, 0,036 mmol) se disolvieron en 1 ml de acetonitrilo y se calentó a 60 °C bajo N_2 por 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con agua y se extrajo con diclorometano (5x). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía (eluyendo con una mezcla de 0,5% de hidróxido de amonio y 5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,24 (s, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 2 H) 6,53 - 6,58 (m, 2 H) 4,13-4,21 (m, 1 H) 3,72 - 3,83 (m, 4 H) 3,50 - 3,61 (m, 1 H) 3,36 - 3,45 (m, 1 H) 3,11 - 3,19 (m, 4 H) 2,99 - 3,08 (m, 1 H) 2,60 - 2,80 (m, 4 H) 2,46 (s, 3 H) 2,13 - 2,23 (m, 1 H) 1,89 - 2,04 (m, 1 H); MS: $(M+H)^+$=399.

Ejemplo 50

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

El producto del Ejemplo 49B (50 mg, 0,175 mmol), 2-bromotiazol (35 mg, 0,21 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (3,2 mg, 0,0035 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (4,4 mg, 0,007 mmol) y tert-butóxido de sodio (25,2 mg, 1,5 mmol) se disolvieron en 1 ml de tolueno y se calentó a 80 °C bajo N_2 por 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (5x). Los orgánicos combinados se

secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía (eluyendo con una mezcla de 5% de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,22 (d, J=3,73 Hz, 1 H) 6,88 - 6,96 (m, 2 H) 6,59 (d, J=3,73 Hz, 1 H) 6,50 - 6,58 (m, 2 H) 4,06 - 4,22 (m, 1 H) 3,60 - 3,69 (m, 4 H) 3,48 - 3,58 (m, 1 H) 3,17 - 3,27 (m, 1 H) 3,11 - 3,17 (m, 4 H) 2,95 - 3,07 (m, 1 H) 2,61-2,71 (m, 4 H) 2,41 (s, 3 H) 2,10 - 2,22 (m, 1 H) 1,93-1,97 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 370.

Los siguientes compuestos y Ejemplos se realizaron de acuerdo con los procedimientos descritos precedentemente con la excepción de que se sustituyeron diferentes reactivos para obtener los compuestos del título.

Tabla 4: Ejemplos 51-66.

Ejemplo	Material inicial	Procedimiento de la reacción	Compuesto resultante	RMN y MS
Ejemplo 51	Producto del Ejemplo 7C y 1(2-piridinil)piperazina	Ejemplo 48B	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,17 - 8,25 (m, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 1 H), 6,87 - 7,01 (m, 2 H), 6,60 - 6,73 (m, 2 H), 6,49 - 6,60 (m, 2 H), 3,98 - 4,10 (m, 1 H), 3,64 - 3,76 (m, 4 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,18 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 3,19 (m, 4 H), 2,97 - 3,04 (m, 1 H), 2,50 - 2,70 (m, 4 H), 2,32 (s, 3 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H) 1,84 - 1,96 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 364.
Ejemplo 52	Producto del Ejemplo 7C y 1(4-	Ejemplo 48B	(3aR,6aR)-5-metil-1-{4-[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,15 (d, J=9,49 Hz, 2 H),

	nitrofenil)piperazina		il]fenil}octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	7,19 - 7,24 (m, 2 H), 6,88 (d, J=9,49 Hz, 2 H), 6,56 (d, J=8,48 Hz, 2 H), 4,12 - 4,31 (m, 1 H), 3,53 - 3,62 (m, 4 H), 3,46 - 3,54 (m, 1 H), 3,24 - 3,38 (m, 1 H), 3,14 - 3,22 (m, 4 H), 2,96 - 3,09 (m, 1 H), 2,58 - 2,80 (m, 4 H), 2,49 (s, 3 H), 2,11 - 2,22 (m, 1 H), 1,93 - 2,06 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 407.
Ejemplo 53	Producto del Ejemplo 7C y 1(2-cianofenil)piperazina	Ejemplo 48B	2-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitrilo	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 - 7,61 (m, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 6,99 - 7,08 (m, 1 H), 6,91 - 6,97 (m, 1 H), 6,69 (t, J=7,29 Hz, 1 H), 6,58 (d, J=7,46 Hz, 2 H), 4,08 - 4,14 (m, 1 H), 3,47 - 3,54 (m, 1 H), 3,34 - 3,42

				(m, 4 H), 3,22 - 3,28 (m, 4 H), 3,13 - 3,21 (m, 1 H), 2,87 - 2,96 (m, 1 H), 2,64 - 2,73 (m, 1 H), 2,47 - 2,61 (m, 3 H), 2,29 - 2,33 (m, 3 H), 2,09 - 2,21 (m, 1 H), 1,86 - 1,98 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 388.
Ejemplo 54	Producto del Ejemplo 49B y clorhidrato de 4-cloropiridina	Ejemplo 49C	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,28 (d, J=6,44 Hz, 2 H), 6,89 - 6,96 (m, 2 H), 6,73 (d, J=6,44 Hz, 2 H), 6,57 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,03 - 4,19 (m, 1 H), 3,60 - 3,69 (m, 1 H), 3,47 - 3,56 (m, 4 H), 3,36 - 3,45 (m, 1 H), 3,11 - 3,21 (m, 4 H), 3,01 - 3,10 (m, 1 H), 2,56 - 2,77 (m, 4 H), 2,39 (s, 3 H), 2,12 - 2,19 (m, 1

				H), 1,86 - 2,00 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 364.
Ejemplo 55	Producto del Ejemplo 49B y 3-cloro-6-metilpiridazina	Ejemplo 49C	(3aR,6aR)-5-metil-1-{4-[4-(6-metilpiridazin-3-il)piperazin-1-il]fenil}octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$). δ ppm 7,10 (d, J=9,16 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 6,90 (d, J=9,49 Hz, 1 H), 6,57 (d, J=9,16 Hz, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 1 H), 3,72 - 3,80 (m, 4 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 3,11 - 3,22 (m, 4 H), 3,01 - 3,09 (m, 1 H), 2,85 - 2,97 (m, 1 H), 2,65 - 2,74 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,51 - 2,62 (m, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,07 - 2,22 (m, 1 H), 1,82 - 2,00 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 379.
Ejemplo 56	Producto del Ejemplo 49B y 2-	Ejemplo 49C	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirazin-2-ilpiperazin-1-	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,19 (d, J=1,36 Hz, 1 H),

	yodopirazina		il)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	8,08 (dd, J=2,71, 1,70 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=2,71 Hz, 1 H), 6,95 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 6,55 (d, J=8,81 Hz, 2 H), 4,13 - 4,29 (m, 1 H), 3,70 - 3,81 (m, 4 H), 3,52-3,58 (m, 1 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,11 - 3,20 (m, 4 H), 3,00 - 3,11 (m, 1 H), 2,58 - 2,83 (m, 4 H), 2,54 (s, 3 H), 2,12 - 2,22 (m, 1 H), 1,92 - 2,04 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 365.
Ejemplo 57	Producto del Ejemplo 49B y 2-cloropirimidina	Ejemplo 49C	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,33 (d, J=4,75 Hz, 2 H), 6,91 - 6,96 (m, 2 H), 6,53 - 6,58 (m, 2 H), 6,50 (t, J=4,75 Hz, 1 H), 4,06 - 4,16 (m, 1 H), 3,93 - 4,00 (m, 4 H), 3,47 - 3,57 (m, 1

				H), 3,14 - 3,27 (m, 1 H), 3,06 - 3,12 (m, 4 H), 2,95 - 3,05 (m, 1 H), 2,56 - 2,78 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,08 - 2,23 (m, 1 H), 1,88 - 2,00 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 365.
Ejemplo 58	Producto del Ejemplo 49B y 4-bromobenzonitrilo	Ejemplo 49C	4-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}piperazin-1-il)benzonitrilo	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,52 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 6,94 (d, J=6,44 Hz, 2 H), 6,91 (d, J=6,44 Hz, 2 H), 6,56 (d, J=8,82 Hz, 1 H), 4,11 - 4,25 (m, 1 H), 3,52 - 3,62 (m, 1 H), 3,43 - 3,51 (m, 4 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,13 - 3,21 (m, 4 H), 3,00-3,05 (m, 1 H), 2,56 - 2,77 (m, 4 H), 2,43 - 2,49 (s, 3 H), 2,11 - 2,22 (m, 1 H), 1,91 - 2,03 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 388.

Ejemplo 59	Producto del Ejemplo 49B y 2-cloro-5-etilpirimidina	Ejemplo 50	(3aR,6aR)-1-{4-[4-(5-etilpirimidin-2-il)piperazin-1-il]fenil}-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,20 (s, 2 H), 6,91 - 6,97 (m, 2 H), 6,53 - 6,59 (m, 2 H), 4,02 - 4,17 (m, 1 H), 3,89 - 3,98 (m, 4 H), 3,50-3,55 (m, 1 H), 3,15 - 3,24 (m, 1 H), 3,06 - 3,13 (m, 4 H), 2,89 - 3,03 (m, 1 H), 2,55 - 2,74 (m, 4 H), 2,48 (q, J=7,57 Hz, 2 H), 2,34 - 2,40 (s, 3 H), 2,11 - 2,21 (m, 1 H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H), 1,20 (t, J=7,63 Hz, 3 H); MS $(M+H)^+$= 393.
Ejemplo 60	Producto del Ejemplo 49B y 5-bromopirimidina	Ejemplo 50	(3aR,6aR)-5-metil-1-[4-(4-pirimidin-5-ilpiperazin-1-il)fenil]octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,72 (s, 1 H), 8,42 (s, 2 H), 6,85 - 7,00 (m, 2 H), 6,50 - 6,62 (m, 2 H), 4,03 - 4,12 (m, 1 H), 3,47 - 3,58 (m, 1 H), 3,37 - 3,45

				(m, 4 H), 3,15 - 3,26 (m, 4 H), 3,05 - 3,12 (m, 1 H), 2,90 - 3,02 (m, 1 H), 2,65 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 2,11 - 2,21 (m, 1 H), 1,85 - 2,00 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 365.
Ejemplo 61	Producto del Ejemplo 49B y 2-cloronicotinonitrilo	Ejemplo 50	(3aR, 6aR)-2-{4-[4-(5-Metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-1-il)-fenil]-piperazin-1-il}-nicotinonitrilo	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,36 (dd, J=4,75, 2,03 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=7,80, 2,03 Hz, 1 H), 6,90 - 6,96 (m, 2 H), 6,76 (dd, J=7,46, 4,75 Hz, 1 H), 6,53 - 6,59 (m, 2 H), 4,09 - 4,20 (m, 1 H), 3,85 - 3,92 (m, 4 H), 3,49-3,53 (m, 1 H), 3,21 - 3,25 (m, 1 H), 3,15 - 3,23 (m, 4 H), 2,99-3,05 (m, 1 H), 2,55 - 2,80 (m, 4 H), 2,40 - 2,45 (s, 3 H), 2,09 - 2,23 (m, 1 H), 1,88 - 2,01 (m, 1

				H); MS $(M+H)^+$= 389.
Ejemplo 62	Producto del Ejemplo 7B y 4-bromodifenilmetano	Ejemplo 7C	(3aR,6aR)-1-(4-bencilfenil)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,22 - 7,30 (m, 3 H), 7,12 - 7,20 (m, 2 H), 7,05 (d, J=8,48 Hz, 2 H), 6,43 - 6,56 (m, 2 H), 4,17 - 4,25 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 3,22 - 3,34 (m, 1 H), 3,01 - 3,15 (m, 2 H), 2,89 - 3,00 (m, 1 H), 2,73 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,08 - 2,24 (m, 1 H), 1,89 - 1,99 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 293.
Ejemplo 63	Producto del Ejemplo 7B y éter 4-bromobifenilílico	Ejemplo 7C	(3aR,6aR)-5-metil-1-(4-fenoxifenil)octahidropirrolo[3,4-b]pirrol	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 6,87 - 7,05 (m, 5 H), 6,51 - 6,61 (m, 2 H), 4,03 - 4,14 (m, 1 H), 3,45 - 3,56 (m, 1 H), 3,15 - 3,26 (m, 1

				H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 2,69 - 2,76 (m, 1 H), 2,50 - 2,63 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,13 - 2,22 (m, 1 H), 1,85 - 2,00 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 295.
Ejemplo 64	Producto del Ejemplo 7B y bencil-4-bromofenilcetona	Ejemplo 7C	1-{4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenil}-2-feniletanona	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,93 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 7,20 - 7,34 (m, 5 H), 6,50 (d, J=9,16 Hz, 2 H), 4,31 - 4,47 (m, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 3,55 - 3,67 (m, 1 H), 3,39 - 3,52 (m, 1 H), 3,09 - 3,28 (m, 1 H), 2,44 - 2,89 (m, 4 H), 2,15 - 2,27 (m, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 1,94 - 2,06 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 321.
Ejemplo 65	Producto del Ejemplo 49B y	Ejemplo 49C	(3aR,6aR)-1-[4-(4-bromofenoxi)fenil]-5-	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,32 - 7,39 (m, 2 H), 6,89 -

	éter 4-bromofenílico		metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol	6,98 (m, 2 H), 6,75 - 6,84 (m, 2 H), 6,50 - 6,58 (m, 2 H), 4,14-4,20(m, 1 H), 3,48 - 3,61 (m, 1 H), 3,24-3,30(m, 1 H), 2,99 - 3,14 (m, 1 H), 2,62 - 2,86 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,13 - 2,23 (m, 1 H), 1,91 - 2,02 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 373/375.
Ejemplo 66	Producto del Ejemplo 65 y ácido 4-cianofenilborónico	Ejemplo 7D	4'-{4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]fenoxi}-1,1'-bifenil-4-carbonitrilo	^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,33 - 7,38 (m, 2 H), 6,89 - 6,94 (m, 2 H), 6,77 - 6,82 (m, 2 H), 6,52 - 6,57 (m, 2 H), 4,03 - 4,12 (m, 1 H), 3,47 - 3,55 (m, 1 H), 3,15 - 3,26 (m, 1 H), 2,90 - 3,01 (m, 1 H), 2,69 - 2,76 (m, 1 H), 2,50 - 2,64 (m, 3

				H), 2,32 - 2,36 (m, 3 H), 2,12 - 2,24 (m, 1 H), 1,86 - 2,00 (m, 1 H)); MS $(M+H)^+$= 396.

Ejemplo 67

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

El producto del Ejemplo 7B (35 mg, 0,28 mmol), 4-fluorobenzofenona (110 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (200 µl, 1,43 mmol) se disolvieron en 1 ml de acetonitrilo y se calentó a 80 °C bajo N_2 por 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (5x). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía (eluyendo con una mezcla de 5% de metanol y 0,5% de hidróxido de amonio en diclorometano) para dar el compuesto del título. 1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,93 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,20 - 7,34 (m, 5 H) 6,50 (d, J=9,16 Hz, 2 H) 4,31 - 4,47 (m, 1 H) 4,19 (s, 2 H) 3,55 - 3,67 (m, 1 H) 3,39 - 3,52 (m, 1 H) 3,09 - 3,28 (m, 1 H) 2,44 - 2,89 (m, 4 H) 2,15 - 2,27 (m, 1 H) 2,09 (s, 3 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 307.

Ejemplo 68

4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7C utilizando 4-bromobenzonitrilo en lugar de 1,4-dibromobenceno. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,45 (d, J=8,81 Hz, 2 H) 6,51 (d, J=8,81 Hz, 2 H) 4,16 - 4,28 (m, 1 H) 3,47 - 3,62 (m, 1 H) 3,31 - 3,44 (m, 1 H)

2,95 - 3,13 (m, 1 H) 2,68 - 2,81 (m, 2 H) 2,55 - 2,67 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,12 - 2,27 (m, 1 H) 1,93 - 2,09 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 228.

Ejemplo 69

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

El producto del Ejemplo 68 (676 mg, 3,0 mmol) en 50 mL de amoníaco al 20% en metanol se agitó en presencia de 6,8 g níquel de Raney bajo una atmósfera de hidrógeno a 60 psi a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de CELITE® y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía flash (eluyendo con una mezcla de 5% de metanol básico en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 7,17 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 6,55 (d, J=8,48 Hz, 2 H) 4,07 - 4,16 (m, 1 H) 3,77 (s, 2 H) 3,45 - 3,59 (m, 1 H) 3,16 - 3,28 (m, 1 H) 2,88 - 3,04 (m, 1 H) 2,63 - 2,74 (m, 2 H) 2,53 - 2,63 (m, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 2,08 - 2,23 (m, 1 H) 1,86 - 2,05 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 232.

Ejemplo 70

3-({4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]bencil}amino)benzonitrilo

El producto del Ejemplo 69 (40 mg, 0,173 mmol), 3-bromobenzonitrilo (47 mg, 0,258 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (16 mg, 0,017 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (21 mg, 0,034 mmol) y carbonato de cesio (85 mg, 0,26 mmol) se disolvieron en 1 ml de tolueno y se calentó a

100 °C bajo N_2 por 48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3x). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía (eluyendo con una mezcla de 2% de metanol básico en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 9,73 (s, 1 H) 7,72 (d, J=8,82 Hz, 2 H) 7,30 - 7,54 (m, 2 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H) 6,77 - 6,88 (m, 1 H) 6,56 (t, J=8,65 Hz, 2 H) 4,22 - 4,33 (m, 1 H) 4,19 (s, 2 H) 3,36 - 3,64 (m, 2 H) 2,90 - 3,08 (m, 1 H) 2,66 - 2,79 (m, 2 H) 2,52 - 2,63 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,09 - 2,26 (m, 1 H)1,87 - 2,04 (m, 1 H); MS $(M+H)^+$= 333.

Los siguientes compuestos y Ejemplos se realizaron de acuerdo con los procedimientos descritos precedentemente con la excepción de que se sustituyeron diferentes reactivos para obtener los compuestos del título.

Tabla 5: Ejemplo 71.

Ejemplo	Material inicial	Procedimiento de la reacción	Compuesto resultante	RMN y MS
Ejemplo 71	Producto del Ejemplo 68B y 2-cloro-5-etilpirimidina	Ejemplo 68C	5-etil-N-{4-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]bencil}pirimidin-2-amina	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm 8,15 (s, 2 H), 7,21 (d, J=8,48 Hz, 2 H), 6,54 (d, J=8,82 Hz, 2 H), 4,49 (d, J=5,76 Hz, 2 H), 4,05 - 4,15 (m, 1 H), 3,67 - 3,85 (m, 1 H), 3,41 - 3,65 (m, 2 H), 3,13 - 3,29 (m, 1 H), 2,87 - 3,02 (m, 1 H), 2,61 - 2,73 (m, 1 H), 2,38 - 2,59 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,09 - 2,25 (m, 1 H), 1,86 - 2,03 (m, 1 H), 1,19 (t, J=7,46 Hz, 3 H),; MS $(M+H)^+$= 338.

Ejemplo 72

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

Ejemplo 72A

(3aR,6aR)-1-(4-bromofenil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de tert-butilo

Se colocó (3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de tert-butilo (1, 1,5 g, 7,0 mmol), 1,4-dibromobenceno (2,8 g, 20,4 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (275 mg, 0,3 mmol), BINAP (375 mg, 0,6 mmol) y tert-butóxido de sodio (1,93 g, 20,0 mmol) en tubos de microondas de vidrio y luego se purgó tres veces con gas N_2, seguido por la adición de tolueno (45 mL). La mezcla se calentó a 140 °C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía (SiO_2, 0-25% acetato de etilo : hexanos) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,30 ppm (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). MS (ESI, M +1): 310,9.

Ejemplo 72B

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

A una solución de 1-(4-bromofenil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de (3aR,6aR)-tert-butilo (1,86 g, 5,1 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) a 23 °C se agregó TFA (8 mL) y la mezcla se dejó en agitación por 2 hrs. Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se colocó en MeOH (50 mL)

seguido por la adición de formaldehido (37%, 3 mL, 40 mmol) y $NaBH_3CN$ (950 mg, 15,1 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C durante 10 horas, se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL), se lavó en forma secuencial con agua (2 X 50 mL), salmuera (1 X 30 mL), y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda del producto se purificó mediante cromatografía (SiO_2, 0-10% MeOH en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,28 ppm (m, 2H), 6,44 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,52 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,95 (m, 1H). MS (ESI, M +1): 280,8.

Ejemplo 72C

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

Se colocó (3aR,6aR)-1-(4-Bromofenil)-5-metiloctahidropirrolo[3,4-b]pirrol (1,0 g, 3,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano, (1,0 g, 3,9 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (100 mg, 0,12 mmol) y KOAc (1150 mg, 11,7 mmol) en un tubo de reacción de microondas sellado, y se purgó tres veces con gas N_2. Se agregó dioxano (20 mL), y la mezcla se calentó a 150 °C durante 15 minutos. Después de enfriar a 23 °C, la mezcla se filtró, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La mezcla luego se purificó mediante cromatografía (SiO_2, 10-60% acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,67 ppm (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, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,34 (br, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,32 (s, 12H). MS (ESI, M +1): 329,1.

Ejemplo 72D

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

Se colocó 3-piridazinona (300 mg, 3,1 mmol), 2,5-dibromopiridina (1,0 g, 4,2 mmol), polvo de cobre (200 mg, 3,1 mmol) y K_2CO_3 (1,29 g, 9,3 mmol) en un tubo de microondas sellado, y se purgó tres veces con gas N_2, seguido por la adición de piridina (15 mL). La mezcla se calentó a 120 °C en un reactor de microondas por 40 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida luego de lo cual el residuo se colocó en CH_2Cl_2/MeOH, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía (SiO2, 10-80% acetato de etilo en hexanos) para dar los compuestos del título.

2-(5-Bromopiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona. ^{1}H RMN (300 Mhz, $CDCl_3$): δ = 8,72 ppm (s(br), 1H), 7,99 (m, 2H), 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. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 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.

Ejemplo 72E

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

Se colocó (3aR,6aR)-5-Metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan-2-il)fenil)octa-hidro-pirrolo[3,4-b]pirrol (50 mg, 0,15 mmol), 2-(5-bromopiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona (42 mg, 0,17 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (11 mg, 0,01 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (5,6 mg, 0,016 mmol) y Na_2CO_3 (1M, 225 µL) en un

tubo de microondas, se purgó con N_2 y se agregó una mezcla de solventes (EtOH:dioxano = 1:1, 1 mL). La mezcla se calentó a 140 °C en un reactor de microondas por 15 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (SiO_2, 0-10% MeOH en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,82 ppm (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). MS (ESI, M +1): 374,2.

Ejemplo 73

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 72E, sustituyendo 2-(5-bromopiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona con 2-(6-bromopiridin-3-il)piridazin-3(2H)-ona. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,91 ppm (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). MS (ESI, M +1): 374,1.

Ejemplo 74

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

Ejemplo 74A

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 72D, utilizando 2,5-dibromopiridina con 2,5-dibromotiazol. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,20 ppm (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). MS (ESI, M +1): 259,8.

Ejemplo 74B

2-(5-(4-((3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)tia-zol-2-il)piridazin-3(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 72E, utilizando 2-(5-bromopiridin-2-il)piridazin-3(2H)-ona con 2-(5-bromotiazol-2-il)piridazin-3(2H)-ona. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,43 ppm (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). MS (ESI, M +1): 380,1.

Ejemplo 75

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

Ejemplo 75A

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

El producto del Ejemplo 72B (200 mg, 0,71 mmol), piperazina (200 mg, 2,33 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (20 mg, 0,022 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (28 mg, 0,045 mmol), tert-butóxido de sodio (140 mg, 1,46 mmol) y 7 ml de tolueno se mezclaron bajo N_2 en un vial de proceso Emrys. El vial se calentó sellado en el microondas por 15 minutos a 140 °C usando el Emrys Creator. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (4x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna (10% de metanol y 1% de hidróxido de amonio en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6,84 - 6,94 (m, 2 H) 6,53 - 6,60 (m, 2 H) 4,00 - 4,07 (m, 1 H) 3,44 - 3,51 (m, 1 H) 3,11 - 3,20 (m, 1 H) 2,99 - 3,09 (m, 9 H) 2,88 - 2,96 (m, 1 H) 2,68 (dd, *J*=9,66, 2,54 Hz, 1 H) 2,48 - 2,59 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 1,89 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 287.

Ejemplo 75B

5-(4-(4-((3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)fenil)piperazin-1-il)picolinonitrilo

El producto del Ejemplo 75A (78,0 mg, 0,27 mmol), 5-bromo-2-cianopiridina (74,8 mg, 0,41 mmol), acetato de paladio (2,5 mg, 0,011 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (19,0 mg, 0,037 mmol), carbonato de cesio (142,1 mg, 0,44 mmol) y 3 ml de tetrahidrofurano se mezclaron bajo N_2

en un vial de proceso Emrys. El vial se selló y se calentó en el microondas por 2 horas a 120 °C usando el Emrys Creator. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (4x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía de columna (10% de metanol y 1% de hidróxido de amonio en diclorometano) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,36 (d, *J*=2,71 Hz, 1 H) 7,53 (d, *J*=8,82 Hz, 1 H) 7,13 (dd, *J*=8,82, 3,05 Hz, 1 H) 6,86 - 6,98 (m, 2 H) 6,50 - 6,65 (m, 2 H) 4,06 (t, *J*=8,65 Hz, 1 H) 3,44 - 3,59 (m, 5 H) 3,11 - 3,24 (m, 5 H) 2,88 - 3,02 (m, 1 H) 2,56 – 2,72 (m, 4 H) 2,33 (s, 3 H) 2,06 - 2,24 (m, 1 H) 1,83 - 2,01 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 389.

Ejemplo 76

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7D, utilizando el producto del Ejemplo 41A en lugar del producto del Ejemplo 7C y utilizando ácido 2-metoxi-pirimidin-5-borónico en lugar de ácido 4-cianofenilborónico. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,76 (s, 2 H) 7,66 (d, *J*=8,54 Hz, 2 H) 7,53 (dd, *J*=11,75, 8,70 Hz, 4 H) 6,67 (d, *J*=8,85 Hz, 2 H) 4,13 - 4,22 (m, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 3,53 - 3,61 (m, 1 H) 3,26 - 3,35 (m, 1 H) 2,91 - 3,03 (m, 1 H) 2,71 - 2,77 (m, 1 H) 2,48 - 2,67 (m, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 387.

Ejemplo 77

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7D, utilizando el producto del Ejemplo 41A en lugar del producto del Ejemplo 7C y utilizando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo en lugar de ácido 4-cianofenilborónico. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,99 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J*=8,09, 2,29 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,68 - 7,73 (m, 2 H) 7,59 - 7,67 (m, 2 H) 7,52 - 7,58 (m, 2 H) 6,67 (d, *J*=8,85 Hz, 2 H) 4,12 - 4,23 (m, 3,05 Hz, 1 H) 3,53 - 3,62 (m, 1 H) 3,26 - 3,35 (m, 1 H) 2,92 - 3,03 (m, 1 H) 2,69 - 2,78 (m, 1 H) 2,48 - 2,67 (m, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 1,91 - 2,03 (m, 1 H).

Ejemplo 78

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 41B, utilizando 6-metil-3(2H)-piridazinona en lugar de 3(2H)-piridazinona. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (d, *J*=1,53 Hz, 4 H) 7,49 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,14 (d, *J*=9,51 Hz, 1 H) 6,99 (d, *J*=9,51 Hz, 1 H) 6,65 (d, *J*=8,90 Hz, 2 H) 4,13 - 4,21 (m, 1 H) 3,50 - 3,61 (m, 1 H) 3,25 - 3,35 (m, 1 H) 2,89 - 3,01 (m, 1 H) 2,69 - 2,77 (m, 1 H) 2,50 - 2,68 (m, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,11 - 2,26 (m, 1 H) 1,89 - 2,01 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 387.

Ejemplo 79

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7D, utilizando el producto del Ejemplo 41A en lugar del producto del Ejemplo 7C y utilizando 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de ácido 4-cianofenilborónico. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,45 - 7,60 (m, 6 H) 6,65 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H) 4,11 - 4,21 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 3,50 - 3,61 (m, 1 H) 3,23 - 3,35 (m, 1 H) 2,90 - 3,05 (m, 1 H) 2,69 - 2,77 (m, 1 H) 2,50 - 2,69 (m, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,11 - 2,26 (m, 1 H) 1,88 - 2,02 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 359.

Ejemplo 80

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7D, utilizando el producto del Ejemplo 41A en lugar del producto del Ejemplo 7C y utilizando 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en lugar de ácido 4-cianofenilborónico. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,59 (d, *J*=8,14 Hz, 2 H) 7,52 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H) 7,30 (d, *J*=8,14 Hz, 2 H) 6,66 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 3,51 - 3,62 (m, 1 H) 3,24 - 3,36 (m, 1 H) 2,88 - 3,04 (m, 1 H) 2,70 - 2,79 (m, 1 H) 2,49 - 2,66 (m, 3 H) 2,33 (s, 9 H) 2,10 - 2,25 (m, 1 H) 1,90 - 2,03 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 373.

Ejemplo 81

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

Ejemplo 81A

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 7D, utilizando el producto del Ejemplo 41A en lugar del producto del Ejemplo 7C y utilizando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazol en lugar de ácido 4-cianofenilborónico. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,96 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,42 - 7,54 (m, 6 H) 7,29 - 7,37 (m, 9 H) 7,17 - 7,24 (m, 6 H) 6,64 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 3,49 - 3,61 (m, 1 H) 3,23 - 3,35 (m, 1 H) 2,91 - 3,03 (m, 1 H) 2,66 - 2,78 (m, 1 H) 2,51 - 2,66 (m, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,12 - 2,24 (m, 1 H) 1,92 - 2,01 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 586.

Ejemplo 81B

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

El producto del Ejemplo 81A (44mg, 0,075 mmol) se agitó con 3 ml de ácido fórmico por 4 horas. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en 10% de metanol en diclorometano y se agitó con bicarbonato de sodio saturado. Dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato

de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,88 (s, 2 H) 7,47 - 7,64 (m, 6 H) 6,65 (d, *J*=8,81 Hz, 2 H) 4,11 - 4,25 (m, 1 H) 3,50 - 3,66 (m, 1 H) 3,25 - 3,37 (m, 1 H) 2,92 - 3,07 (m, 1 H) 2,71 - 2,82 (m, 1 H) 2,51 - 2,69 (m, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 1,90 - 2,05 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 345.

Ejemplo 82

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 41B, utilizando 3-metilpiridin-2(1H)-ona en lugar de 3(2H)-piridazinona. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,62 (d, *J*=8,54 Hz, 2 H) 7,49 (d, *J*=8,85 Hz, 2 H) 7,39 (d, *J*=8,54 Hz, 2 H) 7,26 - 7,29 (m, 2 H) 6,65 (d, *J*=8,85 Hz, 2 H) 6,14 - 6,20 (m, 1 H) 4,13 - 4,20 (m, 1 H) 3,53 - 3,60 (m, 1 H) 3,26 - 3,34 (m, 1 H) 2,90 - 3,03 (m, 1 H) 2,70 - 2,76 (m, 1 H) 2,50 - 2,66 (m, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 2,14 - 2,20 (m, 1 H) 1,91 - 2,01 (m, 1 H). MS: $(M+H)^+$= 386.

Ejemplo 83

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 41B, utilizando 5-metilpiridin-2(1H)-ona en lugar de 3(2H)-piridazinona. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,62 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H)

7,48 (d, *J*=8,59 Hz, 2 H) 7,38 (d, *J*=8,29 Hz, 2 H) 7,31 (dd, *J*=9,21, 2,45 Hz, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 6,65 (d, *J*=8,90 Hz, 2 H) 4,14 - 4,21 (m, 1 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,26 - 3,36 (m, 1 H) 2,92 - 3,03 (m, 1 H) 2,70 - 2,77 (m, 1 H) 2,51 - 2,69 (m, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,15 - 2,26 (m, 1 H) 2,11 (s, 3 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H), MS: $(M+H)^+$= 386.

Ejemplo 84

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

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 41B, utilizando 6-metilpiridin-2(1H)-ona en lugar de 3(2H)-piridazinona. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,67 (d, *J*=2,76 Hz, 2 H) 7,45 - 7,57 (m, 4 H) 7,25 - 7,34 (m, 2 H) 7,20 (d, *J*=8,29 Hz, 1 H) 6,63 - 6,69 (m, 2 H) 4,13 - 4,22 (m, 1 H) 3,50 - 3,62 (m, 1 H) 3,26 - 3,36 (m, 1 H) 2,90 - 3,03 (m, 1 H) 2,70 - 2,78 (m, 1 H) 2,48 - 2,66 (m, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,12 - 2,25 (m, 1 H) 2,04 (s, 3 H) 1,89 - 2,00 (m, 1 H), MS: $(M+H)^+$= 386.

Ejemplo 85

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

Ejemplo 85A

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

Se suspendió 2-(4'-bromobifenil-4-il)piridazin-3(2H)-ona (1,92 g, 5,86 mmol), acetato de paladio(II) (0,158 g, 0,234 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,407 g, 0,703 mmol) y carbonato de cesio (3,06 g, 9,38 mmol) en 25 mL de THF. Se agregó una solución de (3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etilo en 10 mL de THF y la mezcla se calentó a 70 °C bajo N_2 por 20 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con 70 mL de EtOAc, y se filtró a través de una almohadilla de ¼" de Celite®. La almohadilla de Celite® se lavó con 70 mL adicionales de EtOAc y el filtrado se adsorbió sobre gel de sílice y se cromatografió (eluyendo con 0-40% EtOAc en DCM) para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (dd, *J*=3,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,64 (s, 4 H), 7,53 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,25 (dd, *J*=9,8, 3,4 Hz, 1 H), 7,07 (dd, *J*=9,5, 1,7 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 4,20 - 4,32 (m, 1 H), 4,12 (q, *J*=7,5 Hz, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 3,59 - 3,69 (m, 2 H), 3,48 - 3,58 (m, 1 H), 3,36 - 3,48 (m, 2 H), 2,99 - 3,10 (m, 1 H), 2,20 (ddd, *J*=13,0, 7,3 Hz, 1 H), 1,95 (ddd, *J*=12,9, 6,4 Hz, 1 H), 1,24 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H). MS (ESI+) m/z 431 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85B

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

El producto del Ejemplo 85A (0,110 g, 0,256 mmol) se disolvió en 3 mL de una mezcla 1:1 de HOAc y HCl acuoso 12 M, y se calentó a 100 °C durante

16 horas en un recipiente sellado. La mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con 15 mL de agua, y el pH se ajustó a ~10 mediante la adición por goteo de KOH acuoso al 20% (p/v). La mezcla se extrajo tres veces con 25 mL de 5% *n*-propanol en $CHCl_3$ y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se adsorbió sobre gel de sílice. El material crudo se cromatografió, eluyendo con NH_4OH acuoso al 0-5% en MeCN/MeOH (9:1), para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (dd, *J*=3,7, 1,7 Hz, 1 H), 7,64 (s, 4 H), 7,52 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 7,07 (dd, *J*=9,5, 1,7 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 4,10 - 4,19 (m, 1 H), 3,56 - 3,67 (m, 1 H), 3,23 - 3,35 (m, 1 H), 2,91 - 3,22 (m, 5 H), 2,15 - 2,32 (m, 1 H), 2,12 (br s, 1 H), 1,87 (ddd, *J*=12,9, 7,5 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 359 $(M+H)^+$.

Ejemplo 85C

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

El producto del Ejemplo 85B (0,050 g, 0,140 mmol) y acetaldehido (10,0 μL, 0,140 mmol) se combinaron en 5 mL de dicloroetano que contenía 3 gotas de HOAc y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,039 g, 0,182 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con 20 mL de $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo tres veces con 25 mL de *n*-propanol al 5% en $CHCl_3$ y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró, y se adsorbió sobre gel de sílice. El material crudo se cromatografió, eluyendo con NH_4OH acuoso al 1% en EtOAc/MeOH (9:1), para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,63 (s, 4 H), 7,50 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H),

7,23 (d, *J*=3,7 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 4,11 - 4,25 (m, 1 H), 3,47 - 3,60 (m, 1 H), 3,24 - 3,39 (m, 1 H), 2,88 - 3,05 (m, 1 H), 2,78 (dd, *J*=9,5, 6,4 Hz, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 2 H), 2,35 - 2,56 (m, 3 H), 2,10 - 2,25 (m, 1 H), 1,85 - 2,02 (m, 1 H), 1,26 (s, 1 H), 1,09 (t, *J*=7,1 Hz, 2 H). MS (ESI+) m/z 387 $(M+H)^+$.

Ejemplo 86

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

El producto del Ejemplo 85B (0,033 g, 0,092 mmol), ciclobutanona (8,00 µL, 0,101 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0,025 g, 0,0,120 mmol) se procesaron como se describe en el ejemplo 85C para dar el compuesto del título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 (d, *J*=1,7 Hz, 1 H), 7,63 (s, 4 H), 7,50 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,23 (d, *J*=3,7 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 4,13 - 4,24 (m, 1 H), 3,52 (q, 1 H), 3,32 (q, *J*=7,3 Hz, 1 H), 2,74 - 3,04 (m, 3 H), 2,63 (t, 1 H), 2,46 (dd, *J*=9,3, 2,2 Hz, 1 H), 2,35 (dd, *J*=8,8, 4,4 Hz, 1 H), 2,06 - 2,23 (m, 1 H), 1,82 - 2,05 (m, 4 H), 1,60 - 1,80 (m, 3 H). MS (ESI+) m/z 413 $(M+H)^+$.

Ejemplo 87

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

La purificación mediante cromatografía flash de una muestra de 7,38 g de 2-(4'-bromobifenil-4-il)piridazin-3(2H)-ona (gel de sílice, gradiente de 1 a 3% de metanol en diclorometano) dio 100 mg de 2-(4'-bromobifenil-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona.

Un pequeño tubo de presión equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 100 mg de 2-(4'-bromobifenil-4-il)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona, 58 mg de clorhidrato de (3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol, 350 mg de carbonato de cesio, 15 mg de triflato de plata, 4,2 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, y 7,2 mg de 2-diciclohexilfosfino-2' (N,N-dimetilamino)bifenilo y 2 ml de tolueno. Después de sellar y purgar con argón el tubo se calentó a 100 °C durante 20 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente 2 a 10% de metanol en diclorometano), lo cual dio 17 mg del compuesto del título como un aceite amarillo oscuro. La espectroscopía de masa dio $(M+H)^+$ m/z 375,2, consistente con la estructura asignada.

DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Para determinar la efectividad de los compuestos representativos de la presente invención como ligandos del receptor de histamina-3 (ligandos del receptor H_3), se llevaron a cabo las siguientes pruebas de acuerdo con métodos descritos anteriormente (véase 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); y Biochemical Pharmacology, 22:3099-3108 (1973)).

Se clonó el receptor H_3 de rata y se expresó en células, y se llevaron a cabo ensayos de unión por competición, de acuerdo con métodos descritos anteriormente (véase 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. Las

membranas se prepararon a partir de células C6 o HEK293, que expresaban el receptor de histamina H_3 de rata, por homogeneización en hielo en solución amortiguadora de pH TE (solución amortiguadora de pH Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, que contenía EDTA 5 mM), benzamidina 1 mM, 2µg/ml de aprotinina, 1 µg/ml de leupeptina, y 1 µg/ml de pepstatina. El homogenato se centrifugó a 40.000*g* durante 20 minutos a 4°C. Este paso se repitió, y el pellet que se obtuvo como resultado se resuspendió en solución amortiguadora de pH TE. Se congelaron alícuotas a -70°C hasta que fuesen necesarias. Otro día del ensayo, las membranas se descongelaron y se diluyeron con solución amortiguadora de pH TE.

Los preparados de membrana se incubaron con [^{3}H]-N-α-metilhistamina (0,5-1,0 nM) en presencia o ausencia de concentraciones crecientes de ligandos para unión competitiva al receptor H_3. Las incubaciones para la unión se llevaron a cabo en un volumen final de 0,5 ml de solución amortiguadora de pH TE a 25°C y se terminaron después de 30 minutos. Se utilizó tioperamida (30 µM) para definir la unión no específica. Todas las reacciones de unión se terminaron por filtración al vacío sobre Unifilters remojados de antemano con polietilenimina (0,3%) (Perkin Elmer Life Sciences) o filtros Whatman GF/B seguido de tres breves lavados con 2 ml de solución amortiguadora de pH TE enfriada con hielo. El radiomarcado unido se determinó por cuentas de centelleo líquido. Para todos los ensayos de de unión por competición del radioligando, se determinaron los valores IC_{50} y las pendientes por transformada de Hill de los datos y los valores de pK_i se determinaron con la ecuación de Cheng-Prusoff.

Generalmente, los compuestos representativos de la invención demostraron afinidades de unión en el anterior ensayo de entre aproximadamente 0,5 nM y aproximadamente 500 nM. Los compuestos preferidos de la invención se unieron a los receptores de histamina-3 con afinidades de unión de entre aproximadamente 0,5 nM y aproximadamente 100 nM. Los compuestos más preferidos de la invención se unieron a los receptores de histamina-3 con afinidades de unión de entre aproximadamente 0,5 nM y aproximadamente 20 nM.

Además de la utilidad de los métodos *in vitro* para caracterizar la afinidad de unión a H_3 de los compuestos, se dispone de modelos animales de enfermedad en humanos que demuestran la utilidad de los compuestos de la invención para tratar la enfermedad en humanos. Un modelo animal de la enfermedad ADHD en humanos (trastorno de déficit de atención e hiperactividad) y relacionado con trastornos de atención en humano es una prueba de evitación de la inhibición en SHR cachorros de rata (una cepa espontáneamente hipertensa de cachorros de rata). Este modelo también se ha denominado alternativamente un modelo PAR (evitación de respuesta pasiva). La metodología y utilidad de esta prueba han sido descritas en la literatura, por ejemplo en Komater, V. A., et al. Psychopharmacology (Berlín, Alemania) (2003), 167(4), 363-372; en "Two novel and selective nonimidazole H_3 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 (2003), 305(3), 897-908; en Cowart, et al. *J. Med. Chem.* 2005, *48,* 38-55; en 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 H_3 Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190; en "Effects of histamine H_3 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. Los compuestos representativos son activos en este modelo, donde los compuestos preferidos de la invención son activos en el modelo en dosis que varían dentro del rango entre aproximadamente 0,001-0,1 mg/kg de peso corporal.

Los compuestos de la invención son ligandos del receptor de histamina-3 que modula la función del receptor de histamina-3 alterando la actividad del receptor. Dichos compuestos pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o pueden ser antagonistas que bloquean la acción de los agonistas activadores del receptor.

Preparación de Sales y polimorfos

Ejemplo A

sal de HCl de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona hidratada:

Se suspendió 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (745 mg) en diclorometano (2,4 mL). La suspensión se calentó a aproximadamente 35 °C. Se preparó una mezcla de solución de HCl en metanol/agua mezclando 2,2 ml de HCl 1 M (en MeOH) con 0,6 ml de agua. La solución de HCl se agregó a la suspensión en diclorometano por goteo. A lo largo del proceso la suspensión se agitó usando un agitador magnético. El sólido se disolvió por completo cuando se agregó

aproximadamente la mitad de la solución de HCl, para dar una solución límpida. La solución se dejó enfriar a temperatura ambientes de manera natural. Se observó la cristalización durante el proceso de enfriamiento. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de cosechar los cristales.

Ejemplo B

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

Se suspendió 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (226 mg) en metanol (4,0 mL). Se agregó una solución de HCl 1 M en metanol (0,66 mL) a la suspensión por goteo. A lo largo del proceso la suspensión se agitó usando un agitador magnético. La mayor parte del sólido se disolvió dejando una suspensión clara. Luego de la sonicación, se observó la cristalización. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de cosechar los cristales.

Ejemplo C

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

Se suspendió 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (372 mg) en diclorometano (1,5 mL). La suspensión se calentó a aproximadamente 50 °C. Se agregó una solución 1 M de HCl (1,1 mL) a la suspensión en diclorometano por goteo. A lo largo del proceso la suspensión se agitó usando un agitador magnético y la temperatura se mantuvo a aproximadamente 50 °C. La mayor parte del sólido se disolvió dejando una suspensión clara cuando se agregó aproximadamente una tercera

parte de la solución de HCl. Luego de esta adición de solución de HCl, se observó la cristalización. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de cosechar los cristales.

Ejemplo D

Cristal aislado de sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona monohidratada (Forma A):

Se suspendió tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (Forma A) en 1 mL de la mezcla en solución, que se preparó mezclando 3,0 mL de diclorometano con 1,5 mL de 20% de agua (en metanol). La suspensión se agitó y se calentó en un baño de agua en agitación a aproximadamente 40 °C y se mantuvo por 1,5 hrs. Se calentó nuevamente a aproximadamente 70 °C. La suspensión luego se filtró. El baño de agua se apagó, y el sobrenadante se enfrió a temperatura ambiente de manera natural en el baño de agua. Se obtuvieron cristales aislados.

Ejemplo E

Cristal aislado sal L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona monohidratada (Forma B):

Se suspendió tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (Forma A) en 1 mL de mezcla en solución, que se preparó mezclando 5,0 mL de diclorometano con 5,0 mL de 20% de agua (en metanol). La suspensión se agitó y se calentó a aproximadamente 48 °C para dar una solución límpida. La solución luego se filtró y el sobrenadante se enfrió a temperatura ambientes de manera natural

durante la noche. Los sólidos precipitados durante la noche se disolvieron nuevamente el día siguiente calentando la suspensión a aproximadamente 90 °C. La solución se enfrió lentamente bajando progresivamente la temperatura del baño de agua a temperatura ambiente. Se obtuvieron cristales aislados.

Ejemplo F

Cristalización de la Forma B de la sal L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

Se disolvió 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (base libre, 1,74 g) en 25 mLs de dimetilacetamida calentando a 75 °C en un reactor enchaquetado de 50 mL equipado con motor de agitación superior. Se preparó una solución de ácido L-tartárico en agua disolviendo 850 mg de ácido L-tartárico en 15 mL de agua desionizada mezclando a 25 +/- 5 % °C. La solución de ácido L-tartárico se agregó lentamente a la solución de base libre caliente, manteniendo la temperatura de la solución de base libre a 75 °C. Una vez que se agregó toda la solución de ácido L-tartárico, el reactor se enfrió a 20 °C a 12 °C/hora. Una vez que el reactor alcanzó los 20 °C, se recolectó una muestra del reactor para PXRD. El reactor se agitó durante otras 72 horas. La lechada se descargó en un embudo de filtración de vidrio esmerilado fritado mediano. El reactor se enjuagó con 20 mL de agua desionizada y el enjuague se usó para lavar la torta. Los sólidos se secaron con aire en el filtro por 3 horas. El análisis PXRD en los sólidos recolectados después de los 20 °C y antes y después de la demora de 72 horas indicó que los sólidos eran de la forma cristalina B de la sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

Ejemplo G

Cristalización de la Forma B de Sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

Se agregó 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (base libre, 3,12 gramos), 1,5 gramos de Ácido L-tartárico y 15 mL cada uno de etanol absoluto y agua a un reactor enchaquetado de 50 mL y se calentó a 76 °C mientras se agitaba a 250 rpm para lograr una solución límpida. Una vez que todos los sólidos se habían disuelto, el reactor se enfrió a 60 °C a 5 °C/hora y luego se mantuvo a 60 °C durante 3 horas. Después de la demora de 3 horas, el reactor se enfrió a 20 °C a 10 °C/hora. El reactor se agitó de manera continua a 20 °C durante 24 horas. La lechada se descargó sobre un embudo de filtración de vidrio esmerilado fritado mediano. Los sólidos se lavaron con 15 mLs de agua desionizada y luego se secaron con aire 30 minutos. El análisis PXRD de los sólidos indicó que los sólidos eran de la forma cristalina B de la sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

Ejemplo H

Cristalización de la Forma A de sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona

Se disolvió 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (base libre, 1,74 g) en 25 mLs de dimetilacetamida calentando a 75 °C en un reactor enchaquetado de 50 mL equipado con motor de agitación superior. Se preparó una solución de ácido L-tartárico en agua disolviendo 549 mg de ácido L-tartárico en 15 mL de agua

desionizada mezclando a 25 +/- 5 % °C. La solución de ácido L-tartárico se agregó lentamente a la solución de base libre, manteniendo la temperatura de la solución de base libre a 75 °C. La temperatura de la solución se mantuvo a 75 °C durante 20 minutos. El reactor se enfrió a 47 °C. El reactor se mantuvo a 47 °C durante 30 minutos y luego se siguió enfriando a 20 °C. Una vez que el reactor alcanzó los 20 °C, se recolectó una muestra del reactor para PXRD. El reactor se agitó durante otras 24 horas. La lechada se descargó sobre un embudo de filtración de vidrio esmerilado fritado mediano. La torta se lavó con 18 mL de una mezcla 50/50 v/v de agua desionizada y metanol. Los sólidos se secaron con aire en el filtro por 3 horas. El análisis PXRD de los sólidos que se recogieron después de los 20 °C y antes y después de la demora de 72 horas y indicó que los sólidos eran de la forma cristalina A de la sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

Ejemplo I

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

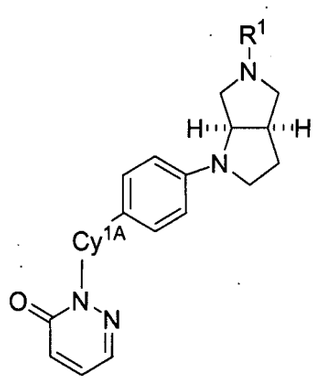
Se disolvió 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-Metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona (base libre, 37,4 mg) en 300 microlitros de diclorometano agitando a 25 °C con un agitador magnético en un vial de 4 mL. Se preparó una solución de ácido L-tartárico en metanol disolviendo 18,2 mg de ácido L-tartárico en 200 microlitros de metanol mezclando a 25 +/- 5 % °C. La solución de ácido L-tartárico se agregó lentamente a la solución de base libre, mientras se agitaba. El reactor se agitó durante 3 horas. La lechada se descargó sobre un embudo de filtración de vidrio esmerilado fritado mediano.

Los sólidos se secaron con aire en el filtro por 30 minutos. El análisis PXRD de los sólidos indicó que los sólidos eran de la forma cristalina anhidra de la sal de L-tartrato de 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il]-1,1'-bifenil-4-il}piridazin-3(2H)-ona.

Se debe entender que la descripción detallada precedente y los ejemplos que la acompañan son meramente ilustrativos y no deben tomarse como limitaciones al rango de la invención, el cual se define solamente en las reivindicaciones añadidas y sus equivalentes. Serán evidentes para aquellos entrenados en el arte diversos cambios y modificaciones a las realizaciones presentadas. Dichos cambios y modificaciones, incluyendo pero sin limitaciones aquellos relacionados con las estructuras químicas, sustituyentes, derivados, intermediarios, síntesis, formulaciones, o métodos, o cualquier combinación de dichos cambios y modificaciones del uso de la invención, se pueden realizar sin apartarse del espíritu y el espectro de los mismos.

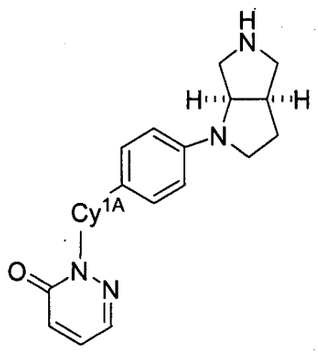
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

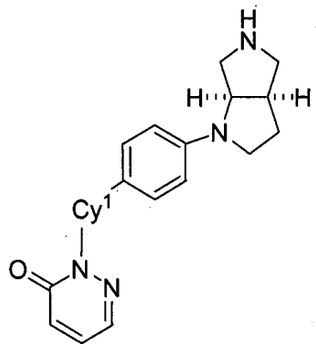
donde R^1 es un grupo alquilo y Cy^{1A} es arilo o heteroarilo, que comprende el paso de tratar un compuesto de fórmula (III):



(III),

con condiciones de alquilación para dar un compuesto de fórmula (IV).

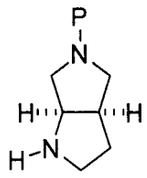
2. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (III):



(III)

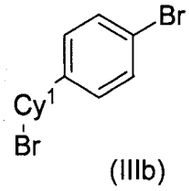
en el cual Cy^1 es arilo, es obtenido mediante un método que comprende los pasos de:

a) calentar un compuesto de fórmula (IIIa),



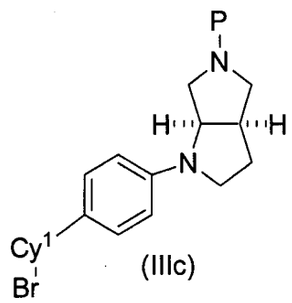
(IIIa)

donde P es un grupo protector de nitrógeno; y un compuesto de fórmula (IIIb),



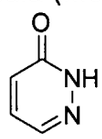
(IIIb)

donde Cy^1 es arilo, con una base carbonato, una fuente de paladio, y Xantfos en un solvente, para dar un compuesto de fórmula (IIIc),



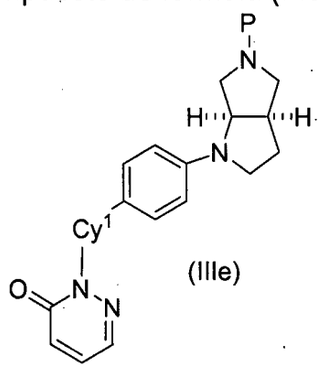
(IIIc)

b) calentar un compuesto de fórmula (IIIc), un compuesto de fórmula (IIId),



(IIId)

una base carbonato y una fuente de cobre en un solvente polar de alto punto de ebullición para dar un compuesto de fórmula (IIIe),



(IIIe)

c) eliminar el grupo protector de nitrógeno para dar compuestos con la fórmula (III).

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde:

Cy^1 es fenilo; y

el grupo protector de nitrógeno es etoxicarbonilo.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la mezcla del compuesto de fórmula (IIIa) y el compuesto de fórmula (IIIb) se trata con carbonato de cesio, una fuente de paladio, y Xantfos en un solvente.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde la fuente de paladio es acetato de paladio o cloruro de paladio.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde la fuente de paladio es cloruro de paladio.

7. El proceso de acuerdo con reivindicación 2, donde el solvente es tolueno.

8. El proceso de acuerdo con reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula (IIIc) y el compuesto de fórmula (IIId) se calientan con carbonato de potasio, yoduro de cobre (I), y 8-hidroxiquinolina en un solvente polar de alto punto de ebullición.

9. El proceso de acuerdo con reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula (IIIc) y el compuesto de fórmula (IIId) se calientan con carbonato de potasio y polvo de cobre en un solvente polar de alto punto de ebullición.

10. El proceso de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 8, donde el solvente polar de alto punto de ebullición se selecciona entre N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, piridina, y 4-metilpiridina.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el solvente polar de alto punto de ebullición es N,N-dimetilformamida.

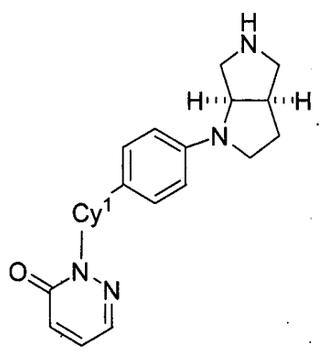
12. El proceso de acuerdo con reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula (IIIe) se trata con bromuro de hidrógeno anhidro o cloruro de hidrógeno en ácido acético.

13. El proceso de acuerdo con reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula (IIIe) se trata con una base.

14. El proceso de acuerdo con reivindicación 1, donde la condición de alquilación comprende tratar una mezcla de un compuesto de fórmula (III) y formaldehído, acetaldehído, o cicloalquil cetonas, con triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de sodio.

15. El proceso de acuerdo con reivindicación 1, donde las condiciones de alquilación comprenden tratar una mezcla de un compuesto de fórmula (III) y formaldehído con triacetoxiborohidruro de sodio.

16. Un compuesto de fórmula (III):



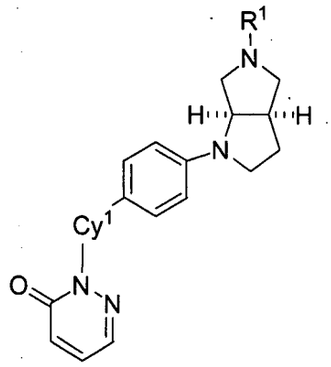
(III)

donde Cy^1 es arilo, o una sal de los mismos.

17. Un compuesto que es la sal dibenzoil-D-tartrato de etil (3aR,6aR)-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato.

18. Un proceso para preparar la sal dibenzoil-D-tartrato de etil (3aR,6aR)-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato que comprende el paso de hacer reaccionar hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-carboxilato de etilo con ácido D-dibenzoiltartárico monohidrato.

19. El proceso para preparar un compuesto de fórmula (IV):



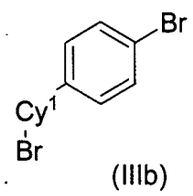
(IV)

donde R^1 es un grupo alquilo, que comprende los pasos de:

a) proveer una sal dibenzoil-D-tartrato de etil (3aR,6aR)-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato;

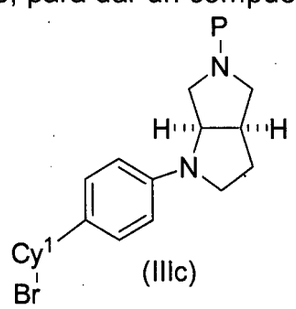
b) tratar la sal dibenzoil-D-tartrato de etil (3aR,6aR)-hexahidropirrolo[2,3-c]pirrol-5(1H)-carboxilato con una base;

c) calentar un compuesto de fórmula (IIIa), donde P es un grupo protector de nitrógeno; y un compuesto de fórmula (IIIb):



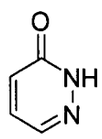
(IIIb)

donde Cy^1 es arilo, con una base carbonato, una fuente de paladio, y Xantfos en un solvente, para dar un compuesto de fórmula (IIIc):



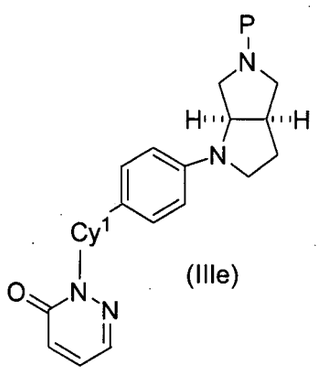
(IIIc)

d) calentar un compuesto de fórmula (IIIc), un compuesto de fórmula (IIId):



(IIId)

una base carbonato y una fuente de cobre en un solvente polar de alto punto de ebullición para dar un compuesto de fórmula (IIIe):



(IIIe)

e) eliminar el grupo protector de nitrógeno para dar compuestos con la fórmula (III) y alquilar para dar compuestos con la fórmula (IV).

FIGURA1

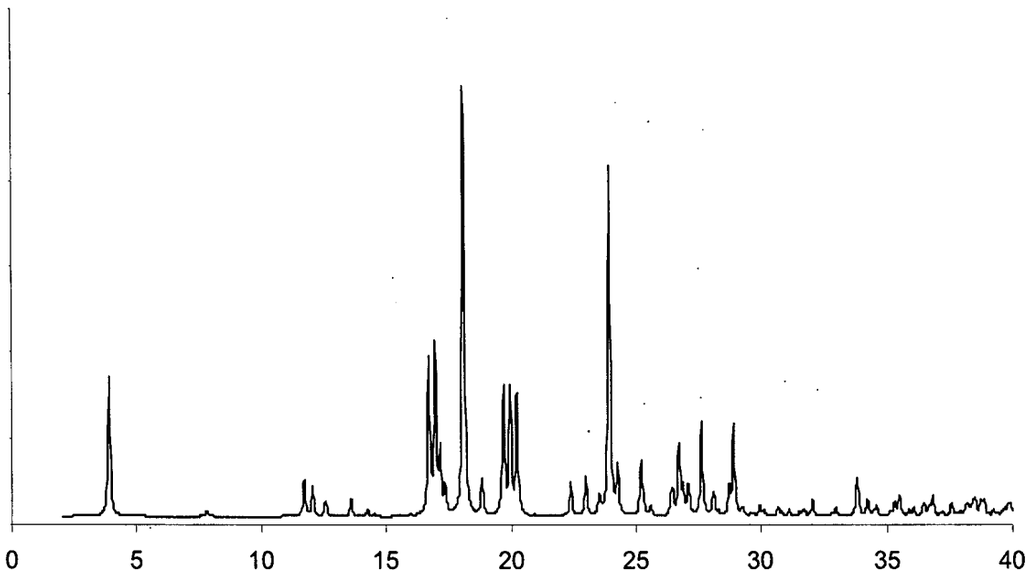


FIGURA 2

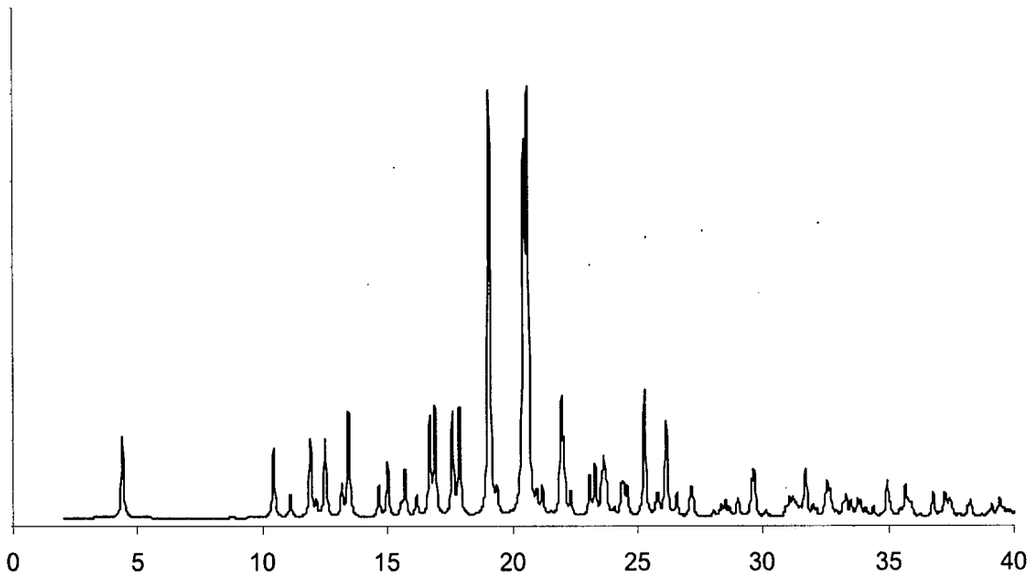


FIGURA 3

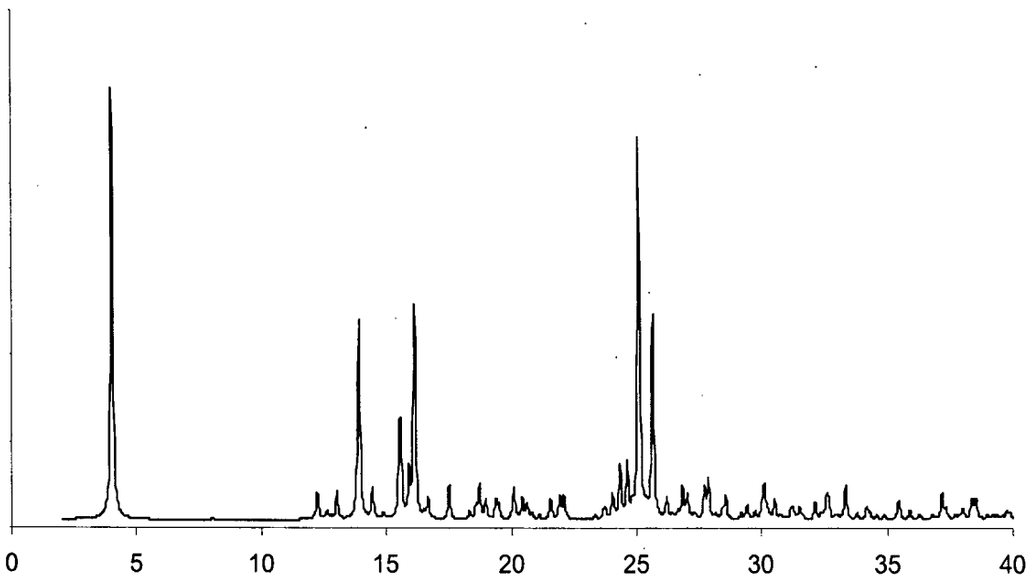


FIGURA 4

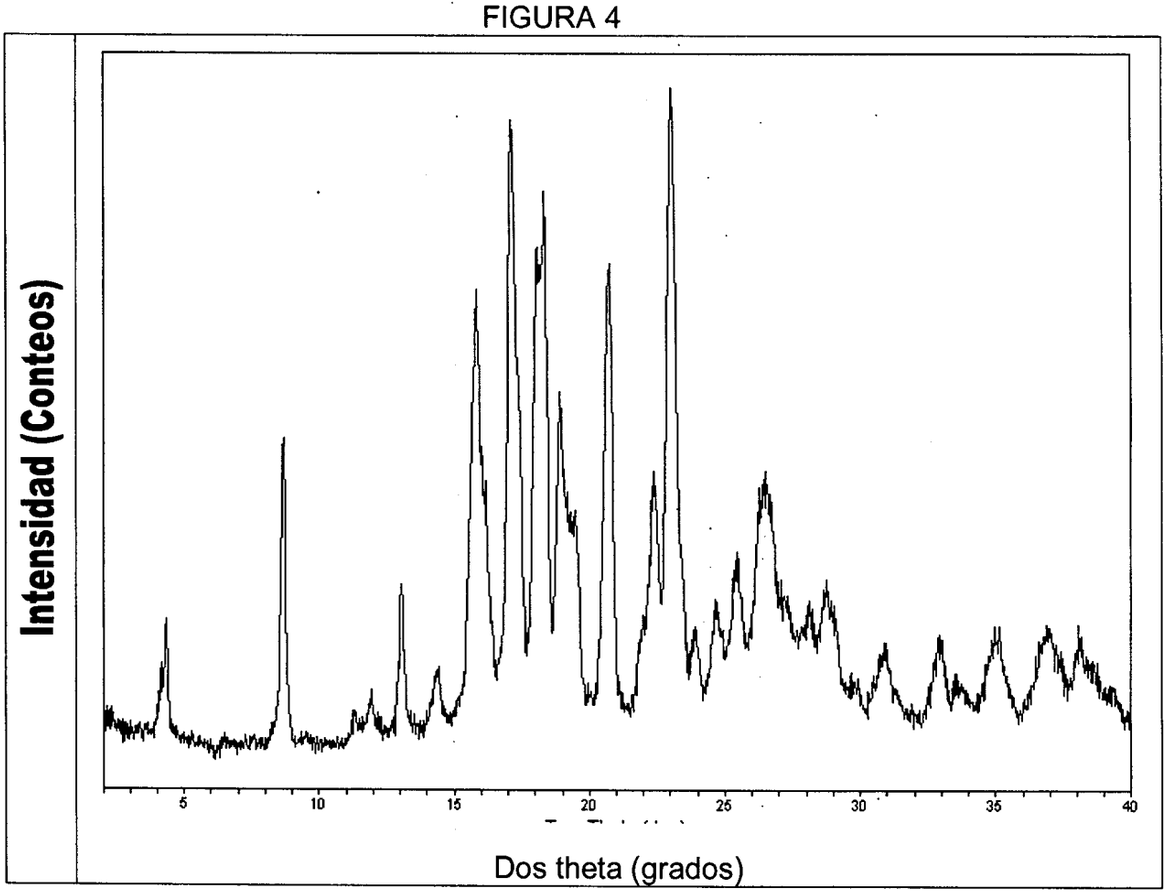
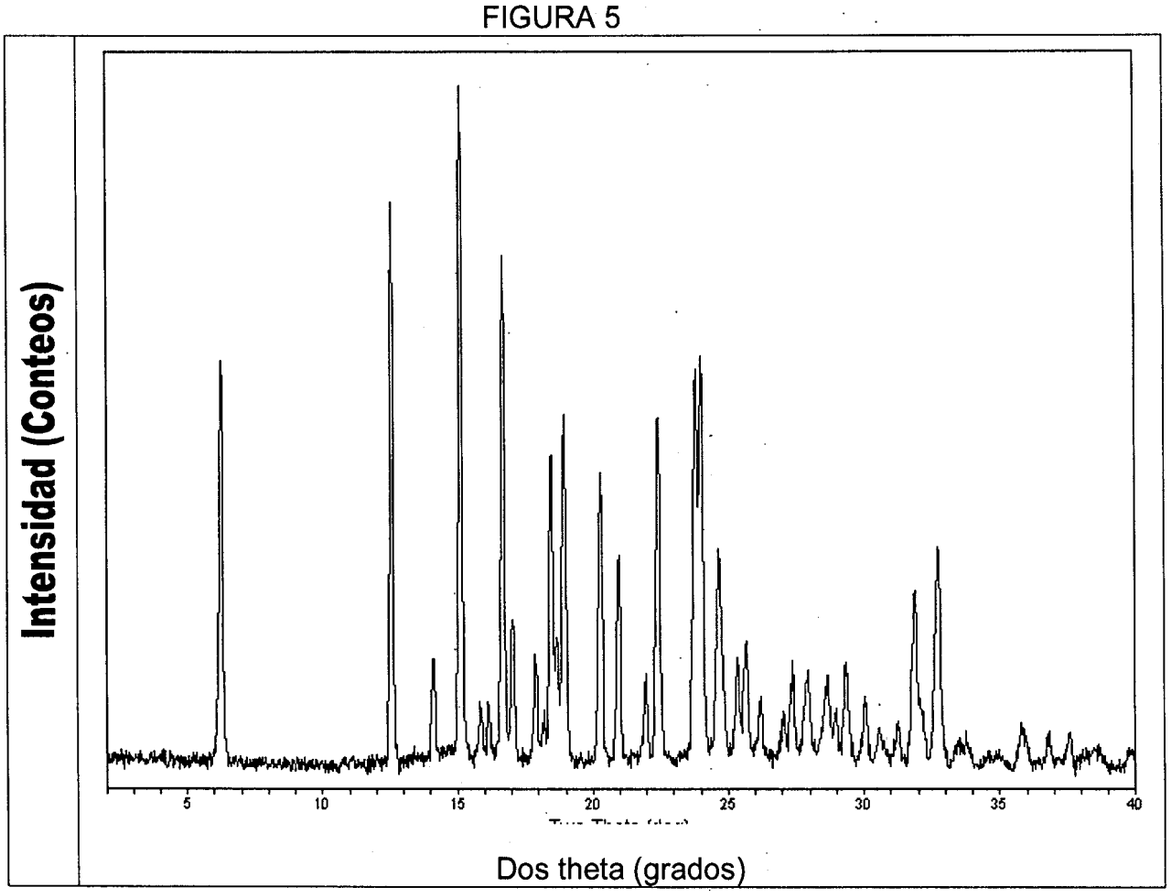


FIGURA 5



242

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-014

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Josie C. Garcia
Comisión # 1654453
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 24de abril de 2010

220
243

Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Josie C. Garcia
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Josie C. Garcia, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 9 de diciembre de 2008
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 618715
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
    Secretario de Estado
    Por: (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

2001 FEB 20 A 11:10

864419

AUITA ESCOBAR

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGAL

10358377

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua 10/30/08
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.
Not for use within the United States of America.
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by JOSIE C. GARCIA*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of JOSIE C. GARCIA, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 9th day of December 2008*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 618715*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

Debra Bowen
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-07)

OSP 07 104060

2/24
2/44
247

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí, _____

Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 30th day of October, 2008, personally appeared before me, JOSIE C. GARCIA

a Notary Public,

Josie C. Garcia

JOSIE C. GARCIA
COMM. # 1654453
NOTARY PUBLIC - CALIFORNIA
SAN M[illegible] COUNTY
My Commiss[illegible] April 24, 2010

GMN1 GMN1

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

225
245
243

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-015
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

226
246
249

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21765
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ANITA ESCOBAR

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NUMERO LEGALIZACION
10365837

ASSIGNMENT

The undersign, 10-17-2008

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

   Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21765

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí, _____

Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 17 day of October, 2008, personally appeared before me, Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-016

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

232
225

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21766
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2008 ENE 20 A 11:11

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

864421
ANITA ESCOBAR

JEFE DE LA OFICINA
ASESORA JURIDICA
ASOCIACIONES SINDICALES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
1036 58377

ASSIGNMENT

233
256

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen 10/17/08
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América

domiciliada en

100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

235
25

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

   Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21766

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

236

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí, _____

Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 17th day of October, 2008, personally appeared before me, Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

237
260

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-017
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

238
259
261

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21767
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2001 ENE 20 A 11: 12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CONSULADO
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

864422
ANITA ESCOBAR

[illegible]
CONSULADO DE COLOMBIA
ASUNCION-PARAGUAY

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 10365837

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A Lawrence A Black 10/20/08
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

ereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

240
263

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

241
26
2 6

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21767

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

3/42

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí, _____

Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 20th day of October, 2008, personally appeared before me, Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

243

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-018

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

244

267

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21768
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2009 ENE 20 A 11:12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

LA PERSONA ES
RESPONSABLE
DEL TEXTO

864423
ANTA ESCOBAR

EL CONTENIDO DE LA
PRESENTE AUTENTICACION
NO INCLUYE EL
CONTENIDO DE LAS
ACTUACIONES LEGALIZADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 10365877

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J. 17 Oct., 2008
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

246

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

   Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21768

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

247

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí,

_____

Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 17th day of October, 2008, personally appeared before me,

Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-019

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

249
269
272

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21769
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2001 ENE 20 A 11: 12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

LA SE ARMAS
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

8b4424
ANITA ESCOBAR

FIRMA DE LA PERSONA
AUTENTICADA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 10358377

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

10 Nov 2008

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

   Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21769

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí,

_____

Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 10Th day of November, 2008, personally appeared before me,

Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-020

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

275
278

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21770
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2001 ENE 20 A 11: 13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

AVISO AGRUPE
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

864425
ANITA ESCOBAR

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 10365837

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

13 NOV. 2008

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

~~248~~
281

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

   Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21770

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

299
782

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí, _____

Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 13th day of November, 2008, personally appeared before me, Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

200
78]

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-021

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21771
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO D[illegible]
RELACIONES EXTERIORES

2001 ENE 20 A 11:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

ESTE ESPACIO
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

864426

ANITA ESCOBAR

[illegible] EN EL
[illegible]
[illegible]
FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 103658397

2602

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun Xiaochun Lou 10/17/2008
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

263

736

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

264
~~284~~
284

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21771

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

265
205
258

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí, _____

Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 17th day of October, 2008, personally appeared before me, Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

266
265
297

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-022

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

267

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21772
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2004 ENE 20 A 11:13

VERIFICACION DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

864427

ANULADO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 10358377

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F. 10-16-08
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21772

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

271
294
294

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí,

_____

Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 16th day of October, 2008, personally appeared before me,

Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

291
291
291

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-023

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

273
796

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois 6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21773
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2001 ENE 30 A 11:14
mre

864428

ANITA ESCOBAR

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 10365827

274
~~206~~
297

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M. David M Barnes 10/23/08
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21773

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

2007

5.00

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí, _____

Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 23rd day of October, 2008, personally appeared before me, Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-024

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

RECIBO LEGALIZACION

No. 912011285730 8 1/7

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
DIC 20 P 12:08

299
250

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21774
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R. 10-23-08
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21774

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

283
303
500

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí, _____

Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 23rd day of October, 2008, personally appeared before me, Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

284.
304
303

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-025

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

285
307
3

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 ENE 20 P 12:11
LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.
962507
Anita Escobar
COPIA FIEL DEL ORIGINAL QUE REPOSA EN EL DOCUMENTO PRESENTADO
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 912012874308
2/7
RESPONSABILIDAD DEL TITULO

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21775
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21775

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

289
309
312

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí, _____

Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 17th day of October, 2008, personally appeared before me, Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

290
310

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-026

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

291
314

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 ENE 20 P 12:11
OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 962508

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois 6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21776
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

292
312

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J. 10/16/2008
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

293

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América

domiciliada en

100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

294
314
7

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21776

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

295
315

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí,

_____

Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 16th day of October, 2008, personally appeared before me, Karen R. Smith,

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-027

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

297
317

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 ENE 20 P 12: 11
962509
NO REQUIERE RESOLUCIÓN DE LEGALIDAD DEL TRADUCTOR
OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRIPCIÓN
FUNCIONARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 9120728

Estado de Illinois

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21777
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G. 11-18-08

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

299
349
322

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

300
720
323

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

   This public document

2. has been signed by KAREN R. SMITH

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

   Certified

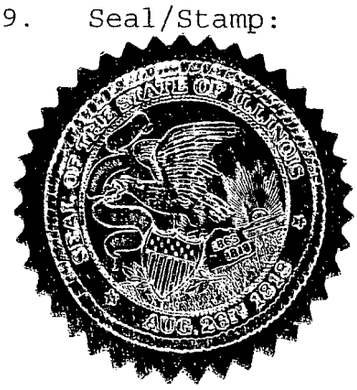
5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21777

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

304
321
324

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí, _____

Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 18th day of November, 2008, personally appeared before me, Karen R. Smith

a Notary Public,

"OFFICIAL SEAL"
Karen R. Smith
Notary Public, State of Illinois
My Commission Expires February 28, 2009

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

302

325

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-16-028

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

"SELLO OFICIAL"
Karen R. Smith
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 28 de febrero de 2009

303
323
326

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 ENE 20 P 12:12
96251
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 9601128743088

Estado de Illinois
Secretario de Estado
Springfield, Illinois
APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Karen R. Smith
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois 6. el día 26 de noviembre de 2008
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C08MH21778
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

304
324

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence Laura Kolaczkowski 10 16
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

305

229

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América
domiciliada en
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

306

326
329

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by MARILYN IRIZARRY

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois

6. NOVEMBER 26, 2008

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C08MH21778

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

307
327
350

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí, _____

Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 16 day of October 2008, personally appeared before me, Marilyn Irizarry

a Notary Public,

OFFICIAL SEAL
MARILYN IRIZARRY
NOTARY PUBLIC, STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES 4-4-2012

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

308
328
537

TRADUCCION OFICIAL No. 2009-01-21-039

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2009 ENE 21 P 12:19

Estado de California

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Cassie L Brethauer
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla de Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el día 12 de enero de 2009
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C09JW10340
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    JESSE WHITE
    SECRETARIO DE ESTADO
    ESTADO DE ILLINOIS

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECIBO LEGALIZACION
No. 912112049576

TRADUCTORA OFICIAL
ES. 2177/89 MINJUSTICIA

ITA E. COBAR DE TAMAYO

309
329
332

ESTADO DE ILLINOIS)
) ss.
CONDADO DE LAKE)

Yo, Natalie Chavez, por el presente certifico que he comparado el documento original con copia anexa del mismo; y que la copia adjunta es en todo aspecto una copia fiel y correcta de dicho documento original.

Fechado en Abbott Park, IL este día 5 de enero de 2009.

(firma: ilegible)
Natalie Chavez

(firma: ilegible)
Cassie L. Brethauer 1/5/09
Notario Público

Sello Oficial
Cassie L Brethauer
Notario Público - Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 25 de enero de 2012

Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO[3,4B] PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3", documento escrito en inglés y en español.

310
336
333

Certificado Notarial, documento escrito en inglés y en español.

Kathleen Philpot
Notario Público
Commonwealth de Massachusetts
Mi Comisión Expira el 18 de diciembre de 2009

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 21 de enero de 2009, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

311
334
534

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by CASSIE L BRETHAUER

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois

6. JANUARY 12, 2009

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. C09JW10340

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. May 2008 — 50M — I 168.2

STATE OF ILLINOIS)
)ss.
COUNTY OF LAKE)

I, Natalie Chavez, hereby certify that I have compared the original document with the annexed copy thereof; and that the annexed copy is in all respects a true and accurate copy of the said original document.

Dated at Abbott Park, IL this 5th day of January, 2009.

Natalie Chavez

Cassie L. Brethauer 1/5/09
Cassie L. Brethauer
Notary Public

OFFICIAL SEAL
CASSIE L BRETHAUER
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES JANUARY 25, 2012

ASSIGNMENT

The undersign,

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

domiciled in

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Illinois 60073, United States of America
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Illinois 60044, United States of America
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Illinois 60048, United States of America
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Illinois 60015, United States of America
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Illinois 60048, United States of America
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Illinois 60030, United States of America
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Illinois 60046, United States of America
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Illinois 60031, United States of America
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Illinois 60083, United States of America
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Illinois 60069, United States of America
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Illinois 60060, United States of America
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Illinois 60201, United States of America

hereby state under oath to be sole and true inventor of

OCTAHYDRO-PYRROLO[3,4-B] PYRROLE DERIVATIVES AND THEIR USE AS HISTAMINE-3 RECEPTOR LIGANDS

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

ABBOTT LABORATORIES

A corporation organized and existing under the laws of Illinois, United States of America
domiciled at
100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064, United States of America

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

344

334

532

TRASPASO

Los abajo firmados

1. COWART, Marlon D.
2. ZHAO, Chen
3. SUN, Minghua
4. BLACK, Lawrence A.
5. ZHENG, Guo Zhu
6. GREGG, Robert J.
7. ZHANG, Geoff G.Z.
8. SHEIKH, Ahmad Y.
9. LOU, Xiaochun
10. HENRY, Rodger F.
11. BARNES, David M.
12. KOLACZKOWSKI, Lawrence
13. HAIGHT, Anthony R.
14. CHANG, Sou-Jen
15. WITTENBERGER, Steven J.
16. FICKES, Michael G.

Domiciliado en

1. 43 Dahlia Lane, Round Lake, Estado de Illinois 60073, Estados Unidos de América
2. 1417 Castleton Road, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
3. 1733 Cedar Glenn Drive, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
4. 1173 Tamarack Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
5. 39607 N. Birch Avenue, Lake Bluff, Estado de Illinois 60044, Estados Unidos de América
6. 631 Meadow Lane, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
7. 1014 Dawes Street, Libertyville, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
8. 700 Pine Street, Deerfield, Deerfield, Estado de Illinois 60015, Estados Unidos de América
9. 8094 RFD Breckenridge Drive, Long Grove, Estado de Illinois 60048, Estados Unidos de América
10. 33067 Tomahawk Court, Wildwood, Estado de Illinois 60030, Estados Unidos de América
11. 617 N. Lakewood Avenue, Lake Villa, Estado de Illinois 60046, Estados Unidos de América
12. 5822 Constitution Avenue, Gurnee, Estado de Illinois 60031, Estados Unidos de América
13. 40381 Reed Court, Wadsworth, Estado de Illinois 60083, Estados Unidos de América
14. 16139 Port Clinton Road, Pairie View, Estado de Illinois 60069, Estados Unidos de América
15. 45 S. Pershing Avenue, Mundelein, Estado de Illinois 60060, Estados Unidos de América
16. 2311 Ridgeway Avenue, Evanston, Estado de Illinois 60201, Estados Unidos de América

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

DERIVADOS DE OCTAHIDRO-PIRROLO [3,4-B]PIRROL Y SU USO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA-3

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

ABBOTT LABORATORIES

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América

domiciliada en

100 Abbott Park Road, Abbott Park, Estado de Illinois 60064, Estados Unidos de América

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

3/5
335
335

CERTIFICADO NOTARIAL

A los ___ días del mes de _____ de 2008, compareció personalmente ante mí,

_____

Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 24 day of OCTOBER, 2008, personally appeared before me,

~~Kathleen Philpot~~ GUO ZHU ZHENG

a Notary Public,

a quien doy fé de conocer y me consta que la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

to me known and known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

KATHLEEN PHILPOT
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires
December 18, 2009

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-09-25-618
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

TRASPASO

Este Traspaso de Patente ("Traspaso") se hace y celebra este día 1 de agosto de 2012 por y entre Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Illinois, con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois, 60064 Estados Unidos de América ("Abbott") y AbbVie Inc., una sociedad constituida y existente bajo las leyes de Delaware, con domicilio en 1 North Waukega Road, North Chicago, Illinois, 60064 ("AbbVie").

POR CUANTO, Abbott ha acordado traspasar y transferir a AbbVie y AbbVie ha acordado adquirir y aceptar de Abbott las solicitudes de patente y patentes indicadas en el Anexo de Patentes de Abbott A ("las Patentes de Abbott") adjunto al presente.

AHORA, POR LO TANTO, en contraprestación de las premisas, convenios mutuos y disposiciones contenidas en el presente, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, y con la intención de que por el presente sea jurídicamente vinculante, las partes del presente acuerdan suscribir este Traspaso, así:

1.0 Traspaso. Abbott ha traspasado y/o por el presente traspasa, transfiere y cede a AbbVie, todo el derecho, título e interés de Abbott (i) en y de las invenciones reivindicadas en las Patentes de Abbott, incluyendo todas las patentes que se otorguen de dichas solicitudes sobre dichas Patentes de Abbott o cualquier continuación, continuación en parte, división, renovación, sustituto, reexamen o reemisión de la misma, incluyendo cualquier patente obtenida con base en una reivindicación de prioridad de cualquier patente o solicitud de patente sobre dichas Patentes de Abbott y (ii) en y de todos los derechos para demandar por y recaudar daños que resulten de infracciones pasadas, presentes y futuras de dichas patentes y solicitudes de patente en (i).

2.0 Disfrute. Las patentes y solicitudes de patente sujetas al Párrafo I serán tenidas y disfrutadas por AbbVie, para el uso y beneficio de AbbVie, y para los representantes legales y cesionarios de AbbVie, hasta el final del término o términos para el cual la misma se otorgue, tan completa y

enteramente como la misma hubiese sido tenida por Abbott si este traspaso y transferencia no se hubiese hecho.

3.0 Asistencia. Las partes de este Traspaso harán esfuerzos comercialmente razonables para tomar, o hacer que se tomen, todas las acciones, y para hacer, u ocasionar que se hagan, todas las cosas, necesarias o aconsejables para consumar las transacciones contempladas por este Traspaso. Sin limitación de lo anterior, Abbott y AbbVie cooperarán una con la otra sin consideración adicional para suscribir y entregar, o harán esfuerzos comercialmente razonables para ocasionar que se suscriban y entreguen, todos los documentos según sean razonablemente necesarios para asegurar el traspaso en AbbVie de todos los derechos traspasados a AbbVie por este Traspaso, incluyendo sin limitación todos los documentos requeridos para registrar este Traspaso ante las oficinas de patentes locales.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, cada una de las partes ha suscrito este Traspaso de Patente, o ha ocasionado que este Traspaso de Patente sea suscrito en su nombre por un representante debidamente autorizado, todo en la fecha escrita anteriormente.

Abbott Laboratories
Por: (firma: ilegible)
Nombre: Thomas Freyman
Cargo: Vicepresidente Ejecutivo, Gerente Financiero

Estado de Illinois
Condado de Lake

Firmado y certificado ante mí el día 1 de agosto de 2012 por Amy B. Klein

Sello Oficial Amy B. Klein Notario Público – Estado de Illinois Mi Nombramiento Expira: 01/15/13

Firma: (ilegible)

340
340
341

AbbVie Inc.
Por: (firma: ilegible)
Nombre: William Chase
Cargo: Funcionario Autorizado de AbbVie Inc.

Estado de Illinois
Condado de Lake

Firmado y certificado ante mí el día 27 de julio de 2012 por William Chase

Sello Oficial (ilegible) Notario Público – Estado de Illinois Mi Nombramiento Expira: 05/06/13

Firma: (ilegible)

Testigo
Nombre: Dina Shniderman
Firma: (ilegible)

Nombre: Patricia Liebert
Firma: (ilegible)

ANEXO DE PATENTES DE ABBOTT A

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 25 de septiembre de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
2177/89 MINJUSTICIA
ESCOBAR DE TAMAYO

319
329
342

ASSIGNMENT

This Patent Assignment ("**Assignment**") is made and entered into as of 1 August 2012 by and between Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of Illinois, having a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 USA ("**Abbott**") and AbbVie Inc., a corporation organized and existing under the laws of Delaware, having a place of business at 1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064 USA ("**AbbVie**").

WHEREAS, Abbott has agreed to assign and transfer to AbbVie and AbbVie has agreed to acquire and accept from Abbott the patent applications and patents set forth on Abbott Patent Schedule A (the "**Abbott Patents**") attached hereto.

NOW, THEREFORE, in consideration of the premises, mutual covenants and provisions herein contained, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, and intending to be legally bound hereby, the parties hereto agree to execute this Assignment, as follows:

1.0 Assignment. Abbott has assigned and/or by these presents does hereby assign, transfer and convey unto AbbVie, Abbott's whole and entire right, title and interest (i) in and to the inventions claimed in the Abbott Patents, including all patents granting from said applications on said Abbott Patents or any continuation, continuation-in-part, division, renewal, substitute, reexamination or reissue thereof, including any patents obtained based upon a claim of priority to any patent or patent application on said Abbott Patents and (ii) in and to all rights to sue for and collect damages resulting from past, present and future infringement of said patents and patent applications in (i).

2.0 Enjoyment. The patents and patent applications subject to Paragraph 1 shall be held and enjoyed by AbbVie, for AbbVie's use and benefit, and for AbbVie's legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which same may be granted, as fully and entirely as the same would have been held by Abbott had this assignment and transfer not been made.

3.0 Assistance. The parties to this Assignment shall use commercially reasonable efforts to take, or cause to be taken, all actions, and to do, or cause to be done, all things, necessary or advisable to consummate the transactions contemplated by this Assignment. Without limiting the foregoing, each of Abbott and AbbVie shall cooperate with the other without any further consideration to execute and deliver, or use commercially reasonable efforts to cause to be executed and delivered, all documents as may reasonably be necessary to secure the vesting in AbbVie of all rights assigned to AbbVie by this Assignment, including without limitation any documents required to record this Assignment with local patent offices.

(Signature page follows)

320
343

IN WITNESS WHEREOF, each of the parties hereto has executed this Patent Assignment, or has caused this Patent Assignment to be executed on its behalf by a representative duly authorized, all as of the date first above set forth.

Abbott Laboratories

By: Thomas C Freyman

Name: Thomas Freyman
Title: Executive Vice President, Finance and Chief Financial Officer

State of Illinois
County of Lake
Signed and attested before me on August 1, 2012 by Amy B. Klein

Signature: Amy B. Klein

OFFICIAL SEAL
AMY B KLEIN
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:01/15/13

AbbVie Inc.

By:

Name: William Chase
Title: Authorized Officer of AbbVie Inc.

State of Illinois
County of Lake
Signed and attested before me on July 27, 2012 by William Chase

Signature: Nandra R. Williams

OFFICIAL SEAL
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:05/06/15

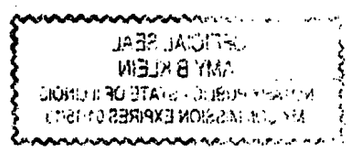
Witness

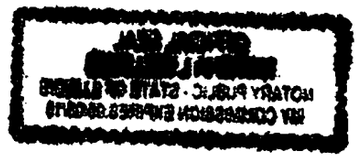
Name: DINA SHNIDERMAN

Signature:

Name: PATRICIA LIEBERT

Signature: Patricia Liebert


OFFICIAL SEAL
AMY B KLEIN



IN WITNESS WHEREOF, each of the parties hereto has executed this Patent Assignment, or has caused this Patent Assignment to be executed on its behalf by a representative duly authorized, all as of the date first above set forth.

Abbott Laboratories

By: Thomas C Freyman

Name: Thomas Freyman

Title: Executive Vice President, Finance and Chief Financial Officer

State of Illinois

County of Lake

Signed and attested before me on August 1, 2012 by Amy B. Klein

Signature: Amy B. Klein

OFFICIAL SEAL
AMY B KLEIN
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:01/15/13

AbbVie Inc.

By: _____

Name: William Chase

Title: Authorized Officer of AbbVie Inc.

State of Illinois

County of Lake

Signed and attested before me on July 27, 2012 by ~~HAP~~ William Chase

Signature: Marsha L. Williams

MARSHA L WILLIAMS
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES

Witness

Name: DINA SHNDERMAN

Signature: _____

Name: PATRICIA Liebert

Signature: Patricia Liebert

OFFICIAL SEAL
AMY B KLEIN
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES 01/15/13

[redacted]
NOTARY PUBLIC - STATE OF [redacted]
MY COMMISSION [redacted]

322
342
345

COLOMBIA

Case Ref Number	App. No.	App. Date	Pub. No.	Pub. Date	Patent No.	Grant Date
10046COO1	11038996	6/10/10		5/15/12		
10114COO1	12079008	10/15/10				
10115COO1	12047117	9/1/10				
10227COO1	12081792	10/28/10				
10289COO1	12031220	8/27/10				
5844COD2	96-065.280B	8/10/05			28	10/28/05
5844COO1	96-065.280	12/12/96		1/31/03	28	10/28/05
6038COO1	98-003.122	1/23/98			28	11/22/02
6285COO1	99-004.373	1/27/99			28	9/30/04
6356COD1	99-031.377A	5/21/99			29	12/20/06
6499COO1	00-040.645	5/31/00		5/30/02		
6696COO1	02-095.762	4/24/01		9/30/03	126	8/18/09
7113COD1	06-019.306A	8/23/04				
7113COO1	06-019.306	8/23/04				
7113COO2	07-089.792	2/21/06		5/30/08		
7825COO1	07-135.361	6/29/06				
7920COO2	12111691	12/1/12				
8000COO1	08-035.123	9/19/06		5/29/09	WILL FOLLOW	5/15/12
8120COO1	08-088.410	2/16/07		1/29/10		
8126COO1	08-055.471	11/30/06		12/31/09		
8176COO1	08-106.847	4/13/07		4/30/09		
8179COO1	08-107.440	4/12/07		4/30/09		
8222COO1	8124652	5/15/07		5/29/09		
8263COO1	8136157	6/22/07		2/19/10		
8263COO2	10-070735	12/5/08		6/20/11		
8370COO1	09-019665	9/7/07	09-019665	5/20/10		
8386COO1	10-150956	6/3/09				
8387COO1	10-150960	6/3/09				
8432COO1	9057911	11/6/07		10/20/10		
8554COO2	9074708	12/20/07		11/19/10		
8796COO1	9111589	4/16/08		11/19/10		
9058COO1	10030957	9/17/08		3/22/11		
9107COO1	10049261	10/10/08		5/20/11		
9116COO1	10049263	10/16/08		5/20/11		
9117COO1	10049264	10/16/08		5/20/11		
9118COO1	10049265	10/16/08		5/20/11		
9119COO1	10049268	10/16/08		5/20/11		
9120COO1	10049269	10/16/08		4/20/11		
9162COO1	10-067133	11/20/08		5/20/11		
9233COO1	12089	12/1/10				
9303COO1	11-028271	9/10/09		11/21/11		
9316COD1	Will Follow	3/6/12				
9316COO1	10117825	2/27/09		8/22/11		
9380COO1	10-134183	4/28/09	10-134183	10/20/11		
9380COO2	12079711	10/22/10				
9434COO1	10141550	5/8/09		10/20/11		
9469COO1	10-150.402	6/9/09	10-150.402	2/15/12		
9469COO2	PCT/US2010/058572	12/1/10				
9482COO1	11117486	2/16/10	11117486	4/30/12		
9603COO1	11035303	9/16/09		1/20/12		
9696COO1	11075957	12/4/09		2/29/12		
9696COO2	12111688	6/1/10				
9697COO1	11075973	12/4/09		2/15/12		
9697COO2	12096369	6/1/10				
9707COO1	11065858	11/25/09		2/15/12		
9714COO1	11075260	12/4/09		2/15/12		
9742COO1	11097206	1/14/10		3/15/12		
9757COO1	11091245	2/10/10	11091245	3/15/12		
9770COO1	11161641	4/30/10				
9771COO1	11-082793	12/17/09				
9772COO1	11-084232	12/17/09				

Abbott Patent Schedule A

Case Ref Number	App. No.	App. Date	Pub. No.	Pub. Date	Patent No.	Grant Date
9775COO1	11085495	1/29/10				
9831COO1	11109	3/5/10	11108.934	3/30/12		
9859COO1	11-167060	5/6/10				
9863COO1	11123197			5/31/12		
9924COO1	11-149288	4/29/10	11-149288	5/31/12		
9940COO1	11162226	4/30/10				
9963COO1	11178424	5/26/10				