

Q.F.



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05-101708

TITULO: DERIVADOS DE 4-(4-(HETEROCICLILALCOXI)FENIL)-1-
(HETEROCICLIL-CARBONIL) PIPERIDINA Y COMPUESTOS RELACIONADOS
COMO ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H3 PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS TALES COMO ALZHEIMER

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K31/4545 ; A61P25/28.

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford,
Middlesex UB6 0NN, Inglaterra

APODERADO: CARLOS OLARTE

BOGOTÁ, Octubre 7 de 2005

(SS)

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Adicación : 45181/98

Folios: 118

Fecha (AMD): 2005-10-06 16:54:58

Tramite : 411 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley
Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: MARK JAMES BAMFORD, DAVID KENNETH DEAN, DAVID MATTHEW
WILSON

Dirección: New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19
5AW, GB

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/003985 Fecha Abril 8, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/089373 Fecha Octubre 21, 2004

6

**Título (54) DERIVADOS DE 4-(4-(HETEROCICLILALCOXI)FENIL)-1-
(HETEROCICLIL-CARBONIL) PIPERIDINA Y COMPUESTOS RELACIONADOS
COMO ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H3 PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS TALES COMO ALZHEIMER.**

7

**Clasificación Internacional (51) A61K 31/4545, C07D 211/32, 405/06, 401/12,
401/14, A61P 25/28.**

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

Abril 10, 2003

(31) Número de Solicitud

0308333.4

9

Comprobante de pago No. 77,059

Fecha

Octubre 6, 2005

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

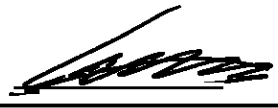
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Adicacion : 85181768 00000000 Folios: 118
Fecha (AMU): 2005-10-06 16:54:58
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NULI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 77,059
FECHA : OCTUBRE 6 DE 2005

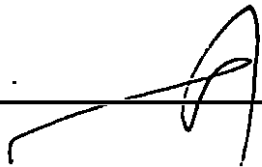
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	41777111	05/10/2005	3,010,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

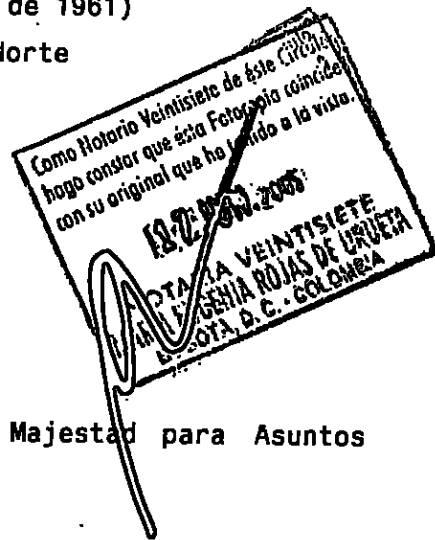
Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
 2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
 3. Quien ejerce funciones de Notario público
 4. Lleva el sello del Notario público
- CERTIFICADO
5. En Londres
 6. El 14 agosto 2003
 7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
 8. No. G229474
 9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
 10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado



Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlén Neira C

Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Ofi.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 O.

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debidamente suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

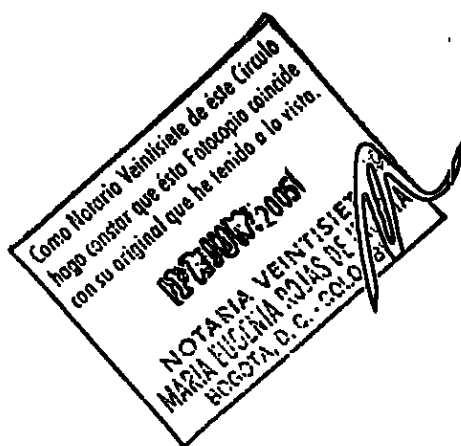
Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario, por el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, a los trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra





APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 14 August 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Garbrah**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana Maria Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

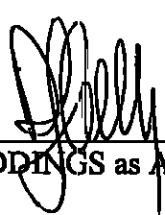
Poder

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciliado en

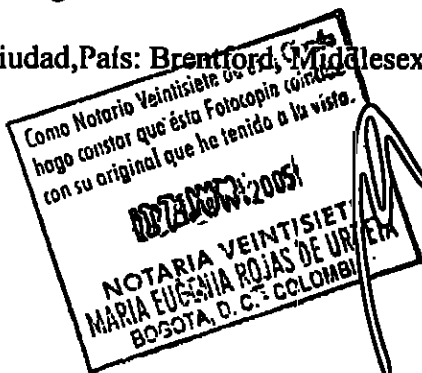
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: 

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL BUREAU OF PATENT COOPERATION
3, rue de la Harpe, 69300 LYON, FRANCE
TEL: +33 (0)78 29 39 40 FAX: +33 (0)78 29 39 41
WWW: WWW.PCT.INT

(43) International Publication Date
21 October 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/089373 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/4545,
C07D 211/32, 405/06, 401/12, 401/14, A61P 25/28

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/003985

(22) International Filing Date: 8 April 2004 (08.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0308333.4 10 April 2003 (10.04.2003) GB

(71) Applicant (for all designated States except US): GLAXO
GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BAMFORD, Mark,
James [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science
Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW
(GB). DEAN, David, Kenneth [GB/GB]; GlaxoSmithK-
line, New Frontiers Science Park South, Third Avenue,
Harlow Essex CM19 5AW (GB). WILSON, David,
Matthew [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19
5AW (GB).

(74) Agent: GIBSON, Mark; GlaxoSmithKline (CN925.1),
980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS
(GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

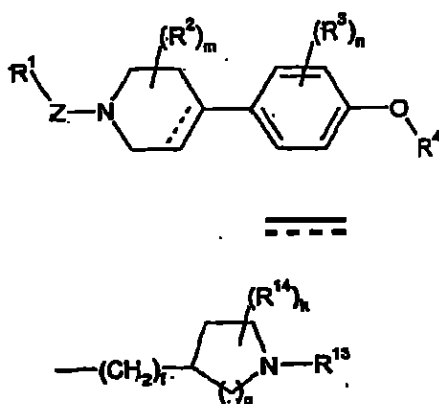
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4- (4-(HETEROCYCLYLALKOXY)PHENYL)-1-(HETEROCYCLYL-CARBONYL)PIPERIDINE DERIVATIVES
AND RELATED COMPOUNDS AS HISTAMINE H3 ANTAGONISTS FOR THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL
DISEASES SUCH AS ALZHEIMER'S



(57) Abstract: The present invention provides, in a first
aspect, a compound of formula (I) or a pharmaceutically
acceptable salt thereof wherein: R¹ represents -C₁₋₆
alkyl-O-C₁₋₆ alkyl, -C₃₋₈ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl,
heteroaryl and other groups; X represents a bond, O,
CO, OCH₂, CH₂O or SO₂; Z represents CO, CONR¹⁰ or
SO₂; R¹⁰ represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, -C₃₋₈ cycloalkyl,
aryl, heterocyclyl, heteroaryl; A represents a single or
a double bond; m and n independently represent 0, 1 or
2; R² represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl or C₁₋₆ alkoxy; R³
represents halogen, C₁₋₆ alkyl, hydroxy, C₁₋₆ alkoxy, cyano,
amino, -COC₁₋₆ alkyl, -SO₂C₁₋₆ alkyl or trifluoromethyl;
R⁴ represents -(CH₂)₄-NR¹¹R¹² or a group of formula (i)
wherein all the other substituents are as defined in claim
1. Compounds of formula (I) and their pharmaceutically
acceptable salts have affinity for and are antagonists and/or
inverse agonists of the histamine H₃ receptor and are

believed to be of potential use in the treatment of neurological diseases including Alzheimer's disease.

WO 2004/089373 A1

The present invention relates to novel phenyl piperidiny derivatives having pharmacological activity, processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in the treatment of neurological and psychiatric disorders.

5

DE 4407139 (Dr Karl Thomae GmbH) describe a series of aminoalkyl-phenyl-azacycloalkanes which are claimed to be useful in the treatment of hyperlipidaemia, atherosclerosis, skin disorders, mycoses and in poultry feed for cholesterol-lean egg production. WO 02/76925 (Eli Lilly) describes a series of compounds which are claimed to be histamine H3 antagonists. WO 02/12214 (Ortho McNeil Pharmaceutical Inc) describes a series of substituted aryloxyalkylamines which are claimed to be histamine H3 antagonists.

15

The histamine H3 receptor is predominantly expressed in the mammalian central nervous system (CNS), with minimal expression in peripheral tissues except on some sympathetic nerves (Leurs *et al.*, (1998), Trends Pharmacol. Sci. 19, 177-183).

Activation of H3 receptors by selective agonists or histamine results in the inhibition of neurotransmitter release from a variety of different nerve populations, including histaminergic and cholinergic neurons (Schlicker *et al.*, (1994), Fundam. Clin.

20

Pharmacol. 8, 128-137). Additionally, *in vitro* and *in vivo* studies have shown that H3 antagonists can facilitate neurotransmitter release in brain areas such as the cerebral cortex and hippocampus, relevant to cognition (Onodera *et al.*, (1998), In: The Histamine H3 receptor, ed Leurs and Timmerman, pp255-267, Elsevier Science B.V.). Moreover,

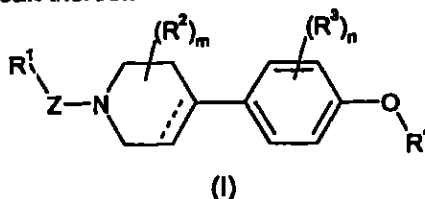
25

a number of reports in the literature have demonstrated the cognitive enhancing properties of H3 antagonists (e.g. thioperamide, clobenpropit, ciproxifan and GT-2331) in rodent models including the five choice task, object recognition, elevated plus maze, acquisition of novel task and passive avoidance (Giovanni *et al.*, (1999), Behav. Brain Res. 104, 147-155). These data suggest that novel H3 antagonists and/or inverse agonists such as the current series could be useful for the treatment of cognitive

30

impairments in neurological diseases such as Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders.

The present invention provides, in a first aspect, a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



35

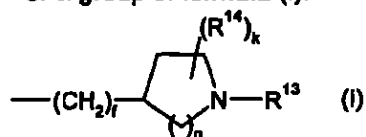
wherein:

R¹ represents -C₁₋₆ alkyl-O-C₁₋₆ alkyl, -C₃₋₈ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, heteroaryl, -C₁₋₆ alkyl-aryl, -C₁₋₆ alkyl-heteroaryl, -C₁₋₆ alkyl-heterocyclyl, -aryl-X-aryl, -aryl-X-heteroaryl, -

A

aryl-X-heterocyclyl, -heteroaryl-X-aryl, -heteroaryl-X-heteroaryl, -heteroaryl-X-heterocyclyl, -heterocyclyl-X-aryl, -heterocyclyl-X-heteroaryl or -heterocyclyl-X-heterocyclyl,

- wherein said C_{1-8} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^1 may be optionally substituted by one or more (eg. 1, 2 or 3) substituents which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, halo C_{1-8} alkyl, polyhalo C_{1-8} alkyl, halo C_{1-8} alkoxy, polyhalo C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkylthio, C_{1-8} alkoxy C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-8} alkoxy, C_{1-8} alkanoyl, C_{1-8} alkoxy carbonyl, C_{1-8} alkylsulfonyl, C_{1-8} alkylsulfinyl, C_{1-8} alkylsulfonyloxy, C_{1-8} alkylsulfonyl C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkylsulfonamido C_{1-8} alkyl, C_{1-8} alkylamido C_{1-8} alkyl, arylsulfonyl, arylsulfonyloxy, aryloxy, arylsulfonamido, arylcarboxamido, aroyl, or a group $NR^{15}R^{16}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-NR^{15}SO_2R^{16}$ or $-SO_2NR^{15}R^{16}$, wherein R^{15} and R^{16} independently represent hydrogen or C_{1-8} alkyl or together form a heterocyclic ring; X represents a bond, O, CO, OCH_2 , CH_2O or SO_2 ;
- Z represents CO, $CONR^{10}$ or SO_2 ;
- R^{10} represents hydrogen, C_{1-8} alkyl, $-C_{3-8}$ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, heteroaryl;
- represents a single or a double bond;
- m and n independently represent 0, 1 or 2;
- R^2 represents hydrogen, C_{1-8} alkyl or C_{1-8} alkoxy;
- R^3 represents halogen, C_{1-8} alkyl, hydroxy, C_{1-8} alkoxy, cyano, amino, $-COC_{1-8}$ alkyl, $-SO_2C_{1-8}$ alkyl or trifluoromethyl;
- R^4 represents $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ or a group of formula (I):



- wherein q is 2, 3 or 4;
- $-NR^{11}R^{12}$ represents a heterocyclic group optionally substituted by one or more (eg. 1, 2 or 3) R^{17} groups;
- R^{13} represents C_{1-8} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, $-C_{1-8}$ alkyl- C_{1-8} alkoxy, $-C_{1-8}$ alkyl- C_{3-8} cycloalkyl;
- R^{14} and R^{17} independently represent halogen, C_{1-8} alkyl, haloalkyl, OH or C_{1-8} alkoxy;
- f is 0 or 1;
- g is 1 or 2
- k is 0, 1 or 2
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- In one particular aspect of the present invention, there is provided a compound of formula (I) as defined above wherein:
- said C_{1-8} alkyl groups of R^1 may be optionally substituted by one or more (eg. 1, 2 or 3) substituents which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, halo C_{1-8} alkoxy, polyhalo C_{1-8} alkoxy, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-8} alkoxy or C_{1-8} alkanoyl; and

10

R³ represents halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, cyano, amino, -COC₁₋₆ alkyl, -SO₂C₁₋₆ alkyl or trifluoromethyl.

5 Alkyl groups, whether alone or as part of another group, may be straight chain or branched and the groups alkoxy and alkanoyl shall be interpreted similarly. The term 'halogen' is used herein to describe, unless otherwise stated, a group selected from fluorine, chlorine, bromine or iodine and the term 'polyhalo' is used herein to refer to a moiety containing more than one (eg. 2-5) of said halogen atoms.

10 The term "aryl" includes single and fused rings wherein at least one ring is aromatic, for example, phenyl, naphthyl and tetrahydronaphthalenyl.

The term "heterocyclyl" is intended to mean a 4-7 membered monocyclic saturated or partially unsaturated aliphatic ring or a 4-7 membered saturated or partially unsaturated
15 aliphatic ring fused to a benzene ring containing 1 to 3 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulphur. Suitable examples of such monocyclic rings include pyrrolidinyl, azetidyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydropyranyl, diazepanyl and azepanyl. Suitable examples of benzofused heterocyclic rings include indolinyl, isoindolinyl, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine or
20 tetrahydroisoquinolinyl.

The term "heteroaryl" is intended to mean a 5-6 membered monocyclic aromatic or a fused 8-10 membered bicyclic aromatic ring containing 1 to 3 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur. Suitable examples of such monocyclic aromatic rings
25 include thienyl, furyl, pyrrolyl, triazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl and pyridyl. Suitable examples of such fused aromatic rings include benzofused aromatic rings such as quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, cinnolinyl, naphthyridinyl, indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, benzofuranlyl, benzothienyl,
30 benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl and the like.

Preferably, R¹ represents:

- 35 -aryl (eg. phenyl) optionally substituted by one or more (e.g. 1 or 2) halogen (eg. 4-fluorine), haloC₁₋₆ alkyl (eg. trifluoromethyl), cyano or SO₂Me groups;
-aryl-X-heterocyclyl (eg. -phenyl-CO-pyrrolidin-1-yl);
-heteroaryl (eg. pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrazinyl or quinoxalinyl) optionally substituted by one or more (e.g. 1 or 2) haloC₁₋₆ alkyl (eg. trifluoromethyl) or cyano groups;
40 -heterocyclyl (eg. tetrahydropyranyl, morpholinyl, piperidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, azetidin-1-yl or thiomorpholinyl) optionally substituted by one or more (e.g. 1 or 2) oxo groups; or

-C₁₋₈ alkyl-O-C₁₋₈ alkyl (eg. -(CH₂)₂OCH₃).

More preferably, R¹ represents -heterocyclyl (eg. tetrahydropyranyl) or -aryl (eg. phenyl) optionally substituted by a cyano group (eg. 4-cyanophenyl).

- 5 Also more preferably, R¹ represents -heteroaryl (eg. pyridin-3-yl) optionally substituted by a cyano (eg. 2-cyanopyridin-3-yl) or haloC₁₋₈ alkyl (eg. 2-trifluoromethylpyridin-3-yl) group.

- 10 Most preferably, R¹ represents -aryl (eg. phenyl) optionally substituted by a cyano group (eg. 4-cyanophenyl).

Preferably, X and Z both represent CO.

Preferably, --- represents a single bond.

Preferably, m and n both represent 0.

- 15 When R⁴ represents -(CH₂)_q-NR¹¹R¹², preferably q represents 3 or 4 and -NR¹¹R¹² represents a heterocyclic group (eg. piperidinyl or pyrrolidinyl) optionally substituted by one or more (eg. 1 or 2) R¹⁷ groups.

When R⁴ represents -(CH₂)_q-NR¹¹R¹², more preferably q represents 3 and -NR¹¹R¹² represents a heterocyclic group (eg. piperidinyl or pyrrolidinyl) optionally substituted by one or more (eg. 1 or 2) R¹⁷ groups.

- 20 Preferably, R¹⁷ represents C₁₋₈ alkyl (eg. methyl).

When R⁴ represents a group of formula (i), preferably f and k both represent 0, g represents 2 and R¹³ represents C₁₋₈ alkyl (eg. i-propyl) or C₃₋₈ cycloalkyl (eg. cyclobutyl).

- 25 Preferably, R⁴ represents -(CH₂)_q-NR¹¹R¹² wherein q represents 3 and -NR¹¹R¹² represents N-piperidinyl or N-pyrrolidinyl optionally substituted by 1 or 2 C₁₋₈ alkyl (eg. methyl) groups or R⁴ represents a group of formula (i) wherein f and k both represent 0, g represents 2 and R¹³ represents C₁₋₈ alkyl (eg. i-propyl) or C₃₋₈ cycloalkyl (eg. cyclobutyl).

More preferably, R⁴ represents a group of formula (i) wherein f and k both represent 0, g represents 2 and R¹³ represents C₁₋₈ alkyl (eg. i-propyl).

- 30 Preferred compounds according to the invention include examples E1-E56 as shown below, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More preferred compounds according to the invention include:

- 35 5-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl] oxy)phenyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-2-pyridinecarbonitrile; and
5-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl] oxy)phenyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-2-(trifluoromethyl)pyridine;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

40

A most preferred compound according to the invention is:

12

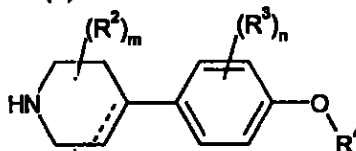
4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl] carbonyl] benzonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 Compounds of formula (I) may form acid addition salts with acids, such as conventional pharmaceutically acceptable acids, for example maleic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, acetic, fumaric, salicylic, sulfate, citric, lactic, mandelic, tartaric and methanesulphonic.

10 Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses all geometric and optical isomers of these compounds and the mixtures thereof including racemates. Tautomers also form an aspect of the invention.

15 The present invention also provides a process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises:

(a) preparing a compound of formula (I) wherein Z represents CO which comprises reacting a compound of formula (II)



20

(II)

or an optionally activated or protected derivative thereof, wherein --- , R^2 , R^3 , R^4 , m and n are as defined above, with a compound of formula $R^1\text{-CO-L}^1$, wherein R^1 is as defined above and L^1 represents a suitable leaving group such as a suitable halogen atom, or a hydroxyl group; or

25

(b) preparing a compound of formula (I) wherein Z represents SO_2 which comprises reacting a compound of formula (II) as defined above, with a compound of formula $R^1\text{-SO}_2\text{-L}^2$, wherein R^1 is as defined above and L^2 represents a suitable leaving group, such as a suitable halogen atom (eg. chlorine); or

30

(c) preparing a compound of formula (I) wherein Z represents CONH which comprises reacting a compound of formula (II) as defined above, with a compound of formula $R^1\text{-N=C=O}$, wherein R^1 is as defined above; or

35

(d) preparing a compound of formula (I) wherein Z represents CONR^{10} which comprises reacting a compound of formula (II) as defined above, with a compound of formula $R^1R^{10}\text{-N-L}^3$, wherein R^1 and R^{10} are as defined above and L^3 represents hydrogen or COCl ; or

3

(e) deprotecting a compound of formula (I) or converting groups which are protected; and optionally thereafter

(f) interconversion to other compounds of formula (I).

5

When L^1 represents a halogen atom, process (a) typically comprises the use of a suitable base, such as triethylamine in an appropriate solvent such as dichloromethane. When L^1 represents a hydroxyl group, process (a) typically comprises the use of a coupling reagent, such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide and 1-hydroxybenzotriazole in an appropriate solvent such as dichloromethane.

10

Process (b) typically comprises the use of a base, such as triethylamine in an appropriate solvent such as dichloromethane.

15

Process (c) is typically conducted in a solvent such as dichloromethane.

When L^3 represents hydrogen, process (d) typically comprises reacting the compound of formula (II) sequentially with phosgene in a suitable solvent such as toluene followed by the compound of formula $R^1R^{10}N-H$ in a suitable solvent such as dichloromethane.

20

When L^3 represents $COCl$, process (d) typically comprises the use of a base, such as triethylamine in an appropriate solvent such as dichloromethane.

25

In process (e), examples of protecting groups and the means for their removal can be found in T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991). Suitable amine protecting groups include sulphonyl (e.g. tosyl), acyl (e.g. acetyl, 2',2',2'-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or t-butoxycarbonyl) and arylalkyl (e.g. benzyl), which may be removed by hydrolysis (e.g. using an acid such as hydrochloric acid) or reductively (e.g. hydrogenolysis of a benzyl group or reductive removal of a 2',2',2'-trichloroethoxycarbonyl group using zinc in acetic acid) as appropriate. Other suitable amine protecting groups include trifluoroacetyl ($-COCF_3$) which may be removed by base catalysed hydrolysis or a solid phase resin bound benzyl group, such as a Merrifield resin bound 2,6-dimethoxybenzyl group (Ellman linker), which may be removed by acid catalysed hydrolysis, for example with trifluoroacetic acid.

35

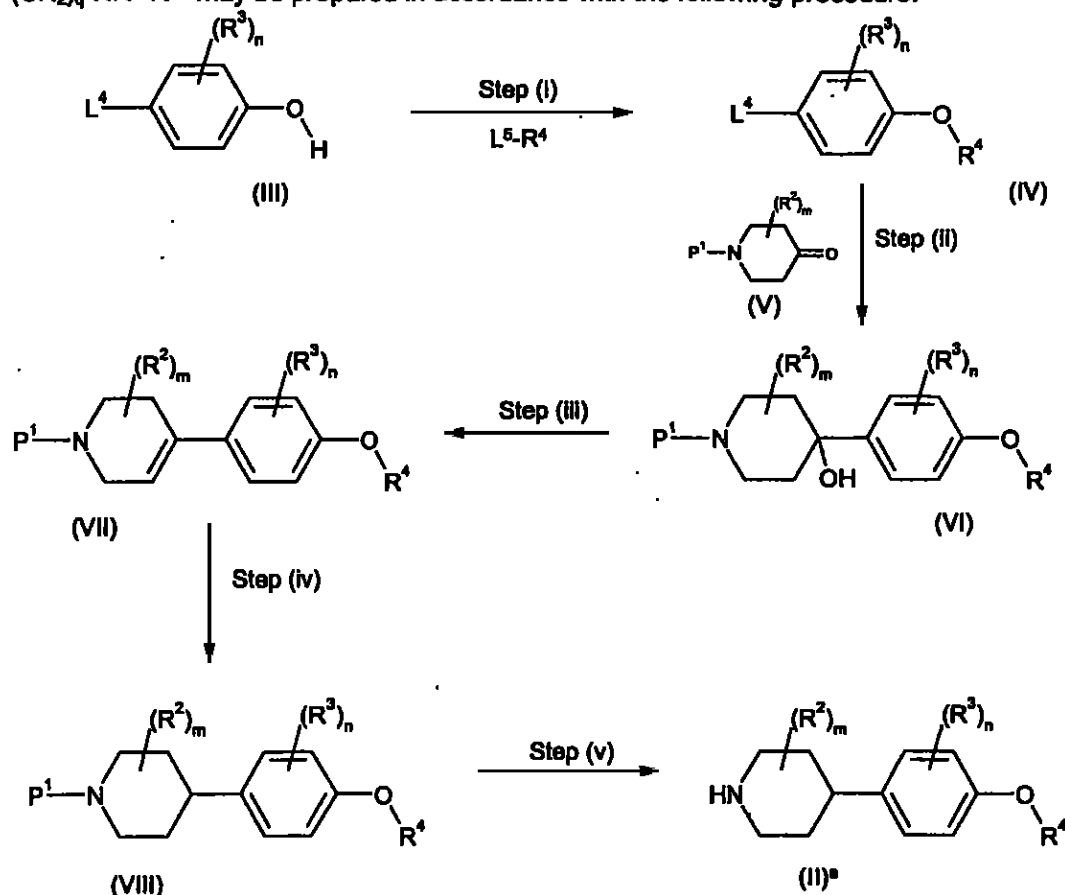
Process (f) may be performed using conventional interconversion procedures such as epimerisation, oxidation, reduction, alkylation, nucleophilic or electrophilic aromatic substitution, ester hydrolysis or amide bond formation. Examples of transition metal mediated coupling reactions useful as interconversion procedures include the following: Palladium catalysed coupling reactions between organic electrophiles, such as aryl halides, and organometallic reagents, for example boronic acids (Suzuki cross-coupling

40

12

- reactions); Palladium catalysed amination and amidation reactions between organic electrophiles, such as aryl halides, and nucleophiles, such as amines and amides; Copper catalysed amidation reactions between organic electrophiles (such as aryl halides) and nucleophiles such as amides; and Copper mediated coupling reactions between phenols and boronic acids.

Compounds of formula (II) wherein --- represents a single bond and R^4 represents $(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ may be prepared in accordance with the following procedure:



- 10 wherein R^2 , R^3 , R^4 , m and n are as defined above, L^4 represents a halogen atom (eg. iodine), L^5 represents a suitable leaving group such as a suitable halogen atom (eg. bromine), or a hydroxyl group; and P^1 represents hydrogen or a suitable protecting group, such as *t*-butoxycarbonyl.
- 15 When L^5 represents a halogen atom (eg. bromine or chlorine), step (i) may be performed using a suitable base, such as potassium carbonate in an appropriate solvent, such as 2-butanone, optionally in the presence of a transfer reagent, such as potassium iodide, at an appropriate temperature such as reflux.

5

When L⁵ represents a hydroxyl group, step (i) may be performed using a phosphine such as triphenylphosphine in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, followed by addition of an azadicarboxylate such as diethylazodicarboxylate at a suitable temperature such as room temperature.

5

Step (ii) may be performed by treating a compound of formula (IV) with an organo metallic reagent such as butyllithium under conditions suitable for metal-halogen exchange followed by treatment with a compound of formula (V).

10

Step (iii) may be performed under acidic conditions, for example, using trifluoroacetic acid in dichloromethane. Alternatively, steps (iii) and step (iv) may be performed together using a silane, such as triethylsilane, in the presence of an acid, for example, trifluoroacetic acid.

15

Step (iv) may be performed under transition metal catalysed hydrogenation conditions, for example, under a 50 psi pressure of hydrogen employing a suitable catalyst, such as palladium on charcoal, in a suitable solvent, such as ethanol.

20

Step (v) may be performed in accordance with the procedures outlined in process (e).

Compounds of formula (II) wherein $\overline{\text{---}}$ represents a double bond may be prepared in an identical manner to the procedure described above with the omission of step (iv).

25

Compounds of formula (II) wherein R⁴ represents a group of formula (i) may be prepared in an identical manner to the procedure described above except that the nitrogen atom of formula (i) may be optionally protected by a suitable protecting group such as Boc, prior to step (i). Step (i) will therefore be followed by a deprotection reaction as described in process (e) followed by introduction of an R¹³ group by, for example, reductive amination with acetone in the presence of a borohydride such as sodium triacetoxyborohydride and optionally an acid such as acetic acid in a suitable solvent such as dichloromethane, followed by steps (ii)-(v).

30

Compounds of formula (III) and (V) are either known or may be prepared in accordance with known procedures.

35

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts have affinity for and are antagonists and/or inverse agonists of the histamine H3 receptor and are believed to be of potential use in the treatment of neurological diseases including Alzheimer's disease, dementia, age-related memory dysfunction, mild cognitive impairment, cognitive deficit, epilepsy, neuropathic pain, inflammatory pain, migraine, Parkinson's disease, multiple sclerosis, stroke and sleep disorders including narcolepsy; psychiatric disorders including schizophrenia (particularly cognitive deficit of

40

schizophrenia), attention deficit hyperactivity disorder, depression and addiction; and other diseases including obesity, asthma, allergic rhinitis, nasal congestion, chronic obstructive pulmonary disease and gastro-intestinal disorders.

5 Thus the invention also provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a therapeutic substance in the treatment or prophylaxis of the above disorders, in particular cognitive impairments in diseases such as Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders.

10 The invention further provides a method of treatment or prophylaxis of the above disorders, in mammals including humans, which comprises administering to the sufferer a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 In another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment of the above disorders.

When used in therapy, the compounds of formula (I) are usually formulated in a standard
20 pharmaceutical composition. Such compositions can be prepared using standard procedures.

Thus, the present invention further provides a pharmaceutical composition for use in the treatment of the above disorders which comprises the compound of
25 formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further provides a pharmaceutical composition which comprises the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt
30 thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

Compounds of formula (I) may be used in combination with other therapeutic agents, for example histamine H1 antagonists or medicaments claimed to be useful as either disease modifying or symptomatic treatments of Alzheimer's disease. Suitable examples
35 of such other therapeutic agents may be agents known to modify cholinergic transmission such as 5-HT₂ antagonists, M1 muscarinic agonists, M2 muscarinic antagonists or acetylcholinesterase inhibitors. When the compounds are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

40

17

The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a further therapeutic agent or agents.

- 5 The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or
10 combined pharmaceutical formulations.

- When a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used
15 alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

- A pharmaceutical composition of the invention, which may be prepared by admixture, suitably at ambient temperature and atmospheric pressure, is usually adapted for oral, parenteral or rectal administration and, as such, may be in the form of tablets, capsules,
20 oral liquid preparations, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, injectable or infusible solutions or suspensions or suppositories. Orally administrable compositions are generally preferred.

- Tablets and capsules for oral administration may be in unit dose form, and may contain
25 conventional excipients, such as binding agents, fillers, tableting lubricants, disintegrants and acceptable wetting agents. The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice.

- Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspension, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be in the form of a dry product for
30 reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, emulsifying agents, non-aqueous vehicles (which may include edible oils), preservatives, and, if desired, conventional flavourings or colorants.

- 35 For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable salt thereof and a sterile vehicle. The compound, depending on the vehicle and concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions, the compound can be dissolved for
40 injection and filter sterilised before filling into a suitable vial or ampoule and sealing. Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, preservatives and buffering agents are dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be

frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilisation cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilised by exposure to ethylene oxide before suspension in a sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

The composition may contain from 0.1% to 99% by weight, preferably from 10 to 60% by weight, of the active material, depending on the method of administration. The dose of the compound used in the treatment of the aforementioned disorders will vary in the usual way with the seriousness of the disorders, the weight of the sufferer, and other similar factors. However, as a general guide suitable unit doses may be 0.05 to 1000 mg, more suitably 1.0 to 200 mg, and such unit doses may be administered more than once a day, for example two or three a day. Such therapy may extend for a number of weeks or months.

The following Descriptions and Examples illustrate the preparation of compounds of the invention.

20 Description 1

1-(Phenylmethyl)-4-(4-([3-(1-piperidinyl)propyl]oxy)phenyl)-4-piperidinol (D1)

A solution of 1-(3-[(4-iodophenyl)oxy]propyl)piperidine (WO 02/12214) (1.0g, 2.9mmol) in THF (5ml) at -70°C was treated with *n*-butyl lithium (1.6M in hexanes, 2ml, 3.2mmol). After stirring at -70°C for 30 minutes 1-(phenylmethyl)-4-piperidinone (548mg, 2.9mmol) was added dropwise and the mixture stirred for 1 hour. Saturated ammonium chloride solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to yield a residue which was purified using silica gel chromatography eluting with a mixture of 0.880 ammonia:ethanol:dichloromethane (0.5:4.5:95) to afford the title compound (550mg, 47%); MS (ES+), *m/e* 409 [M+H]⁺.

Description 2

1-(Phenylmethyl)-4-(4-([3-(1-piperidinyl)propyl]oxy)phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro pyridine (D2)

To a solution of 1-(phenylmethyl)-4-(4-([3-(1-piperidinyl)propyl]oxy)phenyl)-4-piperidinol (D1) (450mg, 1.1mmol) in dichloromethane (5ml) was added trifluoroacetic acid (0.68ml, 8.8mmol) and powdered 4A molecular sieves. After stirring at room temperature for 2 hours the suspension was filtered and the filtrate evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane and stirred with aqueous sodium hydroxide solution for 10 minutes. The organic phase was separated, washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to afford the title compound (365mg, 85%); MS (ES+), *m/e* 391 [M+H]⁺.

1d

Description 3**1-(3-[[4-(4-Piperidinyloxy)propyl]oxy]phenyl)piperidine (D3)**

- 5 A solution of 1-(phenylmethyl)-4-[[3-(1-piperidinyloxy)propyl]oxy]phenyl-1,2,3,6-tetrahydro pyridine (D2) (450mg, 1.15mmol) in methanol (40ml) containing palladium on charcoal (10% paste, 200mg) was hydrogenated at 50 p.s.i. at room temperature for 18 hours. The mixture was filtered through filter aid and the filtrate evaporated *in vacuo* to afford the title compound (330mg, 95%); MS (ES+), m/e 303 [M+H]⁺.

10 Description 4**1,1-Dimethylethyl 4-[(4-iodophenyl)oxy]-1-piperidinecarboxylate (D4)**

- DI-*tert*-butyl azodicarboxylate (57g; 250mmol) was added portionwise to a stirring mixture of 4-iodophenol (50g; 230mmol), triphenyl phosphine (65.6g; 250mmol) and 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate (50g; 250mmol) in dry tetrahydrofuran and cooled to 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 days. The solvent was removed by filtration and the residue purified by column chromatography on silica eluting with a mixture of *n*-hexane and ethyl acetate (9:1). Fractions containing the product were combined and evaporated to afford the title compound as a white crystalline solid (63.4g, 63%), MS (ES+), m/e 404 [M+H]⁺.

20

Description 5**Phenylmethyl 4-{4-[(1-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-4-piperidinyloxy]phenyl}-4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate (D5)**

- A solution of 1,1-dimethylethyl 4-[(4-iodophenyl)oxy]-1-piperidinecarboxylate (10g; 24.8 mM) (D4) in THF (100 ml) at -70°C was treated with *n*-butyl lithium (1.6M in hexanes, 23 ml, 36.8 mmol). After stirring at -70°C for 30 minutes a solution of 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (8.7 g, 36.8 mmol) in THF was added dropwise and the mixture stirred for 18 hours. Saturated ammonium chloride solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to yield a residue which was purified using silica gel chromatography eluting with a mixture of hexane and ethyl acetate (1:1) to afford the title compound (7.38 g, 56%); MS (ES+), m/e 511 [M+H]⁺.

35 Description 6**Phenylmethyl 4-[4-(4-piperidinyloxy)phenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (D6)**

- Trifluoroacetic acid (12 ml) was added to a stirring solution of phenylmethyl 4-{4-[(1-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-4-piperidinyloxy]phenyl}-4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate (7.38g; 14.5mmol) (D5) in dichloromethane (12ml) and the mixture stirred for 60 minutes. The solvent was removed by evaporation and the residue filtered

20

through a SCX column eluting with methanol followed by 10% 0.880 ammonia solution in methanol to elute the product (4.9g; 87%), MS (ES+), m/e 393 [M+H]⁺.

Description 7**5 Phenylmethyl 4-{4-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl}-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (D7)**

Sodium triacetoxymethylborohydride (5.3g; 25.2mmol) was added portion-wise to a stirring mixture of phenylmethyl 4-[4-(4-piperidinyl)oxy]phenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (4.94g; 12.6mmol) (D6), acetone (5ml; 63mmol) and glacial acetic acid (1ml) in dichloromethane (60ml). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was stirred with aqueous sodium hydroxide solution for 10 minutes. The organic phase was separated, washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to afford the title compound (5.11g, 93%); MS (ES+), m/e 435 [M+H]⁺.

15

Description 8**1-(1-Methylethyl)-4-[[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine (D8)**

A solution of phenylmethyl 4-{4-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl}-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (5.11g, 11.8mmol) (D7) in ethanol (75ml) containing palladium on charcoal (10% paste, 1g) was hydrogenated at 50 p.s.i. at room temperature for 18 hours. The mixture was filtered through filter aid and the filtrate evaporated *in vacuo* to afford the title compound (3.51g, 98%); MS (ES+), m/e 303 [M+H]⁺.

20

Description 9**25 Phenylmethyl 4-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (D9)**

Sodium triacetoxymethylborohydride (2.13g; 10.05mmol) was added portion-wise to a stirring mixture of phenylmethyl 4-[4-(4-piperidinyl)oxy]phenyl]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (1.97g; 5.03mmol) (D6), cyclobutanone (0.8ml; 10.05mmol) and 4 molecular sieves in dichloromethane (50ml). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was stirred with aqueous sodium hydroxide solution for 10 minutes. The organic phase was separated, washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to afford the title compound (1.95g, 87%); MS (ES+), m/e 447 [M+H]⁺.

35

Description 10**1-Cyclobutyl-4-[[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine (D10)**

A solution of phenylmethyl 4-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate (1.95g, 4.37mmol) (D9) in ethanol (40ml) containing palladium on charcoal (10% paste, 0.4g) was hydrogenated at 50 p.s.i. at room temperature for 18 hours. The mixture was filtered through filter aid and the filtrate evaporated *in vacuo* to afford the title compound (1.34g, 98%); MS (ES+), m/e 315 [M+H]⁺.

40

91

Description 11**1,1-Dimethylethyl 4-hydroxy-4-(4-[[3-(1-piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)-1-piperidinecarboxylate (D11)**

- 5 A solution of 1-[3-[(4-iodophenyl)oxy]propyl]piperidine (WO 02/12214) (10g; 29 mmol) in THF (50 ml) at -70°C was treated with *n*-butyl lithium (1.6M in hexanes, 21.8ml, 34.8mmol). After stirring at -70°C for 30 minutes a solution of 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (6.36g, 31.9mmol) in THF (15 ml) was added dropwise and the mixture stirred for 2 hours. Saturated ammonium chloride solution was added and the
- 10 mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to yield a residue which was purified using silica gel chromatography eluting with a mixture of 1-9-90 0.88 aqueous ammonia solution-methanol-DCM to afford the title compound (5.2 g, 45%); MS (ES+), *m/e* 419 [M+H]⁺.

15

Description 12**4-(4-[[3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (D12)**

- Trifluoroacetic acid (6ml) was added to a stirring solution of 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-4-(4-[[3-(1-piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)-1-piperidinecarboxylate (3.9g; 9.3mmol) (D11)
- 20 in dichloromethane (6ml) and the mixture stirred for 60 minutes. The solvent was removed by evaporation and the residue filtered through a SCX column eluting with methanol followed by 10% 0.880 ammonia solution in methanol to elute the product (2.1g; 77%), MS (ES+), *m/e* 301 [M+H]⁺.

Description 13**4-[(4-iodophenyl)oxy]piperidine (D13)**

- Trifluoroacetic acid (10ml) was added to a stirring solution of 1,1-dimethylethyl 4-[(4-iodophenyl)oxy]-1-piperidinecarboxylate (10g; 24.8mmol) (D4) in dichloromethane (10ml) and the mixture stirred for 60 minutes. The solvent was removed by evaporation and the
- 30 residue basified using 2M sodium hydroxide solution. This mixture was extracted with ethyl acetate (x3) and the extracts combined. These were dried using sodium sulfate and the solvent removed by evaporation to give the product (6.63g, 88%), MS (ES+), *m/e* 304 [M+H]⁺.

Description 14**4-[(4-iodophenyl)oxy]-1-(1-methylethyl)piperidine (D14)**

- Sodium triacetoxymethylborohydride (9.3g; 44mmol) was added portion-wise to a stirring mixture of 4-[(4-iodophenyl)oxy]piperidine (6.6g; 21mmol) (D13) and acetone (8ml; 63mmol) in dichloromethane (60ml) and glacial acetic acid (1ml). The mixture was stirred
- 40 at room temperature for 18 hours. The mixture was stirred with aqueous sodium hydroxide solution for 10 minutes. The organic phase was separated, washed with water

29

and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to afford the title compound (7.2g, 96%); MS (ES+), *m/e* 346 [M+H]⁺.

Description 15**5 1,1-Dimethylethyl 4-hydroxy-4-(4-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinecarboxylate (D15)**

A solution of 4-[(4-iodophenyl)oxy]-1-(1-methylethyl)piperidine (7.2g; 20.9mmol) (D14) in THF (100ml) at -70°C was treated with *n*-butyl lithium (2.5M in hexanes, 12.6ml, 31.4mmol). After stirring at -70°C for 30 minutes a solution of 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-
10 piperidinecarboxylate (6.25g, 31.4mmol) in THF (25 ml) was added dropwise and the mixture stirred for 18 hours. Saturated ammonium chloride solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to yield a residue which was purified using silica gel chromatography eluting with a mixture of 1-9-90 0.88
15 aqueous ammonia solution-methanol-DCM to afford the title compound (2.9 g, 33%); MS (ES+), *m/e* 419 [M+H]⁺.

Description 16

4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (D16)
20 Trifluoroacetic acid (6ml) was added to a stirring solution of 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-4-(4-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinecarboxylate (2.9g; 6.9mmol) (D15) in dichloromethane (6ml) and the mixture stirred for 30 minutes. The solvent was removed by evaporation and the residue filtered through a SCX column eluting with methanol followed by 10% 0.880 ammonia solution in methanol to elute the
25 product (2.0g; 97%), MS (ES+), *m/e* 301 [M+H]⁺.

Description 17**1-[(3-Chloropropyl)oxy]-4-iodobenzene (D17)**

A mixture of 4-iodophenol (10g; 45.5 mmol), 1-bromo-3-chloro propane (9g; 56.8 mmol) and potassium carbonate (12.6g; 91 mmol) in 2-butanone (150ml) was heated at reflux
30 for 3 days. The solid was removed by filtration and the solvent removed by evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica eluting with 20-1 *n*-pentane – ethyl acetate to afford the product as a colourless oil (13.0g; 96%), MS (ES+), *m/e* 296 & 298 [M+H]⁺.

Description 18**(2R)-1-{3-[(4-iodophenyl)oxy]propyl}-2-methylpyrrolidine (D18)**

A mixture of 1-[(3-chloropropyl)oxy]-4-iodobenzene (13g; 43.8 mmol) (D17), (2R)-2-methylpyrrolidine (2.63g; 15.8 mmol), potassium carbonate (6.6g; 43.8 mmol) and
40 potassium iodide (7.9g; 43.8 mmol) in acetonitrile (100ml) was heated at reflux for 18 hours. The solid was removed by filtration and the solvent removed by evaporation. The residue was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extracts were

23

combined, dried with sodium sulfate and evaporated. This residue was purified by column chromatography on silica eluting with 20-1 dichloromethane – 2M ammonia in methanol to afford the product as a yellow solid (2.41g; 44%), MS (ES+), m/e 346 [M+H]⁺.

5

Description 19

1,1-Dimethylethyl 4-hydroxy-4-[4-({3-[(2*R*)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]propyl}oxy)phenyl-1-piperidinecarboxylate (D19)

A solution of (2*R*)-1-[3-[(4-iodophenyl)oxy]propyl]-2-methylpyrrolidine (2.4g; 6.95mmol) (D18) in THF (40ml) at -70°C was treated with *n*-butyl lithium (2.5M in hexanes, 3.5ml, 8.69mmol). After stirring at -70°C for 30 minutes a solution of 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (1.73g, 8.69mmol) in THF (10 ml) was added dropwise and the mixture stirred at room temperature for 18 hours. Saturated ammonium chloride solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to yield a residue which was purified using silica gel chromatography eluting with 20-1 dichloromethane – 2M ammonia in methanol to afford the title compound (0.75g, 26%); MS (ES+), m/e 419 [M+H]⁺.

20

Description 20

4-[4-({3-[(2*R*)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl]propyl}oxy)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine (D20)

A solution of 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-4-[4-({3-[(2*R*)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]propyl}oxy)phenyl-1-piperidinecarboxylate (0.75g; 1.8mmol) (D19) in a mixture of dichloromethane (10ml) and trifluoroacetic acid (10ml) was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed by evaporation to give the product as its di-trifluoroacetate salt (1.22g), MS (ES+), m/e 301 [M+H]⁺.

25

Description 21

4-[4-({3-[(2*R*)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl]propyl}oxy)phenyl]piperidine (D21)

A solution of 4-[4-({3-[(2*R*)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]propyl}oxy)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine (1.95g, 4.49mmol) (D20) in ethanol (20ml) containing palladium on charcoal (10% paste, 0.4g) was hydrogenated at 50 p.s.i. at room temperature for 18 hours. The mixture was filtered through filter aid and the filtrate evaporated *in vacuo* to afford the title compound as its di-trifluoroacetate salt (1.05g); MS (ES+), m/e 303 [M+H]⁺.

35

Description 22

1,1-Dimethylethyl 4-hydroxy-4-[4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl]-1-piperidine carboxylate (D22)

40

A solution of 1-iodo-4-[(phenylmethyl)oxy]benzene (25g; 80.6 mmol) in THF (300 ml) at -70°C was treated with *n*-butyl lithium (2.5M in hexanes, 40.3 ml, 0.10 mol). After stirring

74

at -70°C for 30 minutes a solution of 1,1-dimethylethyl 4-oxo-1-piperidine carboxylate (20.1g, 0.10 mol) in THF (150 ml) was added dropwise and the mixture stirred at room temperature for 18 hours. Saturated ammonium chloride solution was added and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water and
5 brine, dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to yield a residue which was purified using silica gel chromatography eluting with 4-1 hexane – ethyl acetate to afford the title compound (15.9 g, 51%); NMR (CDCl₃), δ 1.48 (s, 9H), 1.73 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 7H).

10

Description 23**4-{4-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl}-1,2,3,6-tetrahydropyridine (D23)**

Trifluoroacetic acid (35 ml) was added drop wise to a stirring solution of 1,1-dimethylethyl 4-hydroxy-4-{4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-1-piperidine carboxylate (16.3g;
15 42.5 mmol) (D22) in dichloromethane (35 ml). After 2 hours the solvent was removed by evaporation and the residue poured into 2M sodium hydroxide solution. The mixture was filtered, the solid washed with water and dried (7.2g; 64%), MS (ES+), m/e 266 [M+H]⁺

Description 24**4-{4-[(Phenylmethyl)oxy]phenyl}-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (D24)**

Ethanedioyl dichloride (5.1 ml; 58 mmol) was added to a solution of tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid (7.4g; 57 mmol) in dichloromethane (50 ml) and dimethyl formamide (0.2 ml). After stirring at room temperature for 3 hours the solvent was removed by
25 evaporation and the residue dissolved in dichloromethane (30 ml). This solution was added dropwise to a mixture of 4-{4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-1,2,3,6-tetrahydropyridine (14.4g; 54.2 mmol) (D23) and triethylamine (8.3 ml; 59.6 mmol) in dichloromethane (100 ml). After 1 hour this mixture was washed with 1M hydrochloric acid, water, 1M sodium carbonate solution and brine, dried with sodium sulfate and
30 evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica eluting with 98-2 dichloromethane – methanol to give a white solid (6.87g; 34%), MS (ES+), m/e 378 [M+H]⁺

Description 25**4-[1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-4-piperidinyl]phenol (D25)**

A solution of 4-{4-[(phenylmethyl)oxy]phenyl}-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (13.6g; 36.1 mmol) (D24) in tetrahydrofuran (500 ml) was hydrogenated at 50 psi and room temperature over 10% palladium on carbon. After 18 hours the catalyst was removed by filtration and the filtrate evaporated to give colourless
40 crystals (10.1g; 96%), MS (ES+), m/e 290 [M+H]⁺.

Description 26

**4-{4-[(3-Chloropropyl)oxy]phenyl}-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)piperidine (D26)**

- 5 A mixture of 4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-4-piperidiny]phenol (2.57g; 8.9 mmol) (D25), 1-bromo-3-chloropropane (1.1 ml; 10.7 mmol) and potassium carbonate (2.5g; 17.8 mmol) in 2-butanone (100ml) was heated at reflux for 18 hours. The solid was removed by filtration and the solvent removed by evaporation. The residue was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extracts were combined, dried with sodium sulfate and evaporated. This residue was purified by column chromatography on silica eluting with 1-1 hexane - ethylacetate to afford the product as a colourless oil (2.54g; 78%), MS (ES+), m/e 366 [M+H]⁺.
- 10

Description 27**3-({4-[1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-4-piperidiny]phenyl}oxy)-1-propanol (D27)**

- 15 A mixture of 4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-4-piperidiny]phenol (10.1g; 34.7 mmol) (D25), 3-chloro-1-propanol (4.3 ml; 43.4 mmol) and potassium carbonate (9.6g; 69.4 mmol) in 2-butanone (200ml) was heated at reflux for 18 hours. The solid was removed by filtration and the solvent removed by evaporation. The residue was poured into water and extracted with ethyl acetate. The extracts were combined, dried with sodium sulfate and evaporated. This residue was purified by column chromatography on silica eluting with 1-1 hexane - ethylacetate to afford the product as a colourless solid (9.32g; 77%), MS (ES+), m/e 348 [M+H]⁺.
- 20

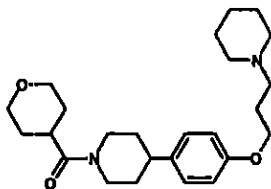
Description 28

- 25 **3-({4-[1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-4-piperidiny]phenyl}oxy)propyl methanesulfonate (D28)**

- A solution of methane sulphonyl chloride (0.22 ml; 2.9 mmol) in dichloromethane (5 ml) was added to a mixture of 3-({4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-4-piperidiny]phenyl}oxy)-1-propanol (0.5 g; 1.44 mmol) (D27) and triethylamine (0.6 ml; 4.3 mmol) in dichloromethane (15 ml). After 1 hour the mixture was washed with water, dried with sodium sulfate and evaporated to give a yellow solid (0.61g; 99%), NMR (CDCl₃), δ 1.55-1.65 (6H, m), 1.90-1.98 (4H, m), 2.22 (2H, m), 2.62-2.81 (3H, m), 2.99 (3H, s), 3.14 (H, m), 3.46 (2H, t), 4.02-4.09 (5H, m), 4.80 (H, m), 6.85 (2H, m), 7.10 (2H, m).
- 30

35

Example 1**4-{4-[(3-(1-Piperidiny)propyl)oxy]phenyl}-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)piperidine (E1)**



5 A mixture of tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid (130mg, 1mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (135mg, 1mmol) and N-cyclohexylcarbodiimide-N'-methyl polystyrene (550mg, 1mmol, resin loading 1.8mmol/g) in dichloromethane (8ml) was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution 1-(3-[[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy]propyl) piperidine (D3) (151mg, 0.5mmol) in dichloromethane (5ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was filtered through a SCX column eluting with methanol followed by 10% 0.880 ammonia solution in methanol to elute the product. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a 1:9:90 mixture of 0.880 ammonia solution:methanol:dichloromethane to afford the title compound (127mg, 63%); MS(AP+) m/e 415 [M+H]⁺.

15 **Example 1 (Alternative Preparation)**
4-([3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy)phenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)piperidine (E1)

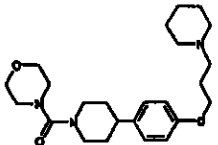
15 A mixture of 4-([3-(1-chloropropyl)oxy]phenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)piperidine (14.33g; 39.2 mmol) (D26), piperidine (7.5 ml; 78.4 mmol), potassium carbonate (10.8g; 78.4 mmol) and potassium iodide (13.0g; 78.4 mmol) in 2-butanone (120ml) was heated at reflux for 18 hours. The solid was removed by filtration and the solvent removed by evaporation. This residue was purified by column chromatography on silica eluting with 5-95 2M ammonia in methanol – dichloromethane to afford the product as a colourless solid (14.7g; 90%), MS (ES+), m/e 415 [M+H]⁺.

25 **Examples 2-7**
Examples 2-7 (E2-E7) were prepared from 1-(3-[[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy]propyl)piperidine (D3) using an analogous method to that described in Example 1 (E1) by substituting tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid for the appropriate acid indicated in the table.

Example	Acid	Mass Spectrum
4-([4-(4-([3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy)phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl)benzonitrile (E2)	4-cyanobenzoic acid	MS (ES+), m/e 432 [M+H] ⁺ .
4-([4-(4-([3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy)phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl)pyridine (E3)	Isonicotinic acid	MS (ES+), m/e 408 [M+H] ⁺ .
4-([4-([3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy)phenyl)-	4-(1-pyrrolidin-1-	MS (ES+), m/e

1-[[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]carbonyl] piperidine (E4)	yl-methanoyl)-benzoic acid (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	504 [M+H] ⁺ .
1-[[4-(Methylsulfonyl)phenyl]carbonyl]-4-(4-[[3-(1-piperidiny) propyl] oxy) phenyl] piperidine (E5)	4-methanesulfonyl-benzoic acid	MS (ES ⁺), m/e 485 [M+H] ⁺ .
1-[(4-Fluorophenyl)carbonyl]-4-(4-[[3-(1-piperidiny)propyl]oxy]phenyl)piperidine (E6)	4-fluorobenzoic acid	MS (ES ⁺), m/e 425 [M+H] ⁺ .
3-[[4-(4-[[3-(1-Piperidiny)propyl]oxy]phenyl)-1-piperidiny]carbonyl]pyridine (E7)	Nicotinic acid	MS (ES ⁺), m/e 408 [M+H] ⁺ .

Example 8
4-[[4-(4-[[3-(1-Piperidiny)propyl]oxy]phenyl)-1-piperidiny]carbonyl]morpholine (E8)



5 Morpholine-carbonyl chloride (71µl; 0.48mmol) was added to a mixture 1-(3-[[4-(4-piperidiny)phenyl]oxy]propyl)piperidine (D3) (120mg; 0.4mmol) and diethylaminomethyl-polystyrene (300mg of 3.2 mmol/g) in DCM (5ml). After stirring for 60 minutes the mixture was filtered and the filtrate purified by silica gel chromatography eluting with
10 1:9:90 mixture of 0.880 ammonia solution:methanol:dichloromethane to afford the title compound (118mg; 62%) MS (ES⁺), m/e 416 [M+H]⁺.

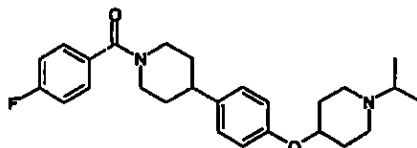
Examples 9-10
Examples 9-10 (E9-10) were prepared using the method described for Example 8
15 substituting morpholine-carbonyl chloride for the appropriate carbonyl chloride indicated in the table.

Example	Carbonyl chloride	Mass Spectrum
1-(1-Piperidiny)carbonyl)-4-(4-[[3-(1-piperidiny)propyl]oxy]phenyl)piperidine (E9)	Piperidine-1-carbonyl chloride	MS (ES ⁺), m/e 414 [M+H] ⁺ .
4-(4-[[3-(1-Piperidiny)propyl]oxy]phenyl)-	Pyrrolidine-1-	MS (ES ⁺), m/e

1-(1-pyrrolidinylcarbonyl)piperidine (E10)	carbonyl chloride	400 [M+H] ⁺ .
---	-------------------	--------------------------

Example 11

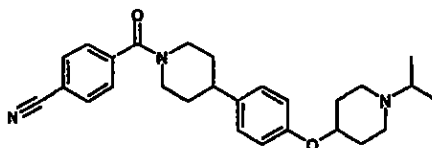
1-(4-Fluoro-phenyl)-1-[4-[4-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-piperidin-1-yl]-methanone (E11)



5 A mixture 4-fluorobenzoic acid (112mg, 0.8mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (108mg, 0.8mmol) and N-cyclohexylcarbodiimide-N'-methyl polystyrene (330mg, 0.8mmol, resin loading 1.8mmol/g) in dichloromethane (5ml) was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution of 1-(1-methylethyl)-4-[[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine (120mg, 0.4mmol) (D8) in dichloromethane (3ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was filtered through a SCX column eluting with methanol followed by 10% 0.880 ammonia solution in methanol to elute the product. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a mixture of 0.880 ammonia solution:methanol:dichloromethane (1:9:90) to afford the title compound (78mg, 74%); MS(ES⁺) m/e 425 [M+H]⁺.

Example 12

20 **4-[[4-[4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl]-1-piperidinyl] carbonyl] benzonitrile (E12)**



25 A mixture 4-cyanobenzoic acid (88mg, 0.6mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (81mg, 0.6mmol) and N-cyclohexylcarbodiimide-N'-methyl polystyrene (250mg, 0.6mmol, resin loading 1.8mmol/g) in dichloromethane (4ml) was stirred at room temperature for 60 minutes. A solution of 1-(1-methylethyl)-4-[[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine (120mg, 0.4mmol) (D8) in dichloromethane (2ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was filtered through a SCX column eluting with methanol followed by 10% 0.880 ammonia solution in methanol to elute the product. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a mixture of 0.880 ammonia solution:methanol:dichloromethane (1:9:90) to afford the title compound (132mg, 78%); MS(ES⁺) m/e 432 [M+H]⁺. NMR(CDC13) δ 1.06 (6H, d), 1.84 (4H, m), 2.00 (4H, m), 2.39 (2H, m), 2.79 (4H, m), 2.87 (H, m), 3.15 (H, m), 3.69 (H, m), 4.27 (H, m), 4.85 (H, m), 6.86 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.54 (2H, m), 7.72 (2H, m)

ag

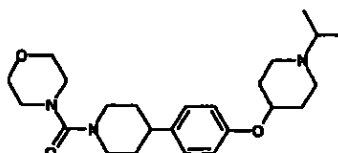
Examples 13-18

Examples 13-18 (E13-18) were prepared from 1-(1-methylethyl)-4-[[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine (D8) using an analogous method to that described for Example 11, exchanging 4-fluorobenzolc acid for the appropriate acid indicated in the table below:

Example	Acid	Mass Spectrum
1-(1-Methylethyl)-4-[[4-(1-[[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]carbonyl]-4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine (E13)	4-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-benzoic acid (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS (ES+), m/e 504 [M+H] ⁺ .
1-(1-Methylethyl)-4-[[4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-4-piperidinyl]phenyl]oxy]piperidine (E14)	Tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid	MS (ES+), m/e 415 [M+H] ⁺ .
1-(1-Methylethyl)-4-[[4-(1-[[4-(methanesulfonyl)phenyl]carbonyl]-4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine (E15)	4-methanesulfonyl-benzoic acid	MS (ES+), m/e 485 [M+H] ⁺ .
1-(1-Methylethyl)-4-[[4-[1-[3-(methyloxy)propanoyl]-4-piperidinyl]phenyl]oxy]piperidine (E16)	3-methoxy-propionic acid	MS (ES+), m/e 389 [M+H] ⁺ .
4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy}phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]pyridine (E17)	isonicotinic acid	MS (ES+), m/e 408 [M+H] ⁺ .
3-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy}phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]pyridine (E18)	nicotinic acid	MS (ES+), m/e 408 [M+H] ⁺ .

Example 19

10 4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy}phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]morpholine (E19)

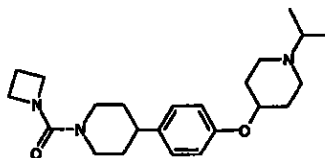


15 Morpholine-carbonyl chloride (71µl; 0.48mmol) was added to a mixture of 1-(1-methylethyl)-4-[[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine (120mg; 0.4mmol) (D8) and diethylaminomethyl-polystyrene (300mg of 3.2 mmol/g) in DCM (5ml). After stirring for 60 minutes the mixture was filtered and the filtrate purified by silica gel chromatography eluting with 1:9:90 mixture of 0.880 ammonia solution:methanol:dichloromethane to afford the title compound (127mg; 78%) MS (ES+), m/e 416 [M+H]⁺.

20

Example 20

1-(1-Azetidinylcarbonyl)-4-(4-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl) piperidine (E20)



5 A solution of 1-(1-methylethyl)-4-[[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine (150mg; 0.5mmol) (D8) in DCM (3ml) was added drop-wise to a stirring solution of phosgene in toluene (2ml of 2M soln; 4mmol). After 30 minutes the solvent was removed *in vacuo* and the residue redissolved in DCM (5ml). This solution was treated with triethylamine (146μl; 1.1mmol) and azetidine (37μl; 0.55mmol) and stirred for 60 minutes at room temperature. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by silica gel chromatography eluting with a mixture of 0.880 ammonia solution:methanol:dichloromethane (1:9:90) to afford the title compound (109mg; 58%) MS (ES⁺), m/e 386 [M+H]⁺.

15

Examples 21-22

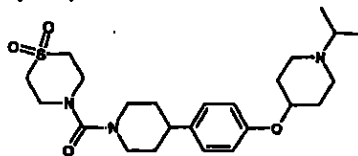
Examples 21-22 were prepared from 1-(1-methylethyl)-4-[[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine (D8) using an analogous method to that described for Example 20, exchanging azetidine for the appropriate amine indicated in the table below:

20

Example	Amine	Mass Spectrum
1-(1-Methylethyl)-4-((4-[1-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-4-piperidinyl]phenyl)oxy)piperidine (E21)	Pyrrolidine	MS (ES ⁺), m/e 400 [M+H] ⁺ .
1-(1-Methylethyl)-4-((4-[1-(1-piperidinylcarbonyl)-4-piperidinyl]phenyl)oxy)piperidine (E22)	Piperidine	MS (ES ⁺), m/e 414 [M+H] ⁺ .

Example 23

4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl] carbonyl] thiomorpholine 1,1-dioxide (E23)



25

A solution of 1-(1-methylethyl)-4-[[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine (150mg; 0.5mmol) (D8) in DCM (3ml) was added drop-wise to a stirring solution of phosgene in

5 toluene (2ml of 2M soln; 4mmol). After 30 minutes the solvent was removed *in vacuo* and the residue redissolved in DCM (5ml). This solution was treated with triethylamine (146μl; 1.1mmol) and thiomorpholine 1,1-dioxide (J. Med. Chem. 37(7), 913 - 923, 1994) (148mg; 0.55mmol) and stirred for 60 minutes at room temperature. Methylisocyanate polystyrene (1.1g of 1.8 mmol/g resin; 2mmol) was added and the mixture stirred at
10 room temperature for 30 minutes. The mixture was filtered and the filtrate was purified by silica gel chromatography eluting with a mixture of 0.880 ammonia solution:methanol:dichloromethane (1:9:90) to afford the title compound (122mg, 53%); MS(ES+) m/e 464 [M+H]⁺.

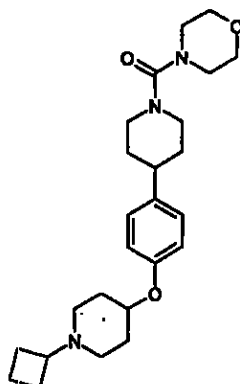
15 **Examples 24-29**

Examples 24-29 (E24-E29) were prepared from 1-cyclobutyl-4-[[4-(4-piperidiny)phenyl]oxy]piperidine (D10) using an analogous method to that described for Example 11 (E11), using the appropriate acid indicated in the table below:

Example	Acid	Mass Spectrum
4-[(4-{4-[(1-Cyclobutyl-4-piperidiny)oxy]phenyl}-1-piperidiny)carbonyl]benzonitrile (E24)	4-cyano-benzoic acid	MS (ES+), m/e 444 [M+H] ⁺ .
1-Cyclobutyl-4-[(4-{1-[(4-fluorophenyl)carbonyl]-4-piperidiny)phenyl}oxy]piperidine (E25)	4-fluorobenzoic acid	MS(ES+) m/e 437 [M+H] ⁺ .
1-Cyclobutyl-4-[(4-{1-[(4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]carbonyl)-4-piperidiny]phenyl}oxy]piperidine (E26)	4-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-benzoic acid (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS (ES+), m/e 516 [M+H] ⁺ .
1-Cyclobutyl-4-[(4-{1-[3-(methyloxy)propanoyl]-4-piperidiny]phenyl}oxy]piperidine (E27)	3-methoxy-propionic acid	MS (ES+), m/e 401 [M+H] ⁺ .
4-[(4-{4-[(1-Cyclobutyl-4-piperidiny)oxy]phenyl}-1-piperidiny)carbonyl]pyridine (E28)	isonicotinic acid	MS (ES+), m/e 420 [M+H] ⁺ .
3-[(4-{4-[(1-Cyclobutyl-4-piperidiny)oxy]phenyl}-1-piperidiny)carbonyl]pyridine (E29)	nicotinic acid	MS (ES+), m/e 420 [M+H] ⁺ .

Example 30
4-[(4-{4-[(1-Cyclobutyl-4-piperidiny)oxy]phenyl}-1-piperidiny)carbonyl]morpholine (E30)

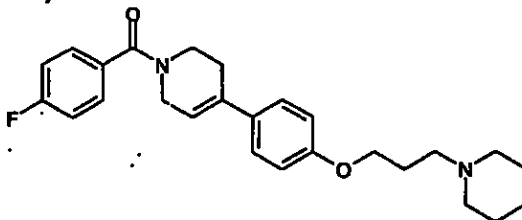
32



- 5 Morpholine-carbonyl chloride (60 μ l; 0.52mmol) was added to a mixture of 1-cyclobutyl-4-
 {[4-(4-piperidinyl)phenyl]oxy}piperidine (148mg; 0.47mmol) (D10) and triethylamine
 (80 μ l; 0.56mmol) in DCM (5ml). After stirring for 18 hours mixture was filtered through a
 SCX column eluting with methanol followed by 10% 0.880 ammonia solution in methanol
 to elute the product. The product was purified further by silica gel chromatography
 eluting with a 1:9:90 mixture of 0.880 ammonia solution:methanol:dichloromethane to
 afford the title compound (175mg, 92%); MS(ES+) m/e 428 [M+H]⁺.

10 Example 31

1-[(4-Fluorophenyl)carbonyl]-4-[4-([3-(1-piperidinyl)propyl]oxy)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine (E31)



- 15 A mixture 4-fluorobenzoic acid (140mg, 1.0mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate
 (135mg, 1.0mmol) and N-cyclohexylcarbodiimide-N'-methyl polystyrene (550mg,
 1.0mmol, resin loading 1.8mmol/g) in dichloromethane (5ml) was stirred at room
 temperature for 15 minutes. A solution of 4-[4-([3-(1-piperidinyl)propyl]oxy)phenyl]-
 1,2,3,6-tetrahydropyridine (150mg, 0.5mmol) (D12) in dichloromethane (3ml) was added
 and the mixture stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was filtered
 20 through a SCX column, eluting with methanol followed by 10% 0.880 ammonia solution in
 methanol to elute the product. The residue was purified by silica gel chromatography
 eluting with a 1:9:90 mixture of 0.880 ammonia solution:methanol:dichloromethane to
 afford the title compound (137mg, 64%); MS(ES+) m/e 423 [M+H]⁺.

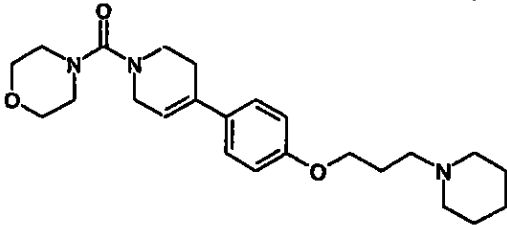
25 Examples 32-35

Examples 32-35 (E32-E35) were prepared from 4-[4-([3-(1-piperidinyl)propyl]oxy)phenyl]-
 1,2,3,6-tetrahydropyridine (D12) using an analogous method to that described for
 Example 31 using the appropriate acid indicated in the table below

33

Example	Acid	Mass Spectrum
4-[[4-(4-[[3-(1-Piperidiny)propyl]oxy}phenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridiny]carbonyl] benzonitrile (E32)	4-cyano-benzoic acid	MS (ES+), m/e 430 [M+H] ⁺ .
4-(4-[[3-(1-Piperidiny)propyl]oxy}phenyl)-1-[[4-(1-pyrrolidiny)carbonyl]phenyl]carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (E33)	4-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-benzoic acid (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS (ES+), m/e 502 [M+H] ⁺ .
4-(4-[[3-(1-Piperidiny)propyl]oxy}phenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (E34)	tetrahydropyran-4-carboxylic acid	MS (ES+), m/e 413 [M+H] ⁺ .
1-[[4-(Methylsulfonyl)phenyl]carbonyl]-4-(4-[[3-(1-piperidiny)propyl]oxy}phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (E35)	4-methanesulfonyl benzoic acid	MS (ES+), m/e 483 [M+H] ⁺ .

Example 36
4-[[4-(4-[[3-(1-Piperidiny)propyl]oxy}phenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridiny]carbonyl] morpholine (E36)



Morpholine-carbonyl chloride (116μl; 0.55mmol) was added to a mixture of 4-(4-[[3-(1-piperidiny)propyl]oxy}phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (150mg; 0.5mmol) (D12) and diethylaminomethyl-polystyrene (330mg of 3.2 mmol/g) in DCM (5ml). After stirring for 60 minutes the mixture was filtered and the filtrate purified by silica gel chromatography eluting with 1:9:90 mixture of 0.880 ammonia solution:methanol:dichloromethane to afford the title compound (126mg; 62%) MS (ES+), m/e 414 [M+H]⁺.

Examples 37-38
Examples 37-38 (E37-E38) were prepared from 4-(4-[[3-(1-piperidiny)propyl]oxy}phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (D12) using an analogous method to that described for Example 36, using the appropriate carbonyl chloride indicated in the table below:

Example	Carbonyl Chloride	Mass Spectrum
1-(1-Piperidiny)carbonyl)-4-(4-[[3-(1-piperidiny)propyl]oxy}phenyl)-	Piperidine carbonyl chloride	(ES+), m/e 412 [M+H] ⁺ .

34

1,2,3,6-tetrahydropyridine (E37)		
4-(4-[[3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)-1-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (E38)	Pyrrolidine carbonyl chloride	(ES+), m/e 398 [M+H] ⁺ .

Examples 39-44

5 Examples 39-44 (E39-E44) were prepared from 4-(4-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (D16) using an analogous method to that described for Example 11 (E11), using the appropriate acid indicated in the table below:

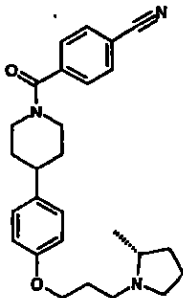
Example	Acid	Mass Spectrum
1-[(4-Fluorophenyl)carbonyl]-4-(4-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (E39)	4-fluorobenzoic acid	MS (ES+), m/e 423 [M+H] ⁺ .
4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]carbonyl]benzonitrile (E40)	4-cyano-benzoic acid	MS(ES+) m/e 430 [M+H] ⁺ .
4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-[[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]carbonyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine (E41)	4-(1-pyrrolidin-1-yl-methanoyl)-benzoic acid (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS (ES+), m/e 502 [M+H] ⁺ .
4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (E42)	tetrahydropyran-4-carboxylic acid	MS (ES+), m/e 413 [M+H] ⁺ .
4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-[[4-(methanesulfonyl)phenyl]carbonyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine (E43)	4-methanesulfonyl benzoic acid	MS (ES+), m/e 483 [M+H] ⁺ .
4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]carbonyl]pyridine (E44)	isonicotinic acid	MS (ES+), m/e 406 [M+H] ⁺ .

Examples 45-47

10 Examples 45-47 (E45-E47) were prepared 4-(4-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (D16) using an analogous method to that described for Example 36, using the appropriate carbonyl chloride indicated in the table below:

Example	Carbonyl Chloride	Mass Spectrum
4-[[4-(4-[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy)phenyl]-3,6-dihydro-1(2 <i>H</i>)-pyridinyl]carbonyl]morpholine (E45)	Morpholine carbonyl chloride	MS.(ES+), m/e 414 [M+H] ⁺ .
4-(4-[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy)phenyl)-1-(1-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (E46)	Piperidine carbonyl chloride	MS (ES+), m/e 412 [M+H] ⁺ .
4-(4-[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy)phenyl)-1-(1-pyrrolidinyl carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (E47)	Pyrrolidine carbonyl chloride	MS (ES+), m/e 398 [M+H] ⁺ .

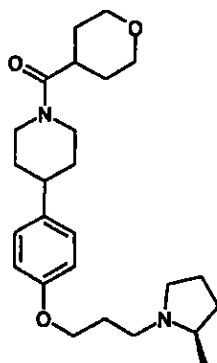
Example 48
4-{{4-[4-{{3-[(2*R*)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl]propyl}oxy)phenyl]-1-piperidinyl}carbonyl}benzonitrile (E48)



5 A mixture of 4-[4-{{3-[(2*R*)-2-methyl-1-pyrrolidinyl]propyl}oxy)phenyl]piperidine (1.05g; 2 mmol) (D21), triethylamine (1.4 ml; 10mmol) and 4-cyanobenzoyl chloride (0.36g; 2.2 mmol) in dichloromethane (20 ml) was stirred at room temperature for 3 days. The mixture was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica eluting with 20-1 dichloromethane – 2M ammonia in methanol to give a yellow oil
10 (0.4g) MS (ES+), m/e 432 [M+H]⁺.

Example 49
15 **4-[4-{{3-[(2*R*)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl]propyl}oxy)phenyl]-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylcarbonyl]piperidine (E49)**

36

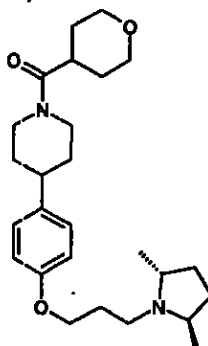


- 5 A mixture of 3-({4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-4-piperidinyl]phenyl}oxy)propyl methanesulfonate (0.15g; 0.35 mmol) (D28), (2R)-2-methylpyrrolidine hydrobromide (0.11g; 0.10 mmol) and potassium carbonate (0.2g; 1.41 mmol) in acetonitrile (20 ml) was heated at 50°C for 18 hours. The mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were dried with sodium sulfate and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica eluting with 200-10-1 dichloromethane – ethanol – 0.88 ammonia solution to give a colourless solid (0.11g; 76%), MS (ES+), m/e 415 [M+H]⁺.

10

Example 50

4-[4-({3-[(2R,5R)-2,5-Dimethyl-1-pyrrolidinyl]propyl}oxy)phenyl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)piperidine (E50)

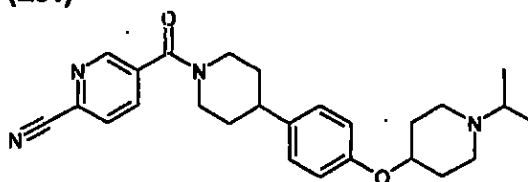


- 15 A mixture of 3-({4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-4-piperidinyl]phenyl}oxy)propyl methanesulfonate (0.15g; 0.35 mmol) (D28), (2R,5R)-2,5-dimethylpyrrolidine hydrobromide (0.11g; 0.64 mmol) and potassium carbonate (0.2g; 1.41 mmol) in acetonitrile (20 ml) was heated at 50°C for 18 hours. The mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The organic extracts were dried with sodium sulfate
20 and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica eluting with 300-10-1 dichloromethane – ethanol – 0.88 ammonia solution to give a colourless solid (60 mg; 40%), MS (ES+), m/e 429 [M+H]⁺.

Example 51

37

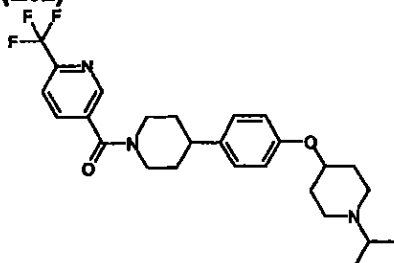
5-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl] oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-2-pyridinecarbonitrile (E51)



A mixture of 6-cyano-3-pyridine carboxylic acid (71 mg, 0.48 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (75 mg, 0.48 mmol) and N-cyclohexylcarbodiimide-N'-methyl polystyrene (133 mg, 0.48 mmol, resin loading 1.8mmol/g) in dichloromethane (5ml) was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution of 1-(1-methylethyl)-4-[[4-(4-piperidinyl)phenyl] oxy]piperidine (120mg, 0.4mmol) (75 mg, 0.24mmol) (D8) in dichloromethane (3ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was filtered through a SCX column eluting with methanol followed by 10% 0.880 ammonia solution in methanol to elute the product. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a mixture of 0.880 ammonia solution:methanol:dichloromethane (1:9:90) to afford the title compound (28 mg, 27%); MS(ES+) m/e 433 [M+H]⁺. NMR(CDCl₃) δ 1.06 (6H, d), 1.83 (4H, m), 2.00 (4H, m), 2.39 (2H, m), 2.79 (4H, m), 2.91 (H, m), 3.26 (H, m), 3.71 (H, m), 4.27 (H, m), 4.86 (H, m), 6.86 (2H, m), 7.09 (2H, m), 7.77 (H, d), 7.92 (H, d), 8.78 (H, s)

Example 52

5-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl] oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-2-(trifluoromethyl)pyridine (E52)



A mixture of 6-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarboxylic acid (76 mg, 0.40 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (107 mg, 0.79 mmol) and N-cyclohexylcarbodiimide-N'-methyl polystyrene (464 mg, 0.79 mmol, resin loading 1.7 mmol/g) in dichloromethane (5ml) was stirred at room temperature for 15 minutes. A solution of 1-(1-methylethyl)-4-[[4-(4-piperidinyl)phenyl] oxy]piperidine (120mg, 0.4mmol) (100 mg, 0.33 mmol) (D8) in dichloromethane (3ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 24 hours. The mixture was filtered through a SCX column eluting with methanol followed by 10% 0.880 ammonia solution in methanol to elute the product. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a mixture of 0.880 ammonia solution :methanol: dichloromethane (1:9:90) to afford the title compound (55 mg, 35%); MS(ES+) m/e 476 [M+H]⁺. NMR(CDCl₃) δ 1.07 (6H, d), 1.83 (4H, m), 2.02 (4H, m), 2.39 (2H, m), 2.77 (4H,

30

m), 2.91 (H, m), 3.23 (H, m), 3.74 (H, m), 4.27 (H, m), 4.88 (H, m), 6.86 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.76 (H, d), 7.96 (H, d), 8.80 (H, s)

Examples 53-56

5 Examples 53-56 (E53-56) were prepared from 1-(1-methylethyl)-4-[[4-(4-piperidiny)phenyl]oxy]piperidine (D8) using an analogous method to that described for Example 11, exchanging 4-fluorobenzoic acid for the appropriate acid indicated in the table below:

Example	Acid	Mass Spectrum
2-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidiny]oxy]phenyl)-1-piperidiny]carbonyl]pyrazine (E53)	2-Pyrazinecarboxylic acid	MS (ES+), m/e 409 [M+H] ⁺ .
3-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidiny]oxy]phenyl)-1-piperidiny]carbonyl]benzonitrile (E54)	3-Cyano benzoic acid	MS (ES+), m/e 432 [M+H] ⁺ .
1-(1-Methylethyl)-4-[[4-(1-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl)-4-piperidiny]phenyl]oxy]piperidine (E55)	4-Trifluoromethyl benzoic acid	MS (ES+), m/e 475 [M+H] ⁺ .
6-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidiny]oxy]phenyl)-1-piperidiny]carbonyl]quinoxaline (E56)	6-quinoxaline carboxylic acid	MS (ES+), m/e 459 [M+H] ⁺ .

10 All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

15 **Biological Data**

A membrane preparation containing histamine H3 receptors may be prepared in accordance with the following procedures:

20 (i) **Generation of histamine H3 cell line**

DNA encoding the human histamine H3 gene was cloned into a holding vector, pCDNA3.1 TOPO (Invitrogen) and its cDNA was isolated from this vector by restriction digestion of plasmid DNA with the enzymes BamH1 and Not-1 and ligated into the inducible expression vector pGene (Invitrogen) digested with the same enzymes. The GeneSwitch™ system (a system where in transgene expression is switched off in the absence of an inducer and switched on in the presence of an inducer) was performed as described in US Patent nos: 5,364,791; 5,874,534; and 5,935,934. Ligated DNA was transformed into competent DH5α E. coli host bacterial cells and plated onto Luria Broth

39

(LB) agar containing Zeocin™ (an antibiotic which allows the selection of cells expressing the *sh ble* gene which is present on pGene and pSwitch) at 50 µg ml⁻¹. Colonies containing the re-ligated plasmid were identified by restriction analysis. DNA for transfection into mammalian cells was prepared from 250ml cultures of the host bacterium containing the pGeneH3 plasmid and isolated using a DNA preparation kit (Qiagen Midi-Prep) as per manufacturers guidelines (Qiagen).

CHO K1 cells previously transfected with the pSwitch regulatory plasmid (InVitrogen) were seeded at 2x10⁶ cells per T75 flask in Complete Medium, containing Hams F12 (GIBCOBRL, Life Technologies) medium supplemented with 10% v/v dialysed foetal bovine serum, L-glutamine, and hygromycin (100 µg ml⁻¹), 24 hours prior to use. Plasmid DNA was transfected into the cells using Lipofectamine plus according to the manufacturers guidelines (InVitrogen). 48 hours post transfection cells were placed into complete medium supplemented with 500 µg ml⁻¹ Zeocin™.

10-14 days post selection 10nM Mifepristone (InVitrogen), was added to the culture medium to induce the expression of the receptor. 18 hours post induction cells were detached from the flask using ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA; 1:5000; InVitrogen), following several washes with phosphate buffered saline pH 7.4 and resuspended in Sorting Medium containing Minimum Essential Medium (MEM), without phenol red, and supplemented with Earles salts and 3% Foetal Clone II (Hyclone).

Approximately 1x 10⁷ cells were examined for receptor expression by staining with a rabbit polyclonal antibody, 4a, raised against the N-terminal domain of the histamine H3 receptor, incubated on ice for 60 minutes, followed by two washes in sorting medium. Receptor bound antibody was detected by incubation of the cells for 60 minutes on ice with a goat anti rabbit antibody, conjugated with Alexa 488 fluorescence marker (Molecular Probes). Following two further washes with Sorting Medium, cells were filtered through a 50 µm Filcon™ (BD Biosciences) and then analysed on a FACS Vantage SE Flow Cytometer fitted with an Automatic Cell Deposition Unit. Control cells were non-induced cells treated in a similar manner. Positively stained cells were sorted as single cells into 96-well plates, containing Complete Medium containing 500 µg ml⁻¹ Zeocin™ and allowed to expand before reanalysis for receptor expression via antibody and ligand binding studies. One clone, 3H3, was selected for membrane preparation.

(ii) Membrane preparation from cultured cells

All steps of the protocol are carried out at 4°C and with pre-cooled reagents. The cell pellet is resuspended in 10 volumes of buffer A2 containing 50mM N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES) (pH 7.40) supplemented with 10e-4M leupeptin (acetyl-leucyl-leucyl-arginal; Sigma L2884), 25 µg/ml bacitracin (Sigma B0125), 1mM ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA), 1mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) and 2x10e-6M pepstain A (Sigma). The cells are then homogenised by 2 x 15 second bursts in a 1 litre glass Waring blender, followed by centrifugation at 500g for 20 minutes. The supernatant is then spun at 48,000g for 30 minutes. The pellet is resuspended in 4 volumes of buffer A2 by vortexing for 5 seconds, followed by

20

homogenisation in a Dounce homogeniser (10-15 strokes). At this point the preparation is aliquoted into polypropylene tubes and stored at -70°C.

5 Compounds of the invention may be tested for *in vitro* biological activity in accordance with the following assays:

(I) Histamine H3 binding assay

For each compound being assayed, in a white walled clear bottom 96 well plate, is added:-

- 10 (a) 10µl of test compound (or 10µl of iodophenpropit (a known histamine H3 antagonist) at a final concentration of 10mM) diluted to the required concentration in 10% DMSO;
- (b) 10µl ¹²⁵I 4-[3-(4-iodophenylmethoxy)propyl]-1H-imidazolium (iodoproxyfan) (Amersham; 1.85MBq/µl or 50µCi/ml; Specific Activity ~2000Ci/mmol) diluted to 200pM
- 15 in assay buffer (50mM Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer (TRIS) pH 7.4, 0.5mM ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA)) to give 20pM final concentration; and
- (c) 80µl bead/membrane mix prepared by suspending Scintillation Proximity Assay (SPA) bead type WGA-PVT at 100mg/ml in assay buffer followed by mixing with
- 20 membrane (prepared in accordance with the methodology described above) and diluting in assay buffer to give a final volume of 80µl which contains 7.5µg protein and 0.25mg bead per well – mixture was pre-mixed at room temperature for 60 minutes on a roller. The plate is shaken for 5 minutes and then allowed to stand at room temperature for 3-4 hours prior to reading in a Wallac Microbeta counter on a 1 minute normalised tritium count protocol. Data was analysed using a 4-parameter logistic equation.

25

(II) Histamine H3 functional antagonist assay

For each compound being assayed, in a white walled clear bottom 96 well plate, is added:-

- 30 (a) 10µl of test compound (or 10µl of guanosine 5'- triphosphate (GTP) (Sigma) as non-specific binding control) diluted to required concentration in assay buffer (20mM N-2-Hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES) + 100mM NaCl + 10mM MgCl₂, pH7.4 NaOH);
- (b) 60µl bead/membrane/GDP mix prepared by suspending wheat germ agglutinin-polyvinyltoluene (WGA-PVT) scintillation proximity assay (SPA) beads at 100mg/ml in
- 35 assay buffer followed by mixing with membrane (prepared in accordance with the methodology described above) and diluting in assay buffer to give a final volume of 60µl which contains 10µg protein and 0.5mg bead per well – mixture is pre-mixed at 4°C for 30 minutes on a roller and just prior to addition to the plate, 10µM final concentration of guanosine 5' diphosphate (GDP) (Sigma; diluted in assay buffer) is added;
- 40 The plate is incubated at room temperature to equilibrate antagonist with receptor/beads by shaking for 30 minutes followed by addition of:
- (c) 10µl histamine (Tocris) at a final concentration of 0.3µM; and

(d) 20 μ l guanosine 5' [γ 35-S] thiotriphosphate, triethylamine salt (Amersham; radioactivity concentration = 37kBq/ μ l or 1mCi/ml; Specific Activity 1160Ci/mmol) diluted to 1.9nM in assay buffer to give 0.38nM final.

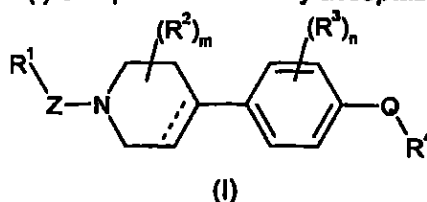
- 5 The plate is then incubated on a shaker at room temperature for 30 minutes followed by centrifugation for 5 minutes at 1500 rpm. The plate is read between 3 and 6 hours after completion of centrifuge run in a Wallac Microbeta counter on a 1 minute normalised tritium count protocol. Data is analysed using a 4-parameter logistic equation. Basal activity used as minimum i.e. histamine not added to well.

10 **Results**

- The compounds of Examples E1-E53 were tested in the histamine H3 functional antagonist assay and exhibited pK_b values > 8.0 , more particularly, the compounds of Examples E1-E38 exhibited pK_b values > 8.5 , most particularly, the compounds of
- 15 Examples E12, E51 and E52 exhibited pK_b values > 9.0 .

CLAIMS

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



5

wherein:

- R^1 represents $-C_{1-6}$ alkyl-O- C_{1-6} alkyl, $-C_{3-8}$ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, heteroaryl, $-C_{1-6}$ alkyl-aryl, $-C_{1-6}$ alkyl-heteroaryl, $-C_{1-6}$ alkyl-heterocyclyl, -aryl-X-aryl, -aryl-X-heteroaryl, -aryl-X-heterocyclyl, -heteroaryl-X-aryl, -heteroaryl-X-heteroaryl, -heteroaryl-X-heterocyclyl, -heterocyclyl-X-aryl, -heterocyclyl-X-heteroaryl or -heterocyclyl-X-heterocyclyl,

- wherein said C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^1 may be optionally substituted by one or more (eg. 1, 2 or 3) substituents which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, nitro, oxo, halo C_{1-6} alkyl, polyhalo C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkoxy, polyhalo C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylsulfonyloxy, C_{1-6} alkylsulfonyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulfonamido C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylamido C_{1-6} alkyl, arylsulfonyl, arylsulfonyloxy, aryloxy, arylsulfonamido, arylcarboxamido, aroyl, or a group $NR^{15}R^{16}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{16}COR^{16}$, $-NR^{15}SO_2R^{16}$ or $-SO_2NR^{15}R^{16}$, wherein R^{15} and R^{16} independently represent hydrogen or C_{1-6} alkyl or together form a heterocyclic ring;

- X represents a bond, O, CO, OCH_2 , CH_2O or SO_2 ;

Z represents CO, $CONR^{10}$ or SO_2 ;

R^{10} represents hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-C_{3-8}$ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl, heteroaryl;

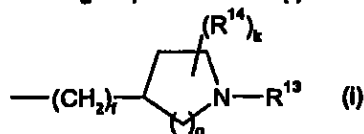
- represents a single or a double bond;

m and n independently represent 0, 1 or 2;

R^2 represents hydrogen, C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy;

R^3 represents halogen, C_{1-6} alkyl, hydroxy, C_{1-6} alkoxy, cyano, amino, $-COC_{1-6}$ alkyl, $-SO_2C_{1-6}$ alkyl or trifluoromethyl;

- R^4 represents $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ or a group of formula (II):



wherein q is 2, 3 or 4;

$-NR^{11}R^{12}$ represents a heterocyclic group optionally substituted by one or more (eg. 1, 2 or 3) R^{17} groups;

- R^{13} represents C_{1-6} alkyl, C_{3-8} cycloalkyl, $-C_{1-6}$ alkyl- C_{1-6} alkoxy, $-C_{1-6}$ alkyl- C_{3-8} cycloalkyl; R^{14} and R^{17} independently represent halogen, C_{1-6} alkyl, haloalkyl, OH or C_{1-6} alkoxy;

f is 0 or 1;
g is 1 or 2
k is 0, 1 or 2
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

2. A compound as defined in claim 1 wherein R¹ represents:
-aryl optionally substituted by 1 or 2 halogen, haloC₁₋₈ alkyl, cyano or SO₂Me
groups;
-aryl-X-heterocyclyl;
10 -heteroaryl optionally substituted by 1 or 2 haloC₁₋₈ alkyl or cyano groups;
-heterocyclyl optionally substituted by 1 or 2 oxo groups; or
-C₁₋₈ alkyl-O-C₁₋₈ alkyl.

10

3. A compound as defined in claim 2 wherein R¹ represents tetrahydropyranyl, 4-
15 cyanophenyl, 2-cyanopyridin-3-yl or 2-trifluoromethylpyridin-3-yl.

4. A compound as defined in claim 3 wherein R¹ represents 4-cyanophenyl.

5. A compound as defined in any one of claims 1 to 4 wherein X and Z both
20 represent CO.

6. A compound as defined in any one of claims 1 to 5 wherein  represents a
single bond.

25 7. A compound as defined in any one of claims 1 to 6 wherein m and n both
represent 0.

8. A compound as defined in any one of claims 1 to 7 wherein R⁴ represents -
(CH₂)_q-NR¹¹R¹², q represents 3 and -NR¹¹R¹² represents N-piperidiny or N-pyrrolidiny
30 optionally substituted by 1 or 2 C₁₋₈ alkyl groups or R⁴ represents a group of formula (I)
wherein f and k both represent 0, g represents 2 and R¹³ represents C₁₋₈ alkyl or C₃₋₈
cycloalkyl.

9. A compound as defined in claim 8 wherein R⁴ represents a group of formula (i)
35 wherein f and k both represent 0, g represents 2 and R¹³ represents i-propyl.

10. A compound as defined in claim 1 which is:
4-(4-([3-(1-Piperidiny)propyl]oxy)phenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)piperidine;
4-([4-(4-([3-(1-Piperidiny)propyl]oxy)phenyl)-1-piperidiny]carbonyl)benzonitrile;
40 4-([4-(4-([3-(1-Piperidiny)propyl]oxy)phenyl)-1-piperidiny]carbonyl)pyridine;
4-(4-([3-(1-Piperidiny)propyl]oxy)phenyl)-1-([4-(1-pyrrolidiny)carbonyl]phenyl) carbonyl
piperidine;

- 1-[[4-(Methylsulfonyl)phenyl]carbonyl]-4-(4-[[3-(1-piperidinyl) propyl] oxy] phenyl) piperidine;
 1-[(4-Fluorophenyl)carbonyl]-4-(4-[[3-(1-piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)piperidine;
 3-[[4-(4-[[3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]pyridine;
 5 4-[[4-(4-[[3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]morpholine;
 1-(1-Piperidinylcarbonyl)-4-(4-[[3-(1-piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)piperidine;
 4-(4-[[3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)-1-(1-pyrrolidinylcarbonyl)piperidine;
 1-(4-Fluoro-phenyl)-1-{4-[4-(1- isopropyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-piperidin-1-yl}-methanone;
 10 1-(1-Methylethyl)-4-[[4-(1-[[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]carbonyl]-4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine;
 1-(1-Methylethyl)-4-({4-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-4-piperidinyl] phenyl}oxy)piperidine;
 1-(1-Methylethyl)-4-[[4-(1-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]carbonyl]-4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine;
 15 1-(1-Methylethyl)-4-[(4-{1-[3-(methyloxy)propanoyl]-4-piperidinyl} phenyl)oxy]piperidine;
 4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl] carbonyl]pyridine;
 3-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl] carbonyl]pyridine;
 4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl] morpholine;
 20 1-(1-Azetidinylcarbonyl)-4-(4-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl) piperidine;
 1-(1-Methylethyl)-4-({4-[1-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-4-piperidinyl] phenyl}oxy)piperidine;
 1-(1-Methylethyl)-4-({4-[1-(1-piperidinylcarbonyl)-4-piperidinyl]phenyl}oxy)piperidine;
 4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl] carbonyl] thiomorpholine 1,1-dioxide;
 25 4-[[4-(4-[[1-Cyclobutyl-4-piperidinyl]oxy] phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl] benzonitrile;
 1-Cyclobutyl-4-[(4-{1-[[4-fluorophenyl] carbonyl]-4-piperidinyl}phenyl) oxy] piperidine;
 1-Cyclobutyl-4-[[4-(1-[[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]carbonyl]-4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine;
 1-Cyclobutyl-4-[[4-(1-[3-(methyloxy) propanoyl]-4-piperidinyl] phenyl)oxy] piperidine;
 30 4-[[4-(4-[[1-Cyclobutyl-4-piperidinyl]oxy] phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]pyridine;
 3-[[4-(4-[[1-Cyclobutyl-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]pyridine;
 4-[[4-(4-[[1-Cyclobutyl-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]morpholine;
 1-[[4-Fluorophenyl]carbonyl]-4-(4-[[3-(1-piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine;
 35 4-[[4-(4-[[3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy] phenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl] carbonyl] benzonitrile;
 4-(4-[[3-(1-Piperidinyl)propyl] oxy]phenyl)-1-[[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]carbonyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine;
 4-(4-[[3-(1-Piperidinyl)propyl] oxy] phenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine;
 40 1-[[4-(Methylsulfonyl)phenyl]carbonyl]-4-(4-[[3-(1-piperidinyl)propyl]oxy] phenyl) -1,2,3,6-tetrahydropyridine;

- 4-[[4-(4-[[3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]carbonyl]morpholine;
 1-(1-Piperidinylcarbonyl)-4-(4-[[3-(1-piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine;
 5 4-(4-[[3-(1-Piperidinyl)propyl]oxy]phenyl)-1-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine;
 1-[(4-Fluorophenyl)carbonyl]-4-(4-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine;
 4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]carbonyl]benzonitrile;
 10 4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-[[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]carbonyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine;
 4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine;
 15 4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-[[4-(methylsulfonyl)phenyl]carbonyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine;
 4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]carbonyl]pyridine;
 4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-3,6-dihydro-1(2H)-pyridinyl]carbonyl]morpholine;
 20 4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-(1-piperidinylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine;
 4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine;
 25 4-[[4-(4-[[3-[(2R)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl]propyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]benzonitrile;
 4-[[4-(4-[[3-[(2R)-2-Methyl-1-pyrrolidinyl]propyl]oxy]phenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)piperidine];
 4-[[4-(4-[[3-[(2R,5R)-2,5-Dimethyl-1-pyrrolidinyl]propyl]oxy]phenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylcarbonyl)piperidine];
 30 2-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]pyrazine;
 3-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]benzonitrile;
 1-(1-Methylethyl)-4-[[4-(1-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl]-4-piperidinyl)phenyl]oxy]piperidine;
 35 6-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]quinoxaline;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A compound as defined in claim 1 which is:

- 5-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-2-pyridinecarbonitrile; and
 40 5-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyl]oxy]phenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-2-(trifluoromethyl)pyridine;

Feb

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. A compound as defined in claim 1 which is:

4-[[4-(4-[[1-(1-Methylethyl)-4-piperidinyloxy]phenyl)-1-piperidiny] carbonyl] benzonitrile
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A pharmaceutical composition which comprises the compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

14. A compound as defined in any one of claims 1 to 12 for use in therapy.

15. A compound as defined in any one of claims 1 to 12 for use in the treatment of neurological diseases.

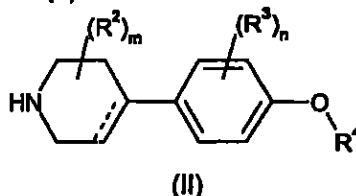
16. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 12 in the manufacture of a medicament for the treatment of neurological diseases.

17. A method of treatment of neurological diseases which comprises administering to a host in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A pharmaceutical composition for use in the treatment of neurological diseases which comprises the compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

19. A process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises:

(a) preparing a compound of formula (I) wherein Z represents CO which comprises reacting a compound of formula (II)



or an optionally activated or protected derivative thereof, wherein --- , R^2 , R^3 , R^4 , m and n are as defined in claim 1, with a compound of formula $R^1\text{-CO-L}^1$, wherein R^1 is as defined in claim 1 and L^1 represents a suitable leaving group such as a suitable halogen atom, or a hydroxyl group; or

- 5 (b) preparing a compound of formula (I) wherein Z represents SO_2 which comprises reacting a compound of formula (II), with a compound of formula $\text{R}^1\text{-SO}_2\text{-L}^2$, wherein R^1 is as defined in claim 1 and L^2 represents a suitable leaving group, such as a suitable halogen atom (eg. chlorine); or
- (c) preparing a compound of formula (I) wherein Z represents CONH which comprises reacting a compound of formula (II), with a compound of formula $\text{R}^1\text{-N=C=O}$, wherein R^1 is as defined in claim 1; or
- 10 (d) preparing a compound of formula (I) wherein Z represents CONR^{10} which comprises reacting a compound of formula (II), with a compound of formula $\text{R}^1\text{R}^{10}\text{N-L}^3$, wherein R^1 and R^{10} are as defined in claim 1 and L^3 represents hydrogen or COCl ; or
- 15 (e) deprotecting a compound of formula (I) or converting groups which are protected; and optionally thereafter
- (f) interconversion to other compounds of formula (I).

NUEVOS COMPUESTOS

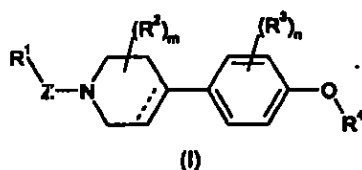
La presente invención se refiere a nuevos derivados de fenilpiperidinilo que tienen actividad farmacológica, a procedimientos para su preparación, a composiciones que los
5 contienen y a su uso para el tratamiento de trastornos psiquiátricos y neurológicos.

El documento DE 4407139 (Dr Karl Thomae GmbH) describe una serie de aminoalquil-fenil-azacicloalcanos que se reivindican como útiles en el tratamiento de la hiperlipidemia, la aterosclerosis, los trastornos de la piel, la mico-
10 sis y en la alimentación de aves de corral para la producción de huevos con bajo contenido en colesterol. El documento WO 02/76925 (Eli Lilly) describe una serie de compuestos que se reivindican como antagonistas del receptor
15 H3 de la histamina. El documento WO 02/12214 (Ortho McNeil Pharmaceutical Inc) describe una serie de ariloxialquilaminas sustituidas que se reivindican como antagonistas del receptor H3 de la histamina.

El receptor H3 de la histamina se expresa predominantemente en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos con una expresión mínima en los tejidos periféricos excepto en algunos nervios simpáticos (Leurs et al., (1998), Trends Pharmacol. Sci. 19, 177-183). La activación de los
20 receptores H3 mediante agonistas selectivos o mediante la histamina da lugar a la inhibición de la liberación de neurotransmisores a partir de una variedad de diferentes poblaciones nerviosas, que incluyen las neuronas histaminérgicas y colinérgicas (Schlicker et al., (1994), Fundam.
25 Clin. Pharmacol. 8, 128-137). Adicionalmente, estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que los antagonistas del receptor H3 pueden facilitar la liberación de neurotransmisores en áreas del cerebro relevantes para la capacidad cognitiva tales como el córtex cerebral y el hipocampo (Onodera et al., (1998), en: The Histamine H3 receptor, ed Leurs
30 y Timmerman, pp 255-267, Elsevier Science B.V.). Por otra parte, varios informes bibliográficos han demostrado las propiedades potenciadores de la capacidad cognitiva de los

antagonistas del receptor H3 (por ejemplo, la tioperamida, el clobenpropit, el ciproxifan y el GT-2331) en modelos de roedores que incluyen la tarea de cinco elecciones, el reconocimiento de objetos, el laberinto en cruz elevado, la adquisición de nuevas tareas y la evasión pasiva (Giovanni et al., (1999), Beba. Brain Res. 104, 147-155). Estos datos sugieren que nuevos antagonistas y/o agonistas inversos del receptor H3 tales como la serie actual podrían ser útiles para el tratamiento de los deterioros cognitivos en las enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer y los trastornos neurodegenerativos relacionados.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que:

R^1 representa -alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, -alquil C_{1-6} -arilo, -alquil C_{1-6} -heteroarilo, -alquil C_{1-6} -heterociclilo, -aril-X-arilo, -aril-X-heteroarilo, -aril-X-heterociclilo, -heteroaril-X-arilo, -heteroaril-X-heteroarilo, -heteroaril-X-heterociclilo, -heterociclil-X-arilo, -heterociclil-X-heteroarilo o -heterociclil-X-heterociclilo,

en la que dichos grupos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo y heterociclilo R^1 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, halo-alquilo C_{1-6} , polihalo-alquilo C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , polihalo-alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , ci-

60

cloalquil C₃₋₇-alcoxi C₁₋₆, alcanoilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-
 carbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfinilo,
 alquil C₁₋₆-sulfonilo, alquil C₁₋₆-sulfonil-alquilo C₁₋₆,
 alquil C₁₋₆-sulfonamido-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amido-
 5 alquilo C₁₋₆, arilsulfonilo, arilsulfonilo, ariloxi,
 arilsulfonamido, arilcarboxamido, aroilo, o NR¹⁵R¹⁶, -
 CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -NR¹⁵SO₂R¹⁶ o -SO₂NR¹⁵R¹⁶ o -SO₂NR¹⁵R¹⁶, en
 los que R¹⁵ y R¹⁶ representan independientemente hidrógeno
 o alquilo C₁₋₆ o conjuntamente forman un anillo heterocí-
 10 clico;

X representa un enlace, O, CO, OCH₂, CH₂O o SO₂;

Z representa CO, CONR¹⁰ o SO₂;

R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -cicloalqui-
 lo C₃₋₈, arilo, heterociclilo, heteroarilo;

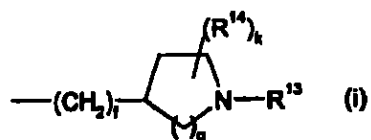
15 == representa un enlace simple o doble;

m y n representan independientemente 0, 1 ó 2;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

R³ representa halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, al-
 20 coxi C₁₋₆, ciano, amino, -CO-alquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo
 C₁₋₆ o trifluorometilo;

R⁴ representa -(CH₂)_q-NR¹¹R¹² o un grupo de fórmula (i)



25 en la que q es 2, 3 ó 4;

-NR¹¹R¹² representa un grupo heterocíclico opcionalmen-
 te sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos
 R¹⁷;

R¹³ representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -al-
 30 quil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈;

R¹⁴ y R¹⁷ representan independientemente halógeno,
 alquilo C₁₋₆, haloalquilo, OH o alcoxi C₁₋₆;

f es 0 ó 1;

g es 1 ó 2

35 k es 0, 1 ó 2

51

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto particular de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, en la que:

dichos grupos alquilo C_{1-6} de R^1 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxilo, ciano, halo-alcoxi C_{1-6} , polihalo-alcoxi C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} -alcoxi C_{1-6} o alcanilo C_{1-6} ; y

R^3 representa halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, amino, $-CO$ -alquilo C_{1-6} , $-SO_2$ -alquilo C_{1-6} o trifluorometilo.

Los grupos alquilo, solos o como parte de otro grupo, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alcoxi y alcanilo se interpretarán similarmente. En la presente memoria, la expresión "átomo de halógeno" se usa para describir, a menos que se especifique lo contrario, un grupo seleccionado de los átomos flúor, cloro, bromo o yodo, y, en la presente memoria, el término "polihalo" se usa para referirse a un resto que contiene más de uno (por ejemplo 2-5) de dichos átomos de halógeno.

El término "arilo" incluye anillos simples y fundidos en los que al menos un anillo es aromático, por ejemplo, fenilo, naftilo y tetrahidronaftalenilo.

Se pretende que el término "heterociclilo" signifique un anillo alifático monocíclico de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado o un anillo alifático de 4-7 miembros saturado o parcialmente insaturado fundido con un anillo de benceno que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos adecuados de tales anillos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, azetidínilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, diazepanilo y azepanilo. Ejemplos adecuados de anillos heterocíclicos benzofundidos incluyen indolinilo, isoindolinilo,

52
82

2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina o tetrahidroisoquinolino.

Se pretende que el término "heteroarilo" signifique un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros o un anillo aromático bicíclico fundido de 8-10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de los átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos adecuados de tales anillos aromáticos monocíclicos incluyen tienilo, furilo, pirroli-
5 lo, triazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazoli-
10 lo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo y piridilo. Ejemplos adecuados de tales anillos aromáticos fundidos incluyen anillos aromáticos benzófundidos tales como quinolini-
15 lo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolini-
lo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y semejantes.

Preferiblemente, R^1 representa:

20 -arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 ó 2) átomos de halógeno (por ejemplo, 4-flúor), o grupos halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, trifluorometilo), ciano o SO_2Me ;

-aril-X-heterociclilo (por ejemplo, -fenil-CO-pirrolidin-1-ilo);
25

-heteroarilo (por ejemplo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazinilo o quinoxalinilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 ó 2) grupos halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, trifluorometilo) o ciano;

30 -heterociclilo (por ejemplo, los grupos tetrahidropirranilo, morfolinilo, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo o tiomorfolinilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo 1 ó 2) grupos oxo; o

-alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, $-(CH_2)_2OCH_3$).

35

Más preferiblemente, R^1 representa -heterociclilo (por ejemplo, tetrahidropirranilo) o -arilo (por ejemplo,

3

fenilo) opcionalmente sustituido con ciano (por ejemplo, 4-cianofenilo).

También más preferiblemente, R^1 representa -heteroarilo (por ejemplo, piridin-3-ilo) opcionalmente sustituido con ciano (por ejemplo, 2-cianopiridina-3-ilo) o halo-alquilo C_{1-6} (por ejemplo, 2-trifluorometilpiridin-3-ilo).

Más preferiblemente, R^1 representa -arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con ciano (por ejemplo, 4-cianofenilo).

Preferiblemente, X y Z representan ambos CO.

Preferiblemente, $--$ representa un enlace simple.

Preferiblemente, m y n representan ambos 0.

Cuando R^4 representa $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$, q representa preferiblemente 3 ó 4 y $-NR^{11}R^{12}$ representa un grupo heterocíclico (por ejemplo, piperidinilo o pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 ó 2) grupos R^{17} .

Cuando R^4 representa $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$, q representa más preferiblemente 3 y $-NR^{11}R^{12}$ representa un grupo heterocíclico (por ejemplo, piperidinilo o pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1 ó 2) grupos R^{17} .

Preferiblemente, R^{17} representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

Cuando R^4 representa un grupo de fórmula (i), preferiblemente f y k representan ambos 0, g representa 2 y R^{13} representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo, i-propilo) o cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclobutilo). Preferiblemente, R^4 representa $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ en el que q representa 3 y $-NR^{11}R^{12}$ representa N-piperidinilo o N-pirrolidinilo opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo), o R^4 representa un grupo de fórmula (i) en la que f y k representan ambos 0, g representa 2 y R^{13} representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo, i-propilo) o cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclobutilo).

Más preferiblemente, R^4 representa un grupo de fórmula

54
81

(i) en la que f y k representan ambos 0, g representa 2 y R¹³ representa alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, i-propilo).

Los compuestos preferidos según la invención incluyen los ejemplos E1-E56 que se muestran más adelante, o una de
5 sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos más preferidos según la invención incluyen:

5-([4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)-2-piridinacarbonitrilo; y

10 5-([4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)-2-(trifluorometil)piridina;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Un compuesto más preferido según la invención es:

15 4-([4-(4-([1-(1-metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)benzonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

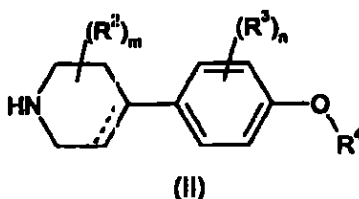
Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición con ácidos, tales como ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácido maleico, ácido clorhídrico,
20 ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros ópticos y geométricos de estos compuestos y sus mezclas, incluyendo los racematos. Las formas tautómeras también forman un aspecto de la invención.

30 La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende:

(a) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Z
35 representa CO, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

55



o uno de sus derivados opcionalmente activados o protegidos, en la que --, R^2 , R^3 , R^4 , m y n son como se definieron
 5 anteriormente, con un compuesto de fórmula $R^1\text{-CO-L}^1$, en la que R^1 es como se definió anteriormente y L^1 representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno adecuado, o un grupo hidroxilo; o

(b) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Z
 10 representa SO_2 , que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula $R^1\text{-SO}_2\text{-L}^2$, en la que R^1 es como se definió anteriormente y L^2 representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo,
 15 cloro); o

(c) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Z
 representa CONH , que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula $R^1\text{-N=C=O}$, en la que R^1 es como se
 20 definió anteriormente; o

(d) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Z
 representa CONR^{10} , que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula $R^1\text{R}^{10}\text{N-L}^3$, en la que R^1 y R^{10} son como se definieron anteriormente y L^3 representa hidrógeno o
 25 COCl ; o

(e) Desproteger un compuesto de fórmula (I) o convertir los grupos que están protegidos; y seguidamente opcionalmente

30 (f) interconversión en otros compuestos de fórmula (I).

Cuando L^1 representa un átomo de halógeno, el procedimiento (a) comprende típicamente el uso de una base adecuada

da, tal como trietilamina, en un disolvente apropiado tal como diclorometano. Cuando L^1 representa un grupo hidroxilo, el procedimiento (a) comprende típicamente el uso de un reactivo de copulación, tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, y 1-hidroxibenzotriazol en un disolvente apropiado tal como diclorometano.

El procedimiento (b) comprende típicamente el uso de una base, tal como trietilamina, en un disolvente apropiado tal como diclorometano.

El procedimiento (c) se lleva típicamente a cabo en un disolvente tal como diclorometano.

Cuando L^3 representa hidrógeno, el procedimiento (d) típicamente comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) secuencialmente con fosgeno en un disolvente adecuado tal como tolueno seguido por el compuesto de fórmula $R^1R^{10}N-H$ en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

Cuando L^3 representa $COCl$, el procedimiento (d) típicamente comprende el uso de una base, tal como trietilamina, en un disolvente apropiado tal como diclorometano.

Ejemplos de grupos protectores para el procedimiento (e) y los medios para su separación se pueden encontrar en T.W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991). Grupos protectores adecuados del grupo amina incluyen los grupos sulfonilo (por ejemplo, tosililo), acilo (por ejemplo, acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo bencilo), que se pueden separar por hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido tal como ácido clorhídrico) o reductivamente (por ejemplo, hidrógenolisis de un grupo bencilo o separación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando cinc en ácido acético) como sea apropiado. Otros grupos protectores adecuados del grupo amina incluyen el grupo trifluoroacetilo ($-COCF_3$) que se puede separar por hidrólisis catalizada por una base o un grupo bencilo enlazado a una resina en fase sólida, tal como un grupo 2,6-dimetoxibencilo enlazado a una resina Merrifield (agente de unión de Ellman), que se

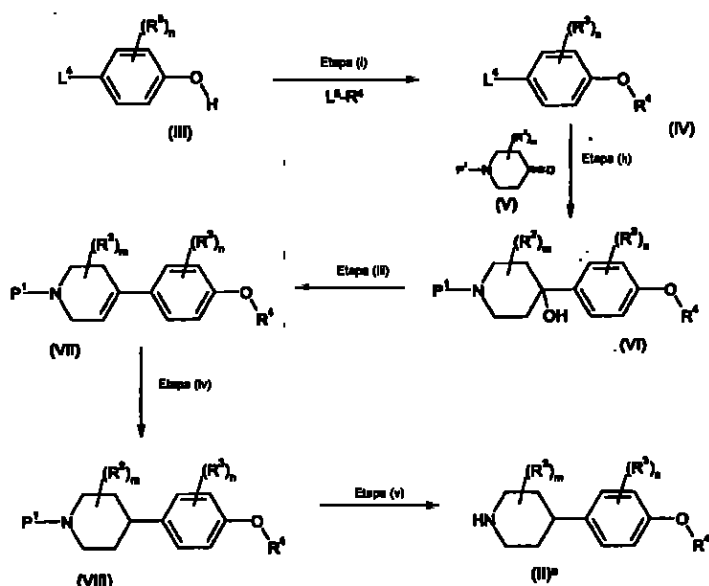
25

pueden separar mediante hidrólisis catalizada por un ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

El procedimiento (f) se puede realizar usando procedimientos de interconversión convencionales tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleófila o electrófila, hidrólisis de ésteres o formación de enlaces amida. Ejemplos de reacciones de copulación mediadas por metales de transición útiles como procedimientos de interconversión incluyen las siguientes: reacciones de copulación catalizadas por paladio entre electrófilos orgánicos, tales como haluros orgánicos, y reactivos organometálicos, por ejemplo ácidos borónicos (reacciones de copulación cruzada de Suzuki); reacciones de aminación y de amidación catalizadas por paladio entre electrófilos orgánicos, tales como haluros de arilo, y nucleófilos, tales como aminas y amidas; reacciones de amidación catalizadas por cobre entre electrófilos orgánicos (tales como haluros de arilo) y nucleófilos, tales como amidas; y reacciones de copulación entre fenoles y ácidos borónicos medidas por cobre.

Los compuestos de fórmula (II) en los que $--$ representa un enlace simple y R^4 representa $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ se pueden preparar según el siguiente procedimiento:

58



en el que R^2 , R^3 , R^4 , m y n son como se definieron anteriormente, L^4 representa un átomo de halógeno (por ejemplo yodo), L^5 representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, bromo), o un grupo hidroxilo; y P^1 representa hidrógeno o un grupo protector adecuado, tal como t-butoxicarbonilo.

Cuando L^5 representa un átomo de halógeno (por ejemplo, bromo o cloro), la etapa (i) se puede llevar a cabo usando una base adecuada, tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado tal como 2-butanona, opcionalmente en presencia de un reactivo de transferencia, tal como yoduro de potasio, a una temperatura adecuada tal como reflujo.

Cuando L^5 representa un grupo hidroxilo, la etapa (i) se puede llevar a cabo usando una fosfina, tal como trifenilfosfina, en un disolvente adecuado tal como tetrahydrofurano, seguido por adición de un azadicarboxilato, tal como dietilazadicarboxilato a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

La etapa (ii) se puede realizar tratando un compuesto de fórmula (IV) con un reactivo organometálico tal como butil-litio en condiciones adecuadas para el intercambio metal-hidrógeno, seguido por tratamiento con un compuesto de fórmula (V).

59

La etapa (iii) se puede realizar en condiciones ácidas, por ejemplo, usando ácido trifluoroacético en diclorometano. Alternativamente, la etapa (iii) y la etapa (iv) se pueden realizar conjuntamente usando un silano, tal como

5 tictilsilano, en presencia de un ácido, por ejemplo ácido trifluoroacético.

La etapa (iv) se puede realizar en condiciones de hidrogenación catalizada por un metal de transición, por ejemplo, a una presión de hidrógeno de 3,40 atm empleando

10 un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado, tal como etanol.

La etapa (v) se puede realizar se puede realizar según los procedimientos delineados en el procedimiento (e).

Los compuestos de fórmula (II) en los que — representa

15 un doble enlace se pueden preparar de una manera idéntica al procedimiento descrito anteriormente con la omisión de la etapa (iv).

Los compuestos de fórmula (II) en los que R⁴ representa un grupo de fórmula (i) se pueden preparar de una manera

20 idéntica al procedimiento descrito anteriormente excepto que antes de la etapa (i) el átomo de nitrógeno de fórmula (i) puede estar opcionalmente protegido por un grupo protector adecuado tal como Boc. Por lo tanto, la etapa (i) será seguida por una reacción de desprotección que se describe en el procedimiento (e) seguida por la introducción

25 de un grupo R¹³ mediante, por ejemplo, aminación reductora con acetona en presencia de un borohidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio y, opcionalmente, de un ácido tal como ácido acético en un disolvente adecuado tal como diclorometano, seguida por las etapas (ii)-(v).

30

Los compuestos de fórmula (III) y (V) son conocidos o se pueden preparar según procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen afinidad para y son antagonistas

35 y/o agonistas inversos del receptor H₃ de la histamina y se cree que son de uso potencial en el tratamiento de enfermedades neurológicas que incluyen la enfermedad de Alzheimer.

60

mer, la demencia, las disfunciones de la memoria relaciona-
das con la edad, el deterioro cognitivo suave, el déficit
cognitivo, la epilepsia, el dolor neuropático, el dolor in-
flamatorio, la migraña, la enfermedad de Parkinson, la es-
5 clerosis múltiple, la apoplejía y los trastornos del sueño
incluyendo la narcolepsia; los trastornos psiquiátricos in-
cluyendo la esquizofrenia (particularmente el déficit cog-
nitivo de la esquizofrenia), el trastorno de hiperactividad
por déficit de atención, la depresión y la adicción; y
10 otras enfermedades que incluyen la obesidad, el asma, la
rinitis alérgica, la congestión nasal, la enfermedad obs-
tructiva pulmonar crónica y los trastornos gastrointestina-
les.

Así, la invención también proporciona un compuesto de
15 fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables
para uso como una sustancia terapéutica en el tratamiento o
profilaxis de los trastornos anteriores, en particular de
deterioros cognitivos en enfermedades tales como la enfer-
medad de Alzheimer y los trastornos neurodegenerativos re-
20 lacionados.

Además, la invención proporciona un método de trata-
miento o profilaxis de los anteriores trastornos en mamífe-
ros, incluyendo los seres humanos, que comprende adminis-
trar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de
25 un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéu-
ticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un
compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuti-
camente aceptables en la fabricación de un medicamento para
30 usar en el tratamiento de los trastornos anteriores.

Cuando se usan en terapia, los compuestos de fórmula
(I) usualmente se formulan en una composición farmacéutica
estándar. Tales composiciones se pueden preparar usando
procedimientos estándar.

35 Así, la presente invención proporciona además una com-
posición farmacéutica para usar en el tratamiento de los
trastornos anteriores, que comprende el compuesto de fórmu-

61

la (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo antagonistas del receptor H1 de la histamina o medicamentos que se reivindican son útiles como agentes modificadores de la enfermedad o en tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer. Ejemplos adecuados de tales otros agentes terapéuticos pueden ser agentes que se sabe modifican la transmisión colinérgica tales como los antagonistas del receptor 5-HT₆, agonistas muscarínicos M1, antagonistas muscarínicos M2 o agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar secuencial o simultáneamente por cualquier ruta conveniente.

En otro aspecto, la invención proporciona así una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables junto con otro u otros agentes terapéuticos.

Las combinaciones anteriormente referidas se pueden presentar convenientemente para usar en forma de una formulación farmacéutica, y por tanto las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado enfermizo, la dosis de cada compuesto puede diferir

de la de cuando el compuesto se usa solo. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, que se pueden preparar por mezclado, convenientemente a temperatura ambiente y presión atmosférica, usualmente se adaptan para la administración oral, parenteral o rectal y, como tales, pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones orales líquidas, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, disoluciones o suspensiones infusibles o inyectables o supositorios. Generalmente, se prefieren las composiciones administrables oralmente.

Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral se pueden usar en forma de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes ligantes, cargas, lubricantes para la formación de comprimidos, agentes desintegrantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones orales líquidas pueden estar en forma de, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleosa, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), agentes conservantes, y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.

Para la administración parenteral, se preparan formas fluidas de dosificación unitaria utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo estéril. Dependiendo del vehículo y de la concentración usada, el compuesto se puede suspender o disolver en el vehículo. Para preparar disoluciones, el compuesto se puede disolver para inyectar y filtrarse esterilizado antes de rellenarlo en una ampolla o vial adecuado y sellar. Ventajosamente, los compuestos auxiliares, tales

63

como agentes anestésicos locales, agentes conservantes y agentes amortiguadores del pH, se disuelven en el vehículo. Para aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar después de rellenar el vial y el agua separarse a vacío. Las suspensiones parenterales se prepararan sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede conseguir por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de su suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, en la composición se incluye un agente tensioactivo o humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados variará de la manera usual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente, y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más convenientemente de 1,0 a 200 mg, y tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez por día, por ejemplo dos o tres por día. Tal terapia se puede extender durante varias semanas o meses.

Las siguientes descripciones y ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

Descripción 1

1-(Fenilmetil)-4-(-4-{[3-(1-piperidinil)propil]oxi}fenil)-4-piperidinol (D1)

Se trató con n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 2 ml, 3,2 mmoles) una disolución de 1-{3-[(4-yodofenil)oxi]propil}piperidina (documento WO 02/12214) (1,0 g, 2,9 mmoles) en THF (5 ml) a -70°C. Después de agitar a -70°C durante 30 minutos se añadió gota a gota 1-(fenilmetil)-4-piperidinona (548 mg, 2,9 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió una disolución satu-

61

rada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó usando cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:etanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para dar el compuesto del título (550 mg, 47%); MS (ES+), m/e 409 [M+H]⁺.

Descripción 2

1-(Fenilmetil)-4-(-4-{[3-(1-piperidinil)propil]oxi}fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D2)

A una disolución de 1-(fenilmetil)-4-(-4-{[3-(1-piperidinil)propil]oxi}fenil)-4-piperidinol (D1) (450 mg, 1,1 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,68 ml, 8,8 mmoles) y tamiz molecular 4A en polvo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas la suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se agitó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (365 mg, 85%); MS (ES+), m/e 391 [M+H]⁺.

Descripción 3

1-(3{[4-(4-Piperidinil)fenil]oxi}propil)piperidina (D3)

Se hidrogenó a 3,40 atm y temperatura ambiente durante 18 horas una disolución de 1-(fenilmetil)-4-(-4-{[3-(1-piperidinil)propil]oxi}fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D2) (450 mg, 1,15 mmoles) en metanol (40 ml) que contenía paladio sobre carbono (pasta al 10%, 200 mg). La mezcla se filtró a través de un compuesto auxiliar de filtración y el filtrado se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (330 mg, 95%); MS (ES+), m/e 303 [M+H]⁺.

Descripción 4

4-[(4-Yodofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D4)

Se añadió porción a porción azodicarboxilato de di-tercbutilo (57 g; 250 mmoles) a una mezcla agitada de 4-

65

yodofenol (50 g; 230 mmoles), trifenilfosfina (65,6 g; 250 mmoles) y 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (50 g; 250 mmoles) en tetrahidrofurano seco y se enfrió a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se separó por filtración y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo (9:1). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para dar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (63,4 g, 63%), MS (ES+), m/e 404 [M+H]⁺.

Descripción 5

4-{4-[(1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-piperidinil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (D5)

Se trató con n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 23 ml, 36,8 mmoles) una disolución de 4-[(4-yodofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10 g; 24,8 mM) (D4) en THF (100 ml) a -70°C. Después de agitar a -70°C durante 30 minutos se añadió gota a gota una disolución del éster de bencilol ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (8,7 g, 36,8 mmoles) en THF, y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó usando cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título (7,38 g, 56%); MS (ES+), m/e 511 [M+H]⁺.

Descripción 6

4-[4-(4-Piperidiniloxi)fenil]-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de fenilmetilo (D6)

Se añadió ácido trifluoroacético (12 ml) a una disolución agitada de 4-{4-[(1-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-piperidinil)oxi]fenil}-4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (7,38 g; 14,5 mmoles) (D5) en diclorometano

66

(12 ml) y la mezcla se agitó durante 60 minutos. El disolvente se separó por evaporación y el residuo se filtró a través de una columna SCX eluyendo con metanol seguido por una disolución de amoníaco 0,880 al 10% en metanol para
5 eluir el producto (4,9 g; 87%), MS (ES+), m/e 393 [M+H]⁺.

Descripción 7

4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de fenilmetilo (D7)

Se añadió porción a porción triacetoxiborohidruro de sodio (5,3 g; 25,2 mmoles) a una mezcla agitada de 4-[4-(4-piperidiniloxi)fenil]-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de fenilmetilo (4,94 g; 12,6 mmoles) (D6), acetona (5 ml; 63 mmoles) y ácido acético glacial (1 ml) en diclorometano (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
10 18 horas. La mezcla se agitó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (5,11 g, 93%); MS (ES+), m/e 435 [M+H]⁺.

20 Descripción 8

1-(1-Metiletil)-4-([4-(4-piperidinil)fenil]oxi)piperidina (D8)

Se hidrogenó a 3,40 atm y temperatura ambiente durante 18 horas una disolución de 4-(4-([1-(1-metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-
25 piridinacarboxilato de fenilmetilo (5,11 g, 11,8 mmoles) (D7) en etanol (75 ml) que contenía paladio sobre carbono (pasta al 10%, 1 g). La mezcla se filtró a través de un compuesto auxiliar de filtración y el filtrado se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (3,51 g, 98%); MS (ES+), m/e 303 [M+H]⁺.

Descripción 9

4-(4-([1-(1-Ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de fenilmetilo (D9)

35 Se añadió porción a porción triacetoxiborohidruro de sodio (2,13 g; 10,05 mmoles) a una mezcla agitada de 4-[4-(4-piperidiniloxi)fenil]-3,6-dihidro-1(2H)-

piridinacarboxilato de fenilmetilo (1,97 g; 5,03 mmoles) (D6), ciclobutanona (0,8 ml; 10,05 mmoles) y tamiz molecular de 4A en diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se agitó con una disolución acuosa de hidróxido de sodio durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (1,95 g, 87%); MS (ES+), m/e 447 [M+H]⁺.

10 Descripción 10

1-Ciclobutil-4-([4-(4-piperidinil)fenil]oxi)piperidina (D10)

Se hidrogenó a 3,40 atm y temperatura ambiente durante 18 horas una disolución de 4-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinacarboxilato de fenilmetilo (1,95 g, 4,37 mmoles) (D9) en etanol (40 ml) que contenía paladio sobre carbono (pasta al 10%, 0,4 g). La mezcla se filtró a través de un compuesto auxiliar de filtración y el filtrado se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (1,34 g, 96%); MS (ES+), m/e 315 [M+H]⁺.

Descripción 11

4-Hidroxi-4-(4-{[3-(1-piperidinil)propil]oxi}fenil)-1-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D11)

Se trató con n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 21,8 ml, 34,8 mmoles) una disolución de 1-{3-[(4-yodofenil)oxi]propil}piperidina (documento WO 02/12214) (10 g, 29 mmoles) en THF (50 ml) a -70°C. Después de agitar a -70°C durante 30 minutos se añadió gota a gota una disolución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (6,36 g, 31,9 mmoles) en THF (15 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó usando cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolución acuosa de amo-

níaco 0,88-metanol-DCM 1-9-90 para dar el compuesto del título (5,2 g, 45%); MS (ES+), m/e 419 [M+H]⁺.

Descripción 12

4-(4-{[3-(1-Piperidinil)propil]oxi}fenil)-1,2,3,6-

5 **tetrahidropiridina (D12)**

A una disolución agitada de 4-hidroxi-4-(4-{[3-(1-piperidinil)propil]oxi}fenil)-1-piridinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D11) (3,9 g, 9,3 mmoles) en diclorometano (6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) y la mezcla se
10 agitó durante 60 minutos. El disolvente se separó por evaporación y el residuo se filtró a través de una columna SCX eluyendo con metanol seguido por una disolución de amoníaco 0,880 al 10% en metanol para eluir el producto (2,1 g; 77%), MS (ES+), m/e 301 [M+H]⁺.

15 **Descripción 13**

4-[(4-Yodofenil)oxi]piperidina (D13)

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una disolución agitada de 4-[(4-yodofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (10 g; 24,8 mM)
20 (D4) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 60 minutos. El disolvente se separó por evaporación y el residuo se basificó usando una disolución de hidróxido de sodio 2M. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (x3) y los extractos se combinaron. Éstos se secaron usando sulfato de sodio y el disolvente se separó por evaporación para dar el producto (6,63 g, 88%), MS (ES+), m/e 304 [M+H]⁺.

Descripción 14

4-[(4-Yodofenil)oxi]-1-(1-metiletil)piperidina (D14)

Se añadió porción a porción triacetoxiborohidruro de sodio (9,3 g; 44 mmoles) a una mezcla agitada de 4-[(4-yodofenil)oxi]piperidina (6,6 g; 21 mmoles) (D13) y acetona (8 ml; 63 mmoles) en diclorometano (60 ml) y ácido acético glacial (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se agitó con una disolución
30 acuosa de hidróxido de sodio durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para

CJ.

dar el compuesto del título (7,2 g, 96%); MS (ES+), m/e 346 [M+H]⁺.

Descripción 15

4-Hidrox-4-(4-([1-(1-metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D15)

Se trató a -70°C durante 30 minutos con n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 12,6 ml, 31,4 mmoles) una disolución de 4-[(4-yodofenil)oxi]-1-(1-metiletil)piperidina (7,2 g; 20,9 mmoles) (D14) en THF (100 ml). Después de agitar a -70°C durante 30 minutos se añadió gota a gota una disolución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (6,25 g, 31,4 mmoles) en THF (25 ml), y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó usando cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolución acuosa de amoníaco 0,88-metanol-DCM 1-9-90 para dar el compuesto del título (2,9 g, 33%); MS (ES+), m/e 419 [M+H]⁺.

Descripción 16

4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D16)

A una disolución agitada de 4-hidrox-4-(4-([1-(1-metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D15) (2,9 g, 6,9 mmoles) en diclorometano (6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se separó por evaporación y el residuo se filtró a través de una columna SCX eluyendo con metanol seguido por una disolución de amoníaco 0,880 al 10% en metanol para eluir el producto (2,0 g; 97%), MS (ES+), m/e 301 [M+H]⁺.

Descripción 17

1-[(3-Cloropropil)oxi]-4-yodobenceno (D17)

Se calentó a reflujo durante 3 días una mezcla de 4-yodofenol (10 g; 45,5 mmoles), 1-bromo-3-cloropropano (9 g; 56,8 mmoles) y carbonato de potasio (12,6 g; 91 mmoles) en

20

2-butanona (150 ml). El sólido se separó por filtración y el disolvente se separó por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con n-pentano-acetato de etilo 20-1 para dar el producto como un
 5 aceite incoloro (13,0 g; 96%), MS (ES+), m/e 296 & 298 [M+H]⁺.

Descripción 18

(2R)-1-{3-[(4-Yodofenil)oxi]propil}-2-metilpirrolidina (D18)

10 Se calentó a reflujo durante 18 horas una mezcla de 1-[(3-cloropropil)oxi]-4-yodobenceno (13 g; 43,8 mmoles) (D17), (2R)-2-metilpirrolidina (2,63 g; 15,8 mmoles), carbonato de potasio (6,6 g; 43,8 mmoles) y yoduro de potasio (7,9 g; 43,8 mmoles) en acetonitrilo (100 ml). El sólido se
 15 separó por filtración y el disolvente se separó por evaporación. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. Este residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con
 20 diclorometano-amoniaco 2 M en metanol 20-1 para dar el producto como un sólido amarillo (2,41 g; 44%), MS (ES+), m/e 346 [M+H]⁺.

Descripción 19

4-Hidroxi-4-[4-[(3-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]propil)-oxi]fenil-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D19)

25 Se trató a -70°C con n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 3,5 ml, 8,69 mmoles) una disolución de (2R)-1-{3-[(4-yodofenil)oxi]propil}-2-metilpirrolidina (2,4 g; 6,95 mmoles) (D18) en THF (40 ml). Después de agitar a -70°C durante
 30 te 30 minutos se añadió gota a gota una disolución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,73 g, 8,69 mmoles) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con
 35 acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó usando cromato-

grafía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano - amoníaco 2 M en metanol 20-1 para dar el compuesto del título (0,75 g, 26%); MS (ES+), m/e 419 [M+H]⁺.

Descripción 20

- 5 **4-[4-({3-[(2R)-2-Metil-1-pirrolidinil]propil}oxi)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D20)**

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una disolución de 4-hidroxi-4-[4-({3-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]propil}oxi)fenil]-1-piperidinacarboxilato de 10 1,1-dimetiletilo (D19) en una mezcla de diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml). El disolvente se separó por evaporación para dar el producto como su sal trifluoroacetato (1,22 g), MS (ES+), m/e 301 [M+H]⁺.

Descripción 21

- 15 **4-[4-({3-[(2R)-2-Metil-1-pirrolidinil]propil}oxi)fenil]-piperidina (D21)**

Se hidrogenó a 3,40 atm y temperatura ambiente durante 18 horas una disolución de 4-[4-({3-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]propil}oxi)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina 20 (D20) (1,95 g, 4,49 mmoles) en etanol (20 ml) que contenía paladio sobre carbono (pasta al 10%, 0,4 g). La mezcla se filtró a través de un compuesto auxiliar de filtración y el filtrado se evaporó a vacío para dar el compuesto del título como su sal de trifluoroacetato (1,05 g), MS (ES+), m/e 25 303 [M+H]⁺.

Descripción 22

4-Hidroxi-4-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D22)

Se trató a -70°C con n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 30 40,3 ml, 0,10 mmoles) una disolución de 1-yodo-4-[(fenilmetil)oxi]oxibenceno (25 g; 80,6 mmoles) en THF (300 ml). Después de agitar a -70°C durante 30 minutos se añadió gota a gota una disolución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (20,1 g, 0,10 35 mmoles) en THF (150 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato

de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para dar un residuo que se purificó usando cromatografía de gel de sílice eluyendo con hexano - acetato de etilo 4-1 para dar el compuesto del título (15,9 g, 51%); RMN (CDCl₃), δ 1,48 (s, 9H), 1,73 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,97 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 7H).

Descripción 23

10 **4-{4-[(Fenilmetil)oxi]fenil}-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D23)**

A una disolución agitada de 4-hidroxi-4-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D22) (16,3 g; 42,5 mmoles) en diclorometano 15 (35 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (35 ml). Después de 2 horas, el disolvente se separó por evaporación y el residuo se vertió en una disolución de hidróxido de sodio 2 M. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con agua y se secó (7,2 g; 64%), MS (ES+), m/e 266 [M+H]⁺.

20 Descripción 24

4-{4-[(Fenilmetil)oxi]fenil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D24)

Se añadió dicloruro de etanodioilo (5,1 ml; 58 mmoles) a una disolución de ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico 25 (7,4 g; 57 mmoles) en diclorometano (50 ml) y dimetilformamida (0,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas el disolvente se separó por evaporación y el residuo se disolvió en diclorometano (30 ml). Se añadió esta disolución gota a gota a una mezcla de 4-{4- 30 [(fenilmetil)oxi]fenil}-1,2,3,6-tetrahidropiridina (14,4 g; 54,2 mmoles) (D23) y trietilamina (8,3 ml; 59,6 mmoles) en diclorometano (100 ml). Después de 1 hora esta mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1M, agua, disolución de carbonato de sodio 1M y salmuera, se secó con sulfato de sodio y 35 se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con diclorometano - metanol 98-2 para dar un sólido blanco (6,87 g; 34%), MS (ES+), m/e 378

23

[M+H]⁺.

Descripción 25

4-[1-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]fenol (D25)

5 Se hidrogenó a 3,40 atm y temperatura ambiente sobre paladio sobre carbono al 10% una disolución de 4-{4-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D24) (13,6 g, 36,1 mmoles) en tetrahydrofurano (500 ml). Después de 18 horas,
10 el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó a vacío para dar cristales incoloros (10,1 g; 96%), MS (ES⁺), m/e 290 [M+H]⁺.

Descripción 26

4-{4-[(3-Cloropropil)oxi]fenil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidina (D26)

15 Se calentó a reflujo durante 18 horas una mezcla de 4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]fenol (2,57 g; 8,9 mmoles) (D25), 1-bromo-3-cloropropano (1,1 ml; 10,7 mmoles) y carbonato de potasio (2,5 g; 17,8 mmoles) en
20 2-butanona (100 ml). El sólido se separó por filtración y el disolvente se separó por evaporación. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. Este residuo se purificó por cromatografía en
25 columna de sílice eluyendo con hexano - acetato de etilo 1-1 para dar el producto como un aceite incoloro (2,54 g; 78%), MS (ES⁺), m/e [M+H]⁺.

Descripción 27

3-({4-[1-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]-fenil}oxi)-1-propanol (D27)

30 Se calentó a reflujo durante 18 horas una mezcla de 4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]fenol (D25) (10,1 g; 34,7 mmoles) (D25), 3-cloro-1-propanol (4,3 ml; 43,4 mmoles) y carbonato de potasio (9,6 g; 69,4 mmoles) en 2-butanona (200 ml). El sólido se separó por filtración y el disolvente se separó por evaporación. El residuo se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo.

Los extractos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. Este residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexano - acetato de etilo 1-1 para dar el producto como un aceite incoloro
 5 (9,32 g; 77%), MS (ES+), m/e 348 [M+H]⁺.

Descripción 28

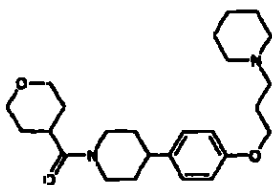
Metanosulfonato de 3-({4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]fenil}oxi)propilo (D28)

Se añadió a una mezcla de 3-({4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]fenil}oxi)-1-propanol
 10 (0,5 g; 1,44 mmoles) (D27) y trietilamina (0,6 ml; 4,3 mmoles) en diclorometano (15 ml) una disolución de cloruro de metanosulfonilo (0,22 ml; 2,9 mmoles) en diclorometano (5 ml). Después de 1 hora la mezcla se lavó con agua, se secó
 15 con sulfato de sodio y se evaporó para dar un sólido amarillo (0,61 g; 99%), RMN (CDCl₃), δ 1,55-1,655 (6H, m), 1,90-1,98 (4H, m), 2,22 (2H, m), 2,62-2,81 (3H, m), 2,99 (3H, s), 3,14 (H, m), 3,46 (2H, t), 4,02-4,09 (5H, m), 4,80 (H, m), 6,85 (2H, m), 7,10 (2H, m).

20

Ejemplo 1

4-(4-{[3-(1-Piperidinil)propil]oxi}fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidina (E1)



25

Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos una mezcla de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (130 mg, 1 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (135 mg, 1 mmol) y N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno (550 mg, 1
 30 mmol, capacidad de carga de la resina 1,8 mmoles/g) en diclorometano (8 ml). Se añadió una disolución de 1-(3-({4-(4-piperidinil)fenil}oxi)propil)piperidina (D3) (151 mg, 0,5 mmoles) en diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de una columna SCX eluyendo con metanol seguido por una disolución de amoníaco 0,880 al 10% en metanol para eluir el producto. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano 1:9:90 para dar el compuesto del título (127 mg, 63%); MS (AP+), m/e 415 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 1 (preparación alternativa)**

4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidina (E1)

Se calentó a reflujo durante 18 horas una mezcla de 4-{4-[(3-cloropropil)oxi]fenil}-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidina (D26) (14,33 g; 39,2 mmoles), piperidina (7,5 ml; 78,4 mmoles), carbonato de potasio (10,8 g; 78,4 mmoles) y yoduro de potasio (13,0 g; 78,4 mmoles) en 2-butanona (120 ml). El sólido se separó por filtración y el disolvente se separó por evaporación. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con amoníaco 2M en metanol - diclorometano 5-95 para dar el producto como un sólido incoloro (14,7 g; 90%), MS (ES+), m/e 415 [M+H]⁺.

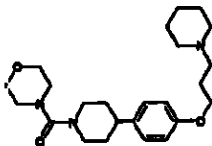
25 **Ejemplos 2-7**

Los ejemplos 2-7 (E2-E7) se prepararon a partir de 1-(3-([4-(4-piperidinil)fenil]oxi)propil)piperidina (D3) usando un método análogo al descrito en el ejemplo 1 (E1) sustituyendo el ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico por el ácido apropiado indicado en la tabla.

Ejemplo	Ácido	Espectro de masas
4-([4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)benzonitrilo (E2)	Ácido 4-cianobenzoico	MS (ES+), m/e 432 [M+H] ⁺
4-([4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)piridina (E3)	Ácido isonicotínico	MS (ES+), m/e 408 [M+H] ⁺
4-([4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-1-([1-pirrolidinil]carbonil)fenil]carbonil)piperidina (E4)	Ácido 4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)benzoico (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS (ES+), m/e 504 [M+H] ⁺
1-([4-(Metilsulfonil)fenil]carbonil)-4-(4-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)-fenil)piperidina (E5)	ácido 4-metanosulfonilbenzoico	MS (ES+), m/e 485 [M+H] ⁺
1-([4-Fluorofenil]carbonil)-4-(4-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)fenil)-piperidina (E6)	Ácido 4-fluorobenzoico	MS (ES+), m/e 425 [M+H] ⁺
3-([4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)piridina (E7)	Ácido nicotínico	MS (ES+), m/e 408 [M+H] ⁺

Ejemplo 8

4-([4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)morfolina (E8)



Se añadió cloruro de morfolina-carbonilo (71 µl; 0,48 mmoles) a una mezcla de 1-(3-([4-(4-piperidinil)fenil]oxi)propil)piperidina (D3) (120 mg, 0,4 mmoles) y dietilaminometilpoliestireno (300 mg de 3,2 mmoles/g) en DCM (5 ml). Después de agitar durante 60 minutos, la mezcla

77

se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano 1:9:90 para dar el compuesto del título (118 mg, 62%); MS (ES+), m/e 416 [M+H]⁺.

5

Ejemplos 9-10

Los ejemplos 9-10 (E9-E10) se prepararon usando el método descrito para el ejemplo 8 sustituyendo el cloruro de morfolina-carbonilo por el cloruro de carbonilo apropiado

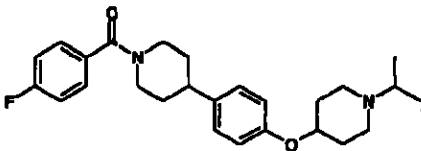
10

Ejemplo	Cloruro de carbonilo	Espectro de masas
1-(1-Piperidinilcarbonil)-4-(4-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)fenil)piperidina (E9)	Cloruro de piperidina-1-carbonilo	MS (ES+), m/e 414 [M+H] ⁺
4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)feril)-1-(1-pirrolidinilcarbonil)piperidina (E10)	Cloruro de pirrolidina-1-carbonilo	MS (ES+), m/e 400 [M+H] ⁺

Ejemplo 11

15

1-(4-Fluoro-fenil)-1-[4-[4-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-piperidin-1-il]metanona (E11)



20

Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos una mezcla de ácido 4-fluorobenzoico (112 mg, 0,8 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (108 mg, 0,8 mmoles) y N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno (330 mg, 0,8 mmoles, capacidad de carga de la resina 1,8 mmoles/g) en diclorometano (5 ml). Se añadió una disolución de 1-(1-metiletil)-4-([4-(4-piperidinil)fenil]oxi)piperidina (D8)

25

(120 mg, 0,4 mmoles) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se

10 Ejemplo 12

CC1CN(CCC1C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)C(=O)N4CCN(C4)C5=CC=C(C=C5)C#N)C6=CC=C(C=C6)

Se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos una
mezcla de ácido 4-cianobenzoico (88 mg, 0,6 mmoles), 1-
hidroxibenzotriazol hidrato (81 mg, 0,6 mmoles) y N-
ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno (250 mg, 0,6
mmoles, capacidad de carga de la resina 1,8 mmoles/g) en
diclorometano (4 ml). Se añadió una disolución de 1-(1-
metiletil)-4-[[4-(4-piperidinil)fenil]oxi]piperidina (D8)
(120 mg, 0,4 mmoles) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se
agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se
filtró a través de una columna SCX eluyendo con metanol se-
guido por una disolución de amoníaco 0,880 al 10% en meta-
nol para eluir el producto. El residuo se purificó por cro-
matografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de di-
solución de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90)
para dar el compuesto del título (132 mg, 78%); MS (ES+),
m/e 432 [M+H]⁺. RMN (CDCl₃) δ 1,06 (6H, d), 1,84 (4H, m),
2,00 (4H, m), 2,39 (2H, m), 2,79 (4H, m), 2,87 (H, m), 3,15
(H, m), 3,69 (H, m), 4,27 (H, m), 4,85 (H, m), 6,86 (2H,
m), 7,10 (2H, m), 7,54 (2H, m), 7,72 (2H, m).

7d

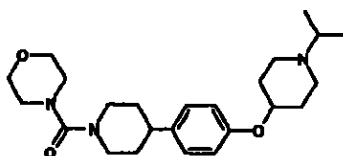
Ejemplos 13-18

Los ejemplos 13-18 (E13-E18) se prepararon a partir de 1-(1-metiletil)-4-([4-(4-piperidinil)fenil]oxi)piperidina (D8) usando un método análogo al descrito para el ejemplo 11 cambiando el ácido 4-fluorobenzoico por el ácido apropiado indicado en la tabla de más adelante:

Ejemplo	Ácido	Espectro de masas
1-(1-Metiletil)-4-([4-(1-([4-(1-pirrolidinil)carbonil)fenil]carbonil)-4-piperidinil]fenil]oxi)piperidina (E13)	Ácido 4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)benzoico (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS (ES+), m/e 504 [M+H] ⁺
1-(1-Metiletil)-4-([4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]fenil]oxi)piperidina (E14)	Ácido tetrahidropiran-4-carboxílico	MS (ES+), m/e 415 [M+H] ⁺
1-(1-Metiletil)-4-([4-(1-([4-(metilsulfonil)fenil]carbonil)-4-piperidinil]fenil]oxi)piperidina (E15)	ácido 4-metanosulfonilbenzoico	MS (ES+), m/e 485 [M+H] ⁺
1-(1-Metiletil)-4-([4-(1-[3-(metiloxi)propanoil]-4-piperidinil]fenil]oxi)piperidina (E16)	Ácido 3-metoxipropiónico	MS (ES+), m/e 389 [M+H] ⁺
4-([4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)piridina (E17)	Ácido isonicotínico	MS (ES+), m/e 408 [M+H] ⁺
3-([4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)piridina (E18)	Ácido nicotínico	MS (ES+), m/e 408 [M+H] ⁺

Ejemplo 19

4-([4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)morfolina (E19)

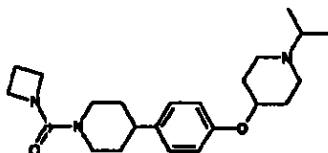


Se añadió cloruro de morfolina-carbonilo (71 µl; 0,48 mmoles) a una mezcla de 1-(1-metiletil)-4-([4-(4-piperidinil)fenil]oxi)piperidina (D8) (120 mg, 0,4 mmoles) y dietilaminometil-poliestireno (300 mg de 3,2 mmoles/g) en

DCM (5 ml). Después de agitar durante 60 minutos, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano 1:9:90 para dar el compuesto del título (127 mg, 78%); MS (ES+), m/e 416 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

1-(1-Azetidinilcarbonil)-4-(4-{[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)piperidina (E20)



10

Se añadió gota a gota una disolución de 1-(1-metiletil)-4-{[4-(4-piperidinil)fenil]oxi}piperidina (D8) (150 mg; 0,5 mmoles) en DCM (3 ml) a una disolución agitada de fosgeno en tolueno (2 ml de disolución 2M; 4 mmoles). Después de 30 minutos, el disolvente se separó a vacío y el residuo se redisolvió en DCM (5 ml). Esta disolución se trató con trietilamina (146 µl; 1,1 mmoles) y azetidina (37 µl; 0,55 mmoles) y se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para dar el compuesto del título (109 mg, 58%); MS (ES+), m/e 386 [M+H]⁺.

25 Ejemplos 21-22

Los ejemplos 21-22 se prepararon a partir de 1-(1-metiletil)-4-{[4-(4-piperidinil)fenil]oxi}piperidina (D8) usando un método análogo al descrito para el ejemplo 20, cambiando la azetidina por la amina apropiado indicada en la tabla de más adelante:

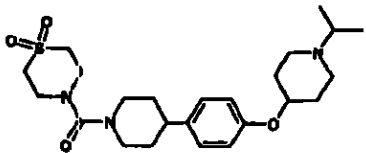
30

61.

Ejemplo	Amina	Espectro de masas
1-(1-Metiletil)-4-((4-[1-(1-pirrolidinil)carbonil)-4-piperidinil]fenil)oxi)piperidina (E21)	Pirrolidina	MS (ES+), m/e 400 [M+H] ⁺
1-(1-Metiletil)-4-((4-[1-(1-piperidinil)carbonil)-4-piperidinil]fenil)oxi)piperidina (E22)	Piperidina	MS (ES+), m/e 414 [M+H] ⁺

Ejemplo 23

4-[[4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil]tiomorfolina 1,1-dióxido (E23)



Se añadió gota a gota una disolución de 1-(1-metiletil)-4-([4-(4-piperidinil)fenil]óxi)piperidina (D8) (150 mg; 0,5 mmoles) en DCM (3 ml) a una disolución agitada de fosgeno en tolueno (2 ml de disolución 2M; 4 mmoles). Después de 30 minutos, el disolvente se separó a vacío y el residuo se redisolvió en DCM (5 ml). Esta disolución se trató con trietilamina (146 µl; 1,1 mmoles) y tiomorfolina 1,1-dióxido (J. Med. Chem. 37(7), 913-923, 1994) (148 mg; 0,55 mmoles) y se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió metilisocianato-poliestireno (1,1 g de resina de 1,8 mmoles/g de capacidad de carga; 2 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para dar el compuesto del título (122 mg, 53%); MS (ES+), m/e 464 [M+H]⁺.

62

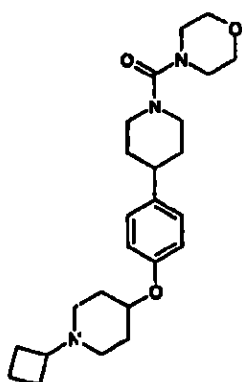
Ejemplos 24-29

Los ejemplos 24-29 (E24-E29) se prepararon a partir de 1-ciclobutil-4-([4-(4-piperidinil)fenil]oxi)piperidina (D10) usando un método análogo al descrito para el ejemplo 11 (E11) usando el ácido apropiado indicado en la tabla de más adelante:

Ejemplo	Ácido	Espectro de masas
4-([4-(4-([1-Ciclobutil-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil)carbonil]benzonitrilo (E24)	Ácido 4-cianobenzoico	MS (ES+), m/e 444 [M+H] ⁺
1-Ciclobutil-4-([4-(1-([4-fluorofenil)carbonil]-4-piperidinil)fenil]oxi)piperidina (E25)	Ácido 4-fluorobenzoico	MS (ES+), m/e 437 [M+H] ⁺
1-Ciclobutil-4-([4-(1-([4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil]carbonil)-4-piperidinil)fenil]oxi)piperidina (E26)	Ácido 4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)benzoico (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS (ES+), m/e 516 [M+H] ⁺
1-Ciclobutil-4-([4-(1-[3-(metiloxi)propanoil]-4-piperidinil)fenil]oxi)piperidina (E27)	ácido 3-metoxipropiónico	MS (ES+), m/e 401 [M+H] ⁺
4-([4-(4-([1-Ciclobutil-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil)carbonil]piridina (E28)	Ácido isonicotínico	MS (ES+), m/e 420 [M+H] ⁺
3-([4-(4-([1-Ciclobutil-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil)carbonil]piridina (E29)	Ácido nicotínico	MS (ES+), m/e 420 [M+H] ⁺

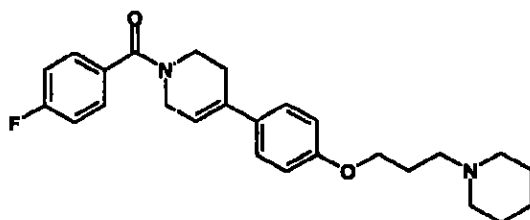
Ejemplo 30

10 4-([4-(4-([1-Ciclobutil-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil)carbonil]morfolina (E30)



15

1-[(4-Fluorofenil) carbonil]-4-(4-{ [3-(1-piperidinil)-propil]oxi}fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E31)



20 Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos una mezcla de ácido 4-fluorobenzoico (140 mg, 1,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (135 mg, 1,0 mmol) y N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno (550 mg, 1,0 mmol, capacidad de carga de la resina 1,8 mmoles/g) en di-

8H

clorometano (5 ml). Se añadió una disolución de 4-(4-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D12) (150 mg, 0,5 mmoles) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La
5 mezcla se filtró a través de una columna SCX eluyendo con metanol seguido por una disolución de amoníaco 0,880 al 10% en metanol para eluir el producto. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano
10 (1:9:90) para dar el compuesto del título (137 mg, 64%); MS (ES+), m/e 423 [M+H]⁺.

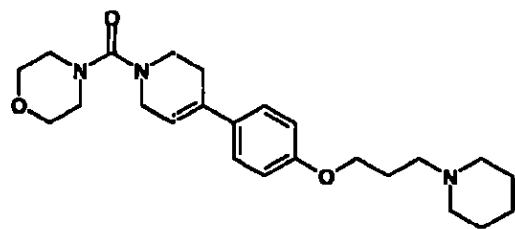
Ejemplos 32-35

Los ejemplos 32-35 (E32-E35) se prepararon a partir de
15 4-(4-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D12) usando un método análogo al descrito para el ejemplo 31 usando el ácido apropiado indicado en la tabla de más adelante:

Ejemplo	Ácido	Espectro de masas
4-([4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil)benzonitrilo (E32)	Ácido 4-cianobenzoico	MS (ES+), m/e 430 [M+H] ⁺
4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-1-([4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E33)	Ácido 4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)benzoico (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS (ES+), m/e 502 [M+H] ⁺
4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-1-(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E34)	Ácido tetrahidro-4-carboxílico	MS (ES+), m/e 413 [M+H] ⁺
1-([4-(Metilsulfonil)fenil]carbonil)-4-(4-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E35)	ácido 4-metanosulfonilbenzoico	MS (ES+), m/e 483 [M+H] ⁺

8

Ejemplo 36
4-[(4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil]morfolina (E36)



5 Se añadió cloruro de morfolina-carbonilo (116 µl; 0,55 mmoles) a una mezcla de 4-(4-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D12) (150 mg, 0,5 mmoles) y dietilaminometil-poliestireno
10 (330 mg de 3,2 mmoles/g) en DCM (5 ml). Después de agitar durante 60 minutos, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de una disolución de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano 1:9:90 para dar el compuesto
15 del título (126 mg, 62%); MS (ES+), m/e 414 [M+H]⁺.

Ejemplos 37-38

Los ejemplos 37-38 (E37-E38) se prepararon a partir de 4-(4-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)fenil)-1,2,3,6-
20 tetrahidropiridina (D12) usando un método análogo al descrito para el ejemplo 36 usando el cloruro de carbonilo apropiado indicado en la tabla de más adelante:

Ejemplo	Cloruro de carbonilo	Espectro de masas
1-(1-Piperidinil)carbonil)-4-(4-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E37)	Cloruro de piperidinacarbonilo	MS (ES+), m/e 412 [M+H] ⁺
4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)-fenil)-1-(1-pirrolidinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E38)	Cloruro de pirrolidinacarbonilo	MS (ES+), m/e 398 [M+H] ⁺

86

Ejemplos 39-44

Los ejemplos 39-44 (E39-E44) se prepararon a partir de 4-(4-{[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D16) usando un método análogo al descrito para el ejemplo 11 (E11) usando el ácido apropiado indicado en la tabla de más adelante:

Ejemplo	Ácido	Espectro de masas
1-[(4-Fluorofenil)carbonil]-4-(4-{[1-(1-metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E39)	Ácido 4-fluorobenzoico	MS (ES+), m/e 423 [M+H] ⁺
4-{[4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil}benzonitrilo (E40)	Ácido 4-cianobenzoico	MS (ES+), m/e 430 [M+H] ⁺
4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-{[4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E41)	Ácido 4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)benzoico (J. Med. Chem. 46(10), 1845, 2003)	MS (ES+), m/e 502 [M+H] ⁺
4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E42)	ácido tetrahidropiran-4-carboxílico	MS (ES+), m/e 413 [M+H] ⁺
4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-{[4-(metilsulfonil)fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E43)	Ácido 4-metanosulfonilbenzoico	MS (ES+), m/e 483 [M+H] ⁺
4-{[4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil}piridina (E44)	Ácido isonicotínico	MS (ES+), m/e 406 [M+H] ⁺

Ejemplos 45-47

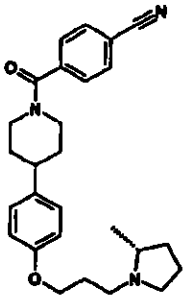
Los ejemplos 45-47 (E45-E47) se prepararon a partir de 4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (D16) usando un método análogo al descrito para el ejemplo 36, usando el cloruro de carbonilo apropiado indicado en la tabla de más adelante:

87

Ejemplo	Cloruro de carbonilo	Espectro de masas
4-([4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil]morfolina (E45)	Cloruro de morfolinacarbonilo	MS (ES+), m/e 414 [M+H] ⁺
4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-(1-piperidinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E46)	Cloruro de piperidinacarbonilo	MS (ES+), m/e 412 [M+H] ⁺
4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-(1-pirrolidinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (E47)	Cloruro de piperidinacarbonilo	MS (ES+), m/e 398 [M+H] ⁺

Ejemplo 48

4-([4-[4-([3-[(2R)-2-Metil-1-pirrolidinil]propil]oxi)-fenil]-1-piperidinil]carbonil]benzonitrilo (E48)

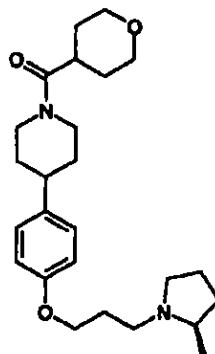


Se agitó a temperatura ambiente durante 3 días una
mezcla de 4-[4-([3-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]propil]-oxi)fenil]piperidina (D21) (1,05 g; 2 mmoles), trietilamina (1,4 ml; 10 mmoles) y cloruro de 4-cianobenzoilo (0,36 g; 2,2 mmoles) en diclorometano (20 ml). La mezcla se lavó con una disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se
secó con sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con diclorometano - amoníaco 2M en metanol 20-1, para dar un
aceite amarillo (0,4 g), MS (ES+), m/e 432 [M+H]⁺.

66

Ejemplo 49

4-[4-({3-[(2R)-2-Metil-1-pirrolidinil]propil}oxi)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidina (E49)

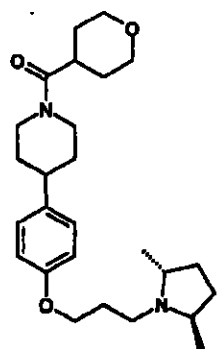


5 Se calentó a 50°C durante 18 horas una mezcla de metanosulfonato de 3-({4-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]fenil}oxi)propilo (0,15 g; 0,35 mmoles) (D28), hidrobromuro de (2R)-2-metilpirrolidina (0,11 g; 0,10 mmoles) y carbonato de potasio (0,2 g; 1,41 mmoles) en
 10 acetonitrilo (20 ml). La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con diclorometano - etanol - disolución de amoníaco 0,88
 15 200-10-1, para dar un sólido incoloro (0,11 g, 76%), MS (ES+), m/e 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

4-[4-({3-[(2R,5R)-2,5-Dimetil-1-pirrolidinil]propil}-oxi)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidina (E50)

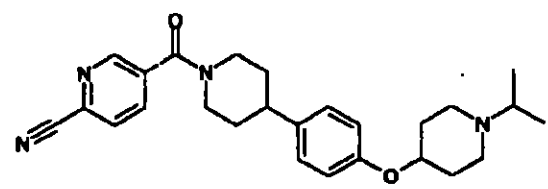
80



Se calentó a 50°C durante 18 horas una mezcla de meta-
nosulfonato de 3-({4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-
4-piperidinil]fenil}oxi)propilo (0,15 g; 0,35 mmoles)
5 (D28), hidrobromuro de (2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidina (0,11
g; 0,64 mmoles) y carbonato de potasio (0,2 g; 1,41 mmoles)
en acetonitrilo (20 ml). La mezcla se vertió en agua y se
extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se
secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se
10 purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo
con diclorometano - etanol - disolución de amoníaco 0,88
300-10-1, para dar un sólido incoloro (60 mg, 40%), MS
(ES+), m/e 429 [M+H]⁺.

15 **Ejemplo 51**

**5-([4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-
piperidinil]carbonil)-2-piridinacarbonitrilo (E51)**



20

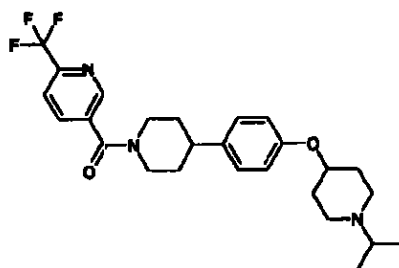
Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos una
mezcla de ácido 6-ciano-3-piridinacarboxílico (71 mg, 0,48
mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (75 mg, 0,48 mmoles)
y N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno (133 mg,
25 0,48 mmoles, capacidad de carga de la resina 1,8 mmoles/g)
en diclorometano (5 ml). Se añadió una disolución de 1-(1-

metiletil)-4-([4-(4-piperidinil)fenil]oxi)piperidina (D8) (120 mg, 0,4 mmoles) (75 mg, 0,24 mmoles) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de una columna SCX eluyendo con metanol seguido por una disolución de amoníaco 0,880 al 10% en metanol para eluir el producto. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 0,88:metanol: dicloro-
5 metano (1:9:90) para dar el compuesto del título (28 mg, 27%); MS (ES+), m/e 433 [M+H]⁺. RMN (CDCl₃), δ 1,06 (6H, d), 1,83 (4H, m), 2,00 (4H, m), 2,39 (2H, m), 2,79 (4H, m), 2,91 (H, m), 3,26 (H, m), 3,71 (H, m), 4,27 (H, m), 4,86 (H, m), 6,86 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,77 (H, d), 7,92 (H, d), 8,78 (H, s).

15

Ejemplo 52

5-{[4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-piperidinil]carbonil}-2(trifluorometil)piridina (E52)



20

Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos una mezcla de ácido 6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxílico (76 mg, 0,40 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (107
25 mg, 0,79 mmoles) y N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metil poliestireno (464 mg, 0,79 mmoles, capacidad de carga de la resina 1,7 mmoles/g) en diclorometano (5 ml). Se añadió una disolución de 1-(1-metiletil)-4-([4-(4-piperidinil)fenil]-oxi)piperidina (D8) (120 mg, 0,4 mmoles) en diclorometano
30 (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de una columna SCX eluyendo con metanol seguido por una disolución de amoníaco

al

0,880 al 10% en metanol para eluir el producto. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con una mezcla de disolución de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para dar el compuesto del título (55 mg, 35%); MS (ES+), m/e 476 [M+H]⁺. RMN (CDCl₃), δ 1,07 (6H, d), 1,83 (4H, m), 2,02 (4H, m), 2,39 (2H, m), 2,77 (4H, m), 2,91 (H, m), 3,23 (H, m), 3,74 (H, m), 4,27 (H, m), 4,88 (H, m), 6,86 (2H, m), 7,10 (2H, m), 7,76 (H, d), 7,96 (H, d), 8,80 (H, s).

10

Ejemplos 53-56

Los ejemplos 53-56 (E53-E56) se prepararon a partir de 1-(1-metiletil)-4-([4-(4-piperidinil)fenil]oxi)piperidina (D8) usando un método análogo al descrito para el ejemplo 11, cambiando el ácido 4-fluorobenzoico por el ácido apropiado indicado en la tabla de más adelante:

15

Ejemplo	Ácido	Espectro de masas
2-([4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)pirazina (E53)	Ácido 2-pirazinacarboxílico	MS (ES+), m/e 409 [M+H] ⁺
3-([4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)benzonitrilo (E54)	Ácido 3-cianobenzoico	MS (ES+), m/e 432 [M+H] ⁺
1-(1-Metiletil)-4-([4-1-([4-(trifluorometil)fenil]carbonil)-4-piperidinil]fenil]oxi)piperidina (E55)	Ácido 4-trifluorometilbenzoico	MS (ES+), m/e 475 [M+H] ⁺
6-([4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)quinoxalina (E56)	Ácido 6-quinoxalinacarboxílico	MS (ES+), m/e 459 [M+H] ⁺

Todas las publicaciones, que incluyen pero no se limitan a las patentes y a las solicitudes de patentes, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la misma por referencia como si se indicara que cada publicación individual fuera específica e individualmente incorporada por referencia a la presente memoria como si se explicara completamente.

25

92

Datos biológicos

Se puede preparar una preparación de membranas que contiene receptores H3 de la histamina según los siguientes procedimientos:

5

(i) Generación del linaje celular del receptor H3 de la histamina

Se clonó en un vector receptor, pCDNA3.1 TOPO (InVitrogen) el DNA que codifica el gen del receptor H3 de la histamina en seres humanos, y su cDNA se aisló de este vector por digestión de restricción de un DNA plásmido con las enzimas BamH1 y Not-1 y se ligó al vector de expresión inducible pGene (InVitrogen) digerido con las mismas enzimas. El sistema GeneSwitch™ (un sistema en el que la expresión transgénica se para en ausencia de un inductor y se inicia en presencia de un inductor) se hizo funcionar como se describe en las patentes de EE.UU. n°s: 5.364.791; 5.874.534; y 5.935.934. El DNA ligado se transformó en células bacterianas competentes anfitrionas de la cepa de DH5α de E. coli y se colocó en placas sobre agar Luria Broth (LB) que contenía 50 µg.ml⁻¹ de Zeocin™ (un antibiótico que permite la selección de células que expresan el gen *sh ble* que está presente en pGene y pSwitch). Las colonias que contenían el plásmido religado se identificaron por análisis de restricción. Se preparó DNA para transfectar en células de mamíferos a partir de cultivos de 250 ml de la bacteria anfitriona que contenía el plásmido pGeneH3 y se aisló usando un kit para preparaciones de DNA (Qiagen Midi-Prep) siguiendo las indicaciones del fabricante (Qiagen). 24 horas antes de su uso, se sembraron células CHO K1 previamente transfectadas con el plásmido regulador pSwitch (InVitrogen) a razón de 2x10⁶ células por matraz T75 en medio completo, que contenía medio Hams F12 (GIBCOBRL, Life Technologies) suplementado con suero bovino fetal dializado al 10% v/v, L-glutamina, e higromicina (100 µg.ml⁻¹). El DNA plásmido se transfectó a las células usando lipofectamina plus según las instrucciones del fabricante (InVitrogen). 48 horas

después de la transfección las células se colocaron en medio completo suplementado con $500 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ de ZeocinTM.

10-14 días después de la selección se añadió al medio de cultivo mifepristona (InVitrogen) 10 nM para inducir la
5 expresión del receptor. 18 horas después de la inducción las células se separaron del matraz usando ácido etileno-diamina-tetra-acético (EDTA; 1:5000; InVitrogen) a lo que siguieron varios lavados con una disolución salina a pH 7,4 tamponada con fosfatos, y se resuspendieron en medio de selección que contenía medio esencial mínimo (MEM), sin rojo
10 de fenol, y suplementado con sales de Earles y clon fetal II (Hyclone) al 3%. Se examinaron aproximadamente 1×10^7 células respecto a la expresión del receptor por tinción con un anticuerpo policlonal de conejo, 4a, criado frente al dominio N-terminal del receptor H3 de la histamina, in-
15 cubado en hielo durante 60 minutos, seguido por dos lavados en medio de selección. El anticuerpo enlazado al receptor se detectó por incubación de las células durante 60 minutos en hielo con un anticuerpo de cabra anticonejo, conjugado con un marcador de fluorescencia Alexa 488 (Molecular Pro-
20 bes). Tras dos lavados adicionales con medio de selección, las células se filtraron a través de FilconTM de $50 \mu\text{m}$ (BD Biosciences) y a continuación se analizaron en un citómetro de flujo FACS Vantage SE equipado con una unidad automática de deposición de células. Las células testigo fueron célu-
25 las no inducidas tratadas de una manera similar. Las células teñidas positivamente se seleccionaron como células únicas en placas de 96 pocillos que contenían medio completo que contenía $500 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ de ZeocinTM y se permitió que se expandieran antes de reanalizarlas respecto a la expresión
30 del receptor vía estudios de enlace de anticuerpos y ligandos. Para la preparación de membranas se seleccionó un clon, 3H3.

35 **(ii) Preparación de membranas a partir de células cultivadas**

Todas las etapas del protocolo se llevaron a cabo a

GH

4°C y con reactivos preenfriados. El pelet celular se resuspendió en 10 volúmenes de tampón A2 que contenía ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) 50 mM (pH 7,40) suplementado con leupeptina (acetil-leucil-leucil-arginal; Sigma L2884) 10^{-4} M, bacitracina 25 µg/ml (Sigma B0125), ácido etilenodiamina-tetra-acético (EDTA) 1 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1 mM y pepstaina A (Sigma) 2×10^{-6} M. A continuación, las células se homogeneizaron mediante dos golpes de presión de 15 segundos en un mezclador Waring de vidrio de 1 litro, seguido por centrifugación a 500 g durante 20 minutos. A continuación, el sobrenadante se centrifugó a 48.000 g durante 30 minutos. El pelet se resuspendió en 4 volúmenes de tampón A2 agitando con formación de vórtice durante 5 segundos, seguido por homogeneización en un homogeneizador Dounce (10-15 golpes). En este momento, la preparación se dividió en partes alícuotas en tubos de polipropileno y se almacenó a -70°C.

Los compuestos de la invención se pueden ensayar respecto a la actividad biológica *in vitro* según los siguientes ensayos:

(I) Ensayo de enlace al receptor H3 de la histamina

Para compuesto a ensayar, en un plato de 96 pocillos de paredes blancas con fondo transparente, se añade:

- (a) 10 µl de compuesto de ensayo (ó 10 µl de yodofenpropit (un conocido antagonista del receptor H3 de la histamina) con una concentración final de 10 mM) diluido a la concentración requerida en DMSO al 10%;
- (b) 10 µl de ^{125}I 4-[3-(4-yodofenilmetoxi)propil]-1H-imidazolio (yodoproxifan) (Amersham; 1,85 MBq/µl ó 50 µCi/ml; actividad específica ~ 2000 Ci/mmol) diluido a 200 pM en disolución amortiguadora del pH de ensayo (disolución amortiguadora del pH de Tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) 50 mM pH

as

- 7,4, ácido etilenodiamina-tetraacético (EDTA) 0,5 mM) para dar una concentración final de 20 pM; y
- (c) 80 µl de una mezcla perlas/membrana preparada suspendiendo perlas de análisis de centelleo por proximidad (SPA) tipo WGA-PVT a 100 mg/ml en disolución amortiguadora del pH de ensayo seguido por mezclado con la membrana (preparada según la metodología descrita anteriormente) y diluyendo en disolución amortiguadora del pH de ensayo para dar un volumen final de 80 µl que contiene 7,5 µg de proteína y 0,25 mg de perla por pocillo - la mezcla se premezcló a temperatura ambiente durante 60 minutos en un rodillo. El plato se agitó por sacudidas durante 5 minutos y a continuación se permitió que permaneciera a temperatura ambiente durante 3-4 horas antes de realizar la lectura en un contador Wallac Microbeta en un protocolo de recuento normalizado de tritio durante 1 minuto. Los datos se analizaron usando una ecuación logística de 4 parámetros.

(II) Ensayo del antagonista funcional del receptor H3 de la histamina

Para compuesto a ensayar, en un plato de 96 pocillos de paredes blancas con fondo transparente, se añade:

- (a) 10 µl de compuesto de ensayo (ó 10 µl de guanosina 5'-trifosfato (GTP) (Sigma) como testigo de enlace no específico) diluido a la concentración requerida en disolución amortiguadora del pH de ensayo (ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) 20 mM + NaCl 100 mM + MgCl₂ 10 mM, NaOH pH 7,4);
- (b) 60 µl de una mezcla perlas/membrana/GDP preparada suspendiendo perlas de análisis de centelleo por proximidad (SPA) tipo aglutinina de germen de trigo-poliviniltolueno (WGA-PVT) a 100 mg/ml en disolución amortiguadora del pH de ensayo, segui-

96

do por mezclado con una membrana (preparada según la metodología descrita anteriormente) y diluyendo en disolución amortiguadora del pH de ensayo para dar un volumen final de 60 μ l que contiene 10 μ g de proteína y 0,5 mg de perlas por pocillo - la mezcla se premezcló a 4°C durante 30 minutos en un rodillo y justo antes de la adición al plato se añade una concentración final de guanosina 5'-trifosfato (GTP) (Sigma; diluido en disolución amortiguadora del pH de ensayo) 10 μ M; el plato se incuba a temperatura ambiente para equilibrar el antagonista con las perlas/receptor agitando con sacudidas durante 30 minutos seguido por la adición de:

(c) 10 μ l de histamina (Tocris) a una concentración final de 0,3 μ M; y

(d) 20 μ l de guanosina 5' [γ 35-S]tiotriofosfato, sal de trietilamina (Amersham; concentración de radioactividad = 37 kBq/ μ l ó 1 mCi/ml; actividad específica 1160 Ci/mmol) diluida a 1,9 nM en disolución amortiguadora del pH de ensayo para dar una concentración final de 0,38 nM.

A continuación, el plato se incuba en un agitador por sacudidas a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido por centrifugación durante 5 minutos a 1500 rpm. El plato se lee entre 3 y 6 horas después de centrifugar en un contador Wallac Microbeta en un protocolo de recuento normalizado de tritio durante 1 minuto. Los datos se analizan usando una ecuación logística de 4 parámetros. Como mínimo se usa la actividad basal, es decir, la histamina no añadida al pocillo.

Resultados

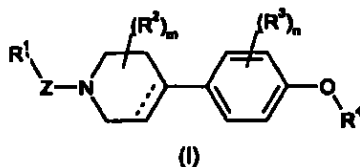
Los compuestos de los ejemplos E1-E53 se ensayaron en el ensayo de antagonistas funcionales del re-

ceptor H3 de la histamina y exhibieron valores $pK_b > 8,0$, más particularmente los compuestos de los ejemplos E1-E38 exhibieron valores $pK_b > 8,5$, mucho más particularmente los compuestos de los ejemplos E12, E51 y E52 exhibieron valores $pK_b > 9,0$.

cfb

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que:

R^1 representa -alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heterociclilo, heteroarilo, -alquil C_{1-6} -arilo, -alquil C_{1-6} -heteroarilo, -alquil C_{1-6} -heterociclilo, -aril-X-arilo, -aril-X-heteroarilo, -aril-X-heterociclilo, -heteroaril-X-arilo, -heteroaril-X-heteroarilo, -heteroaril-X-heterociclilo, -heterociclil-X-arilo, -heterociclil-X-heteroarilo o -heterociclil-X-heterociclilo,

en la que dichos grupos alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heteroarilo y heterociclilo R^1 pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, halo-alquilo C_{1-6} , polihalo-alquilo C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , polihalo-alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -tio, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} -alcoxi C_{1-6} , alcanilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo, alquil C_{1-6} -sulfinilo, alquil C_{1-6} -sulfonilo, alquil C_{1-6} -sulfonil-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -sulfonamido-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -amido-alquilo C_{1-6} , arilsulfonilo, arilsulfonilo, ariloxi, arilsulfonamido, arilcarboxamido, aroilo, o $NR^{15}R^{16}$, - $CONR^{15}R^{16}$, - $NR^{15}COR^{16}$, - $NR^{15}SO_2R^{16}$, o - $SO_2NR^{15}R^{16}$, en los que R^{15} y R^{16} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} o conjuntamente forman un anillo heterocíclico;

X representa un enlace, O, CO, OCH_2 , CH_2O o SO_2 ;

Z representa CO, $CONR^{10}$ o SO_2 ;

99

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heterociclilo, heteroarilo;

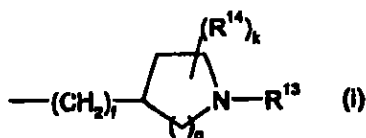
-- representa un enlace simple o doble;

m y n representan independientemente 0, 1 ó 2;

5 R^2 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} o alcoxí C_{1-6} ;

R^3 representa halógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxí, alcoxí C_{1-6} , ciano, amino, -CO-alquilo C_{1-6} , -SO₂-alquilo C_{1-6} o trifluorometilo;

10 R^4 representa $-(CH_2)_q-NR^{11}R^{12}$ o un grupo de fórmula (i):



en la que q es 2, 3 ó 4;

15 $-NR^{11}R^{12}$ representa un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) grupos R^{17} ;

R^{13} representa alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , -alquil C_{1-6} -alcoxí C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-8} ;

20 R^{14} y R^{17} representan independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo, OH o alcoxí C_{1-6} ;

f es 0 ó 1;

g es 1 ó 2

k es 0, 1 ó 2

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 representa:

-arilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 átomos de halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , ciano o SO₂Me;

30 -aril-X-heterociclilo;

-heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos halo-alquilo C_{1-6} o ciano;

-heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 grupos oxo; o

100

-alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ representa tetrahidropiraniilo, 4-cianofenilo, 2-cianopiridin-3-ilo o 2-trifluorometilpiridin-3-ilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R¹ representa 4-cianofenilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X y Z representan ambos CO.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que — representa un enlace simple.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que m y n representan ambos 0.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁴ representa -(CH₂)_q-NR¹¹R¹², q representa 3 y el grupo -NR¹¹R¹² representa N-piperidinilo o N-pirrolidinilo opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 grupos alquilo C₁₋₆ o R⁴ representa un grupo de fórmula (i) en la que f y k representan ambos 0, g representa 2 y R¹³ representa un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈.

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R⁴ representa un grupo de fórmula (i) en la que f y k representan ambos 0, g representa 2 y R¹³ representa un grupo i-propilo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:

4-(4-{[3-(1-Piperidinil)propil]oxi}fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidina;

4-{[4-(4-{[3-(1-Piperidinil)propil]oxi}fenil)-1-piperidinil]carbonil}benzonitrilo;

4-{[4-(4-{[3-(1-Piperidinil)propil]oxi}fenil)-1-

piperidinil]carbonil]piridina;
 4-(4-{[3-(1-Piperidinil)propil]oxi}fenil)-1-{[4-(1-
 pirrolidinilcarbonil)fenil]carbonil]piperidina;
 1-{[4-(Metilsulfonil)fenil]carbonil}-4-(4-{[3-(1-
 5 piperidinil)propil]oxi}fenil)piperidina;
 1-{[4-(Fluorofenil)carbonil]-4-(4-{[3-(1-piperidinil)-
 propil]oxi}fenil)piperidina;
 3-{[4-(4-{[3-(1-Piperidinil)propil]oxi}fenil)-1-
 piperidinil]carbonil]piridina;
 10 4-{[4-(4-{[3-(1-Piperidinil)propil]oxi}fenil)-1-
 piperidinil]carbonil]morfolina;
 1-(1-Piperidinilcarbonil)-4-(4-{[3-(1-piperidinil)-
 propil]oxi}fenil)piperidina;
 4-(4-{[3-(1-Piperidinil)propil]oxi}fenil)-1-(1-
 15 pirrolidinilcarbonil)piperidina;
 1-(4-Fluoro-fenil)-1-{4-[4-(1-isopropil-piperidin-4-
 iloxi)fenil]-piperidin-1-il}metanona;
 1-(1-Metiletil)-4-{[4-(1-{[4-(1-pirrolidinilcarbonil)-
 fenil]carbonil}-4-piperidinil)fenil]oxi}piperidina;
 20 1-(1-Metiletil)-4-({4-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-
 ilcarbonil)-4-piperidinil]fenil}oxi)piperidina;
 1-(1-Metiletil)-4-{[4-(1-{[4-(metilsulfonil)fenil]-
 carbonil}-4-piperidinil)fenil]oxi}piperidina;
 1-(1-Metiletil)-4-([4-{1-[3-(metiloxi)propanoil]-4-
 25 piperidinil}-fenil]oxi)piperidina;
 4-{[4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-
 piperidinil]carbonil]piridina;
 3-{[4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-
 piperidinil]carbonil]piridina;
 30 4-{[4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-
 piperidinil]carbonil]morfolina;
 1-(1-Azetidinilcarbonil)-4-(4-{[1-(1-metiletil)-4-
 piperidinil]oxi}fenil)piperidina;
 1-(1-Metiletil)-4-({4-[1-(1-pirrolidinilcarbonil)-4-
 35 piperidinil]fenil}oxi)piperidina;
 1-(1-Metiletil)-4-({4-[1-(1-piperidinilcarbonil)-4-
 piperidinil]fenil}oxi)piperidina;

102

- 4-([4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil)tiomorfolina 1,1-dióxido;
- 4-([4-(4-([1-Ciclobutil-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil]benzonitrilo;
- 5 1-Ciclobutil-4-([4-(1-([4-fluorofenil]carbonil)-4-piperidinil]fenil)oxi]piperidina;
- 1-Ciclobutil-4-([4-(1-([4-(1-pirrolidinilcarbonil)-fenil]carbonil)-4-piperidinil]fenil)oxi]piperidina;
- 1-Ciclobutil-4-([4-(1-[3-(metiloxi)propanoil]-4-piperidinil]fenil)oxi]piperidina;
- 10 4-([4-(4-([1-Ciclobutil-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil]piridina;
- 3-([4-(4-([1-Ciclobutil-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil]piridina;
- 15 4-([4-(4-([1-Ciclobutil-4-piperidinil]oxi)fenil)-1-piperidinil]carbonil]morfolina;
- 1-[4-Fluorofenil]carbonil]-4-(4-([3-(1-piperidinil)-propil]oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
- 4-([4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-3,6-
- 20 dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil]benzonitrilo;
- 4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-1-([4-(1-pirrolidinilcarbonil]fenil]carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
- 4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-1-
- 25 (tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
- 1-([4-(Metilsulfonil]fenil]carbonil)-4-(4-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
- 4-([4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-3,6-
- 30 dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil]morfolina;
- 1-(1-Piperidinilcarbonil)-4-(4-([3-(1-piperidinil)propil]oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
- 4-(4-([3-(1-Piperidinil)propil]oxi)fenil)-1-(1-pirrolidinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
- 35 1-[4-Fluorofenil]carbonil]-4-(4-([1-(1-metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
- 4-([4-(4-([1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi)fenil)-

103

- 3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil)benzonitrilo;
 4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-{[4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil]carbonil}-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
 5 4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
 4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-{[4-(metilsulfonil)fenil]carbonil}-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
 10 4-{[4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil}piridina;
 4-{[4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]carbonil}morfolina;
 4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-(1-piperidinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
 15 4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-(1-pirrolidinilcarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
 4-({4-[4-({3-[(2R)-2-Metil-1-pirrolidinil]propil}oxi)-fenil]-1-piperidinil}carbonil)benzonitrilo;
 20 4-[4-({3-[(2R)-2-Metil-1-pirrolidinil]propil}oxi)-fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidina;
 4-[4-({3-[(2R,5R)-2,5-Dimetil-1-pirrolidinil]propil}-oxi)fenil]-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperidina;
 2-({4-[4-({[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-piperidinil]carbonil}pirazina;
 25 3-{[4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-piperidinil]carbonil}benzonitrilo;
 1-(1-Metiletil)-4-({4-[1-({4-(trifluorometil)fenil]-carbonil}-4-piperidinil)fenil]oxi}piperidina;
 30 6-{[4-(4-{[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-piperidinil]carbonil}quinoxalina;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:
 35 5-({4-[4-({[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-piperidinil]carbonil}-2-piridinacarbonitrilo; y
 5-({4-[4-({[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-

104

piperidinil]carbonil)-2-(trifluorometil)piridina;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:
5 4-[[4-(4-[[1-(1-Metiletil)-4-piperidinil]oxi}fenil)-1-
piperidinil]carbonil]benzonitrilo, o una de sus sales far-
macéuticamente aceptables.

13. Una composición farmacéutica, que comprende el
10 compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente
aceptables, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente
aceptable.

15 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 12, para usar en terapia.

15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 12, para usar en el tratamiento de enfermeda-
20 des neurológicas.

16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamen-
to para el tratamiento de enfermedades neurológicas.

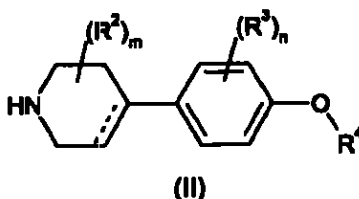
25 17. Un método de tratamiento de enfermedades neuroló-
gicas, que comprende administrar a un anfitrión que lo ne-
cesite una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I)
según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una
30 de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. Una composición farmacéutica para uso en el trata-
miento de enfermedades neurológicas, que comprende el com-
puesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindi-
35 caciones 1 a 12, o una de sus sales farmacéuticamente acep-
tables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

103

19. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimiento que comprende:

- (a) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Z representa CO, que comprende hacer reaccionar un compuesto, o uno de sus derivados opcionalmente activado o protegido, de fórmula (II)



10

en la que -- , R^2 , R^3 , R^4 , m y n son como se definieron en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula $R^1\text{--CO--L}^1$, en la que R^1 es como se definió en la reivindicación 1 y L^1 representa un grupo saliente adecuado tal como un átomo de halógeno adecuado, o un grupo hidroxilo; o

15

(b) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Z representa SO_2 , que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula $R^1\text{--SO}_2\text{--L}^2$, en la que R^1 es como se definió en la reivindicación 1, y L^2 representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de halógeno adecuado (por ejemplo, cloro); o

20

(c) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Z representa CONH, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula $R^1\text{--N=C=O}$, en la que R^1 es como se definió en la reivindicación 1; o

25

(d) Preparar un compuesto de fórmula (I) en la que Z representa CONR^{10} , que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula $R^1R^{10}\text{N--L}^3$, en la que R^1 y R^{10} son como se definieron en la reivindicación 1, y L^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo COCl; o

30

(e) Desproteger un compuesto de fórmula (I) o conver-

106

tir los grupos que están protegidos; y seguida y opcional-
mente

(f) interconversión en otros compuestos de fórmula
(I).

5

10

15

107

RESUMEN**NUEVOS COMPUESTOS**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de
5 fenilpiperidinilo que tienen actividad farmacológica, a
procedimientos para su preparación, a composiciones que los
contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos psi-
quiátricos y neurológicos.

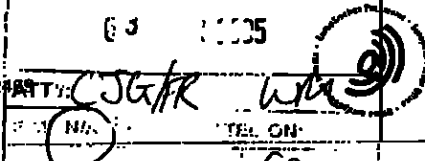
PATENT COOPERATION TREATY

108

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (PCT Rule 71.1)

To: GIBSON, Mark GlaxoSmithKline (CN925.1) 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS GRANDE BRETAGNE		Date of mailing (day/month/year)		01.03.2005
Applicant's or agent's file reference MXG-PB60199		IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/EP2004/003985	International filing date (day/month/year) 08.04.2004	Priority date (day/month/year) 10.04.2003		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.				
1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application. 2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices. 3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices. 4. REMINDER The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301). Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned. For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide. The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.				
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Siefert, A Tel. +49 89 2399-2388		
		GlaxoSmithKline Corporate IP Receiv. DATE 03 03 2005 		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference MXG-PB60199	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEAA16
International application No. PCT/EP2004/003985	International filing date (day/month/year) 08.04.2004	Priority date (day/month/year) 10.04.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/4545, C07D211/32, C07D405/06, C07D401/12, C07D401/14, A61P25/28		
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 23.11.2004	Date of completion of this report 01.03.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Cortés, J Telephone No. +49 89 2399-8206 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **7/10**
PCT/EP2004/003985

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-34 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 17

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 17 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/003985

112

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	3,4,8-19
	No: Claims	1,2,5-7
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-16, 18-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

113

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 17 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion with regard to the industrial applicability will be formulated for this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents were cited in the International Search Report:

D1: WO 02/12214 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC (US)) 14 February 2002 (2002-02-14)

D2: WO 02/068388 A (MERCK & CO INC (US)) 6 September 2002 (2002-09-06)

D3: WO 02/076440 A (UPJOHN CO (US)) 3 October 2002 (2002-10-03)

D4: DE 44 07 139 A (THOMAE GMBH DR K (D)) 7 September 1995 (1995-09-07)

Novelty (Article 33(2) PCT)

The compounds of the present claims 1, 2 and 5-7 overlap with the generic group disclosed in claim 1 of D4. The overlap is not a novel selection, since the structural features of said claims are disclosed in D1. The mentioned claims are therefore not novel.

The present compounds differ from the compounds in D1 and D3 in the group R1-Z and from the compounds in D2 in the group -O-R4.

118

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 discloses histamine H3 antagonists and can be regarded as the closest prior art.
D2 and D3 disclose compounds for the treatment of Alzheimer's.

The problem of the invention was the provision of further histamine H3 antagonists for the treatment of neurological diseases such as Alzheimer's.

D2 and D3 do not disclose the alleged pharmacology, but even if a skilled person had combined e.g. D1 with D2 he would not have been prompted to provide the present compounds, since D1 does not disclose any structurally related examples (the present compounds differ from all examples in D1 not only in R1-Z but in further structural features, such as e.g. the direct link between the piperidine and the phenyl and/or the orientation of the piperidine etc.).

D3 discloses structurally related examples from which the present compounds differ only in the group R1-Z. However a skilled person faced with the above mentioned problem would not have combined D2 with D3, since none of these compounds discloses the alleged pharmacology.

The present invention is therefore based on an inventive step.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003985

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4545 C07D211/32 C07D405/06 C07D401/12 C07D401/14
A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/12214 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC (US)) 14 February 2002 (2002-02-14) cited in the application page 4, paragraph 3 claim 1	1-19
A	WO 02/068388 A (MERCK & CO INC (US)) 6 September 2002 (2002-09-06) page 27, line 22 claim 1	1-19
A	WO 02/076440 A (UPJOHN CO (US)) 3 October 2002 (2002-10-03) page 1, line 11 examples 22,54,142,149 claim 1	1-19
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 August 2004

Date of mailing of the international search report

25/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/003985

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 07 139 A (THOMAE GMBH DR K) 7 September 1995 (1995-09-07) cited in the application claim 1	1,2,5-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/003985

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 17 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

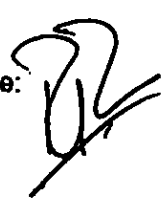
International Application No

PCT/EP2004/003985

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0212214	A	14-02-2002	US 2002065278 A1	30-05-2002
			AU 8111901 A	18-02-2002
			AU 8112101 A	18-02-2002
			AU 8473301 A	18-02-2002
			BR 0113161 A	06-04-2004
			BR 0113162 A	06-04-2004
			CA 2418369 A1	14-02-2002
			CA 2419027 A1	14-02-2002
			CA 2419036 A1	14-02-2002
			CN 1468221 T	14-01-2004
			CN 1468227 T	14-01-2004
			CZ 20030685 A3	13-08-2003
			CZ 20030686 A3	13-08-2003
			EP 1311499 A2	21-05-2003
			EP 1311482 A2	21-05-2003
			EP 1313721 A2	28-05-2003
			HU 0302893 A2	29-12-2003
			HU 0302959 A2	29-12-2003
			JP 2004511438 T	15-04-2004
			JP 2004505960 T	26-02-2004
			WO 0212224 A2	14-02-2002
			WO 0212214 A2	14-02-2002
			WO 0212190 A2	14-02-2002
			US 2002040024 A1	04-04-2002
			US 2002037896 A1	28-03-2002
WO 02068388	A	06-09-2002	CA 2439149 A1	06-09-2002
			CA 2439152 A1	06-09-2002
			CZ 20032325 A3	18-02-2004
			EE 200300415 A	15-12-2003
			EP 1372653 A2	02-01-2004
			EP 1383501 A2	28-01-2004
			HU 0303376 A2	28-01-2004
			NO 20033812 A	28-10-2003
			SK 10872003 A3	03-02-2004
			WO 02068387 A2	06-09-2002
			WO 02068388 A2	06-09-2002
			US 2004097546 A1	20-05-2004
WO 02076440	A	03-10-2002	WO 02076440 A2	03-10-2002
DE 4407139	A	07-09-1995	DE 4407139 A1	07-09-1995

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()		
INCOMPLETA ()		

Firma Responsable: 

Fecha:

120

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C MERCIO

Folio 126

2020
Bogotá D.C.,

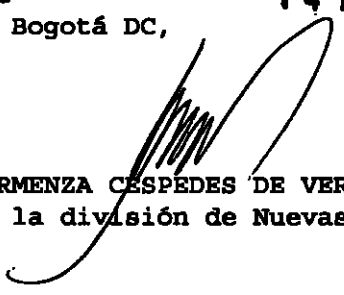
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	05 101708
	Solicitud internacional	EP2004/003985
	Fecha inicio fase nacional	10/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	161
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

9 4 MAR. 2006


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11