



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES

07-39668

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ANALOGOS DE LOXAPINA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

SOLICITANTE: HYPNION, INC

DIRECCIÓN: 500 Patriot Way, Lexington, Massachusetts 02421

A 6 K 31/553

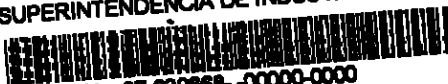
APODERADO: J. IAN RAUBECK

BOGOTÁ 15 de Abril, 2007

P2007000043

2104-2007

5/2/07



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: HYPNION, INC.

Dirección: 500 Patriot Way, Lexington,
Massachusetts 02421

Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: E.U.A

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

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 79.376.996 Btá
TP 135.799

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/034015

Fecha

Septiembre 21, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/034414

Fecha

Marzo 30, 2006

6

Título (54): ANALOGOS DE LOXAPINA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/553

8

Prioridad

SI

☒

N

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Septiembre 21, 2004

Abril 19, 2005

(31) Número de Solicitud

60/611.849

60/673.198

9

Comprobante de pago No. 07-29.610

Fecha Abril 13, 2007

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. Ver expediente No.

☒

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

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/034015

1. **DALE M. EDGAR**
15 Grove Street, Wayland,
Massachusetts 01778
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense.
2. **DAVID G. HANGAUER**
8431 Hidden Oaks Drive,
East Amherst, New York 14051
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense.
3. **KAZUMI SHIOSAKI**
24 Damien Road, Wellesley,
Massachusetts 02481
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense.
4. **MICHAEL SOLOMON**
75 Ash Street, Concord,
Massachusetts 01742
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense.
5. **JAMES F. WHITE**
P.O. Box 591, Carlisle,
Massachusetts 01741
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense.

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-038668-00000-0000

Fecha: 2007-04-20 16:44:55 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folia: 485

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 29,610
: ABRIL 13 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56362732	12/04/2007	3,856,000.00

***** C O N C E P T O *****

RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

La Mancomunidad de Naciones de Massachussets

William Francis Galvin

Secretario de la Mancomunidad de Naciones

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Peter Maguire
3. Que actuó en su calidad de Notario Público
4. Lleva el sello del Estado de Massachussets
Cuya Comisión vence el 31 de enero de 2014

Se certifico

5. en Boston, Massachussets
6. El 21 de marzo de 2007
7. Por parte del Secretario de la Mancomunidad de Naciones.
8. Bajo el Número 1216220
9. Sello: Gran sello de La Mancomunidad De Naciones, Estado de Massachussets.
10. FIRMA: William Francis Galvin
(Secretario de la Mancomunidad de Naciones)

Documento de abogado No. 20712-510

CERTIFICACION NOTARIAL DE CESION

Yo por medio del presente certifico que el documento adjunto es una copia fiel y verdadera del la cesión original a HYPNION, INC., una sociedad de Delaware, por Dale M. Edgar, David G. Hangauer, Kazumi Shiosaki, Michael Solomon, y James F. White de la Solicitud de patente de los Estados Unidos No. 11/232,590, Títulada: **Análogos de Loxapina y métodos para su uso**, registrada en la Oficina de Marcas y Patentes de Los Estados Unidos el 7 de diciembre de 2005.

(Firmado) PETER MAGUIRE
Notario Público
MI comisión expira el 31 de enero de 2014

7

Sello de Correo Expreso No. EV695510895US

Fecha del depósito: 8 de diciembre de 2005

Documento de Abogado: 20712-510 UTIL

CESIÓN

Nosotros los sucritos, Dale Edgar, David G. Hagauer, Kazumi Shiosaki, Michael Solomon y James F. White, los abajo firmantes, por buena y onerosa consideración, que se reconoce por la presente, por medio del presente, cedemos, vendemos y transferimos a HYPNION, INC., una compañía de Delaware con oficinas en 500 Patriot Way, Lexington, MA 02421 y sus sucesores, cesionarios, y representantes legales de ahora en adelante llamados colectivamente los CESIONARIOS, (1) todos nuestros derechos título e interés para los Estados Unidos y en todos los países del mundo, en y para todos nuestros inventos, descubrimientos y solicitudes que sean divulgadas en la solicitud de patente para los Estados Unidos titulada:

ANALOGOS DE LOXAPINA Y METODOS PARA SU USO

presentada ante la Oficina de Marcas y Patentes de Los Estados Unidos el 21 de septiembre de 2005 y con número de Serial 11/232,590, incluyendo cualquier renovación, re-activación, re-expediciones, reexaminaciones, extensiones, continuaciones y divisiones de la misma y cualquier solicitud de sustitución de esta, (2) la totalidad completa de los derechos para presentar solicitudes de patentes en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, al del CESIONARIO, o a la elección de quien designe, en el mencionado invento, descubrimientos y solicitudes en todos los países del mundo; (3) la totalidad del derecho, título e interés en y para cualquier patente, la cual puede expedirse en los Estados Unidos o en cualquier país, y cualquier renovación, re-activación, re-expedición, reexaminación y extensión de la misma, y cualquier confirmación de patente, registro e importación de la misma; (4) la totalidad del derecho, título e interés en todos los Convenios y Tratados de Derechos en todos los tipos en lo que esta respecta, esto incluye no tener ninguna limitación de todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y para el anterior invento, descubrimientos y solicitudes.

Yo por el presente autorizo y solicito a la autoridad competente para que expida todas y cualesquiera de las patentes relacionadas con la solicitud mencionada en los Estados Unidos de América y alrededor del mundo, a favor del CESIONARIO, la totalidad de todos los derechos, título e intereses aquí descritos, tan totalmente y completamente como el mismo se habría sostenido y

se habría disfrutado por mi/nosotros así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

Estoy de acuerdo, y al mismo tiempo al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos al CESIONARIO cualquier solicitud adicional para la patente de dicha invención y descubrimientos o cualquiera de sus partes o partes de las mismas, y cualquier solicitud de confirmación de la patente, registros e importación basado en cualquier patente expedida en dicha invención, descubrimientos o solicitudes y divisiones, continuaciones, renovaciones, reactivaciones, reexpediciones, reexaminaciones y extensiones de la misma.

Yo además acuerdo en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutar y entregar cualesquier documento adicional necesario o requerido para asegurar la protección de la patente en dicha invención, descubrimientos y solicitudes a través de todos los países del mundo y además hacer todo lo necesario para dar un completo cumplimiento para toda su realización y perfeccionar los derechos del CESIONARIO bajo esta cesión, incluyendo la ejecución, entrega y representación de cualquiera de los documentos adicionales que evidencien esta cesión, mientras sean requeridos o necesarios.

Por el presente convengo que ninguna cesión, venta, acuerdo o entorpecimiento se ha hecho ni se hará ni se incluyó de tal forma que puedan crear conflicto con esta cesión.

Además convengo que el CESIONARIO cuando lo requiera, le suministrarle rápidamente todos las acciones y documentos en lo que respecta a dicha invención a dicha solicitud de patente y equivalentes legales que sean factibles y conocidos por el CEDENTE de igual forma a testificar en cualquier intervención, litigio o proceso relacionado con el mismo, y a ejecutar y entregar prontamente al CESIONARIO o sus representantes legales cualquier documento, instrumento, declaraciones juramentadas que sean requeridas para su aplicación, obtención, mantenimiento, expedición a favor de dicha solicitud, dicha patente, y dicha equivalente de la misma, que puedan ser necesarios o requeridos para llevar a cabo el propósito encomendado.

Fecha: 25 de octubre de 2005

(Firmado) Dale Edgar

Estado de Massachussets
Condado de Middlesex

Suscrito y jurado ante mí el 25 de octubre de 2005

(firmado) DIANNE L. BENNETT
Notario Público

Mancomunidad de Naciones de Massachussets
Cuya comisión vence el 27 de abril de 2012
(Sello)

Además convengo que el CESIONARIO cuando lo requiera, le suministrarle rápidamente todos las acciones y documentos en lo que respecta a dicha invención a dicha solicitud de patente y equivalentes legales que sean factibles y conocidos por el CEDENTE de igual forma a testificar en cualquier intervención, litigio o proceso relacionado con el mismo, y a ejecutar y entregar prontamente al CESIONARIO o sus representantes legales cualquier documento, instrumento, declaraciones juramentadas que sean requeridas para su aplicación, obtención, mantenimiento, expedición a favor de dicha solicitud, dicha patente, y dicha equivalente de la misma, que puedan ser necesarios o requeridos para llevar a cabo el propósito encomendado.

Fecha: 27 de octubre de 2005

(Firmado) David G. Hangauer

Estado de New York
Condado de Erie

Suscrito y jurado ante mí el 27 de octubre de 2005

(firmado) MICHELLE MURRAY
Notario Público, Estado de New York
No. 01MU6050450
Calificado por el condado de Erie
Cuya comisión vence el 6 de noviembre de 2006
(Sello)

Fecha: 31 de octubre de 2005

(Firmado) Kazumi Shlosaki

Estado de Massachussets
Condado de Suffolk

Suscrito y jurado ante mí el 31 de octubre de 2005

(firmado) LORRAINE J. BYRON
Notario Público
Mancomunidad de Naciones de Massachussets
Cuya comisión vence el 1 de diciembre de 2006
(Sello)

Fecha: 25 de octubre de 2005

(Firmado) Michael Solomon

**Estado de Massachussets
Condado de Middlesex**

Suscrito y jurado ante mí el 25 de octubre de 2005

**(firmado) DIANNE L. BENNETT
Notario Público
Mancomunidad de Naciones de Massachussets
Cuya comisión vence el 27 de abril de 2012
(Sello)**

Fecha: 25 de octubre de 2005

(Firmado) James F. White

**Estado de Massachussets
Condado de Middlesex**

Suscrito y jurado ante mí el 25 de octubre de 2005

**(firmado) DIANNE L BENNETT
Notario Público
Mancomunidad de Naciones de Massachussets
Cuya comisión vence el 27 de abril de 2012
(Sello)**

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

12

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **Country:** United States of America

This public document

2. **has been signed by:** Peter Maguire

3. **acting in the capacity of:** Notary Public

4. **bears the seal/stamp of:** the State of Massachusetts
whose commission expires on: January 31, 2014

Certified

5. **at:** Boston, Massachusetts

6. **the:** 21 March, 2007

7. **by:** the Secretary of the Commonwealth

8. **No.:** 1216220

9. **Seal/stamp:**

Great Seal of the Commonwealth

10. **Signature:**

William Francis Galvin

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



NOTARIAL CERTIFICATE OF ASSIGNMENT

I hereby certify that the attached document is a true and actual copy of the original Assignment to Hypnion, Inc., a Delaware corporation, by Dale M. Edgar, David G. Hangauer, Kazumi Shiosaki, Michael Solomon, And James F. White of U.S. Patent Application Serial No. 11/232,590 entitled: **Loxapine Analogs and Methods of Use Thereof**, recorded in the United States Patent and Trademark Office on December 7, 2005. X

[seal]



Notary Public
My Commission Expires 1/31/2014

14

ASSIGNMENT

We, Dale Edgar, David G. Hangauer, Kazumi Shiozaki, Michael Solomon and James F. White, the undersigned, for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, hereby assign, sell and transfer to Hypnion, Inc., a Delaware Corporation, with offices at 500 Patriot Way, Lexington, MA 02421, and its successors, assigns and legal representatives, all hereinafter referred to as the ASSIGNEE: (1) my entire right, title and interest for the United States and in all countries, in and to any and all inventions, discoveries and applications which are disclosed in the application for United States Letters Patent entitled:

~~XX~~

LOXAPINE ANALOGS AND METHODS OF USE THEREOF

filed with the U.S. Patent and Trademark Office on September 21, 2005 and assigned Serial No. 11/232,590 including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof and any substitute applications therefor; (2) the full and complete right to file patent applications in the name of the ASSIGNEE, its designee, or in my/our names at the ASSIGNEE, or its designee's election, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world; (3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any country, and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof, and any patents of confirmation, registration and importation of the same; and (4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

I hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to the ASSIGNEE of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me/us had this assignment, sale and transfer not been made.

I agree, at any time, upon the request of the ASSIGNEE, to execute and to deliver to the ASSIGNEE any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries, or applications and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

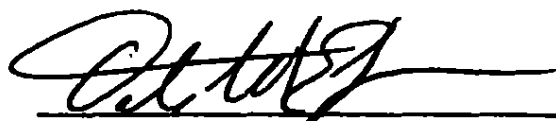
I further agree at any time to execute and to deliver upon request of the ASSIGNEE such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of the ASSIGNEE under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

I hereby covenant that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

15.

I further covenant that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said invention and said Letters Patent and legal equivalents as may be known and accessible to ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference, litigation or proceeding related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representatives any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said Letters Patent and said equivalents thereof which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

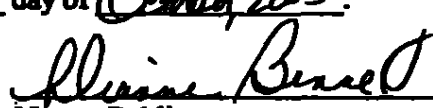
Date: October 25, 2005


Signature of: Dale Edgar

State of Massachusetts
County of Middlesex

Subscribed and sworn to before me this 25th day of October, 2005.

DIANNE L. BENNETT
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires
April 27, 2012


Notary Public
My commission expires 2012

Date: _____

Signature of: David G. Hangauer

State of _____
County of _____

Subscribed and sworn to before me this _____ day of _____.

Notary Public
My commission expires _____

16

I further covenant that ASSIGNEE will, upon its request, be provided promptly with all pertinent facts and documents relating to said invention and said Letters Patent and legal equivalents as may be known and accessible to ASSIGNOR and will testify as to the same in any interference, litigation or proceeding related thereto and will promptly execute and deliver to ASSIGNEE or its legal representatives any and all papers, instruments or affidavits required to apply for, obtain, maintain, issue and enforce said application, said invention and said Letters Patent and said equivalents thereof which may be necessary or desirable to carry out the purposes thereof.

18

Date: _____

Signature of: Dale Edgar

State of _____

County of _____

Subscribed and sworn to before me this _____ day of _____.

Notary Public

My commission expires _____

Date: _____

David G. Hangauer
Signature of: David G. Hangauer

State of New York

County of Erie

Subscribed and sworn to before me this 27th day of October.

Michelle Murray
Notary Public

My commission expires 11/16/06

MICHELLE MURRAY
Notary Public, State of New York
No. 01MU8080480
Qualified in Erie County
Commission Expires Nov. 06, 2006

Date: 10/31/05

Kazumi Shiosaki
Signature of: **Kazumi Shiosaki**

State of Massachusetts
County of Suffolk

Subscribed and sworn to before me this 31 day of October.

Lorraine J. Byron
Notary Public

My commission expires _____



Date: _____

Signature of: **Michael Solomon**

State of _____
County of _____

Subscribed and sworn to before me this _____ day of _____.

Notary Public

My commission expires _____

Date: _____

Signature of: Kazumi Shiosaki

State of _____
County of _____

Subscribed and sworn to before me this _____ day of _____.

Notary Public

My commission expires _____

Date: October 25, 2005

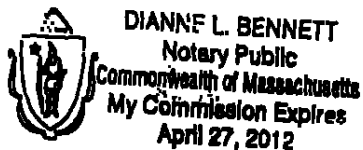
Signature of: Michael Solomon

State of Massachusetts
County of Middlesex

Subscribed and sworn to before me this 25th day of October, 2005

Notary Public

My commission expires April 27, 2012



19.

Date: October 25, 2005

James F. White
Signature of: James F. White

State of Massachusetts
County of Middlesex

Subscribed and sworn to before me this 25th day of October 2005

Dianne L. Bennett
Notary Public

My commission expires 4/27/2012

ADM 1182549v1



DIANNE L. BENNETT
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires
April 27, 2012

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 March 2006 (30.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/034414 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/553 (2006.01)

(US). SOLOMON, Michael [US/US]; 75 Ash Street,
Concord, MA 01742 (US). WHITE, James, F. [US/US];
P.O. Box 591, Carlisle, MA 01741 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2005/034015

(74) Agent: ELRIFI, Ivor, R.; Mintz, Levin, Cohn, Ferris,
Glovsky and Popeo PC, One Financial Center, Boston, MA
02111 (US).

(22) International Filing Date:

21 September 2005 (21.09.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/611,849 21 September 2004 (21.09.2004) US
60/673,198 19 April 2005 (19.04.2005) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US (patent),
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part
(CIP) to earlier applications:

US 60/611,849 (CIP)
Filed on 21 September 2004 (21.09.2004)
US 60/673,198 (CIP)
Filed on 19 April 2005 (19.04.2005)

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): HYP-
NION, INC. [US/US]; 500 Patriot Way, Lexington, MA
02421 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EDGAR, Dale, M.
[US/US]; 15 Grove Street, Wayland, MA 01778 (US).
HANGAUER, David, G. [US/US]; 8431 Hidden Oaks
Drive, East Amherst, NY 14051 (US). SHIOSAKI,
Kazumasa [US/US]; 24 Damien Road, Wellesley, MA 02481

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

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: LOXAPINE ANALOGS AND METHODS OF USE THEREOF

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds and methods of using them for modulating sleep.

WO 2006/034414 A2

LOXAPINE ANALOGS AND METHODS OF USE THEREOF

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to methods for treating sleep disorders and compositions useful in such methods.

BACKGROUND OF THE INVENTION

5

Difficulty falling asleep or remaining asleep is a significant medical issue that arises for a variety of reasons. Sometimes, these problems arise from endogenous conditions such as sleep apnea or insomnia. Other times, these problems arise from exogenous stresses such as the disruptive effect of shift work schedules and "jet lag." Whether caused by an endogenous or exogenous source, difficulty falling asleep or remaining asleep can result in problem sleepiness, which impairs the health, quality of life, and safety of those affected.

Existing pharmaceutical treatments for inducing sleep include sedatives or hypnotics such as benzodiazepine and barbiturate derivatives. These treatments have numerous drawbacks, including rebound insomnia, delayed onset of desired sedative effects, persistence of sedative effects after the desired sleep period, and side effects due to nonspecific activity such as psychomotor and memory deficits, myorelaxation, and disturbed sleep architecture, including REM sleep inhibition. Additionally, sedatives and hypnotics can be habit forming, can lose their effectiveness after extended use, and may be metabolized more slowly by some people.

Consequently, physicians often recommend or prescribe antihistamines as a milder treatment for sleep disorders when hypnotics are less appropriate. However, many antihistamines suffer from a number of side effects. These side effects include prolongation of the QT interval in a subject's electrocardiogram, as well as central nervous system (CNS) side effects such as decreased muscle tone and drooping eyelids. Finally, such compounds can bind to muscarinic receptors, which leads to anti-cholinergic side effects such as blurred vision, dry mouth, constipation, urinary problems, dizziness and anxiety.

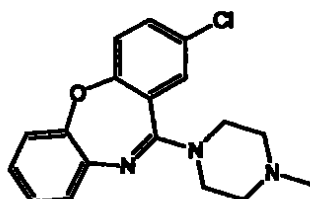
As a result, there is a need for sleep-promoting treatments with reduced side effects. Additionally, while known sleep-inducing compounds are effective for treating sleep-onset insomnia, *i.e.*, a subject's difficulty in falling asleep, there are no drugs currently indicated for treating sleep maintenance insomnia, *i.e.*, maintaining a subject's sleep throughout a normal

30

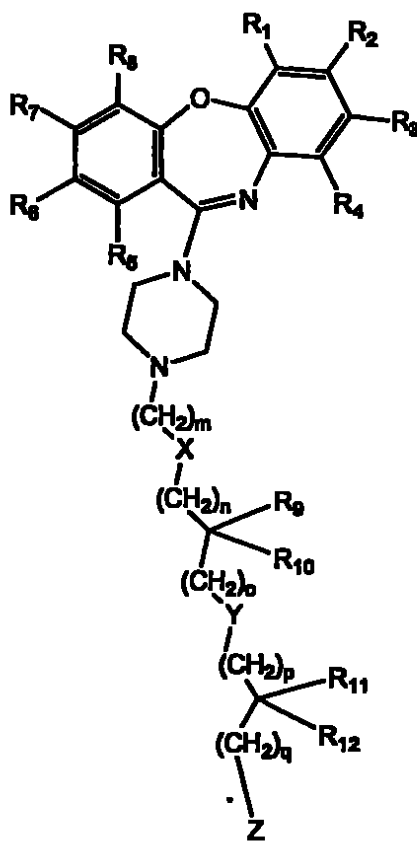
sleep period after falling asleep. Therefore, there is also a need for improved pharmaceutical treatments for maintaining sleep in subjects in need of such treatment.

SUMMARY OF THE INVENTION

- 5 The present invention relates to loxapine analogs and their use to modulate sleep. Loxapine (LOXAPAC™, LOXITANE™) is a tricyclic dibenzoxazepine antipsychotic agent used in the management of the manifestations of schizophrenia. Loxapine (2-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4] oxazepine) has the following structure:



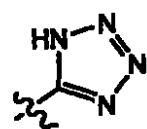
- 10 In one aspect, the invention relates to a method of modulating sleep in a subject by administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of Formula I:

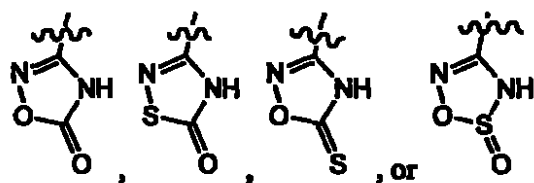


(I)

- or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein: m, n, o, p, and q are, independently, an integer 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6; X and Y are, independently, absent, O, S, C(O), SO, or SO₂; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, and R₈ are, independently, H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃,

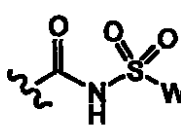
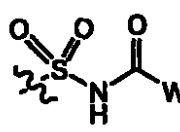
- C₂-C₆ straight chain alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ heterocyclyl, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, C₁-C₆ hydroxyalkyl, or C₁-C₆ alkoxy; any hydrogen in the CH₂ groups in the linker is optionally substituted with H, F, Cl, OH, Br, CF₃, CH₃, C₂-C₆ straight chain alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ heterocyclyl, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, C₁-C₆ hydroxyalkyl, or C₁-C₆ alkoxy; R₉, R₁₀, R₁₁, and R₁₂ are, independently, H, C₁-C₆ straight chain alkyl, C₂-C₆ branched alkyl, or R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent or are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms, or R₁₁ and R₁₂ together with the carbon to which they are attached are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms, or substituents on two different carbon atoms are connected to form a ring of size 3, 4, 5, 6, or 7; Z is selected from CO₂H, CO₂R₁₃ (where R₁₃ is C₁-C₆ alkyl) CONR₁₄R₁₅ (where R₁₄ and R₁₅ are, independently, hydrogen or lower alkyl) CONHS(O)₂-alkyl, CONHS(O)₂-cycloalkyl, CONHS(O)₂-heteroalkyl, CONHS(O)₂-aryl, CONHS(O)₂-heteroaryl, S(O)₂NHCO-alkyl, S(O)₂NHCO-cycloalkyl, S(O)₂NHCO-heteroalkyl, S(O)₂NHCO-aryl, S(O)₂NHCO-heteroaryl, CONHS(O)₂NH-alkyl, CONHS(O)₂NH-cycloalkyl, CONHS(O)₂NH-heteroalkyl, CONHS(O)₂NH-aryl, CONHS(O)₂NH-heteroaryl, SO₃H, SO₂H, S(O)NHCO-alkyl,

S(O)NHCO-aryl, S(O)NHCO-heteroaryl, P(O)(OH)₂, P(O)OH,  (tetrazole),



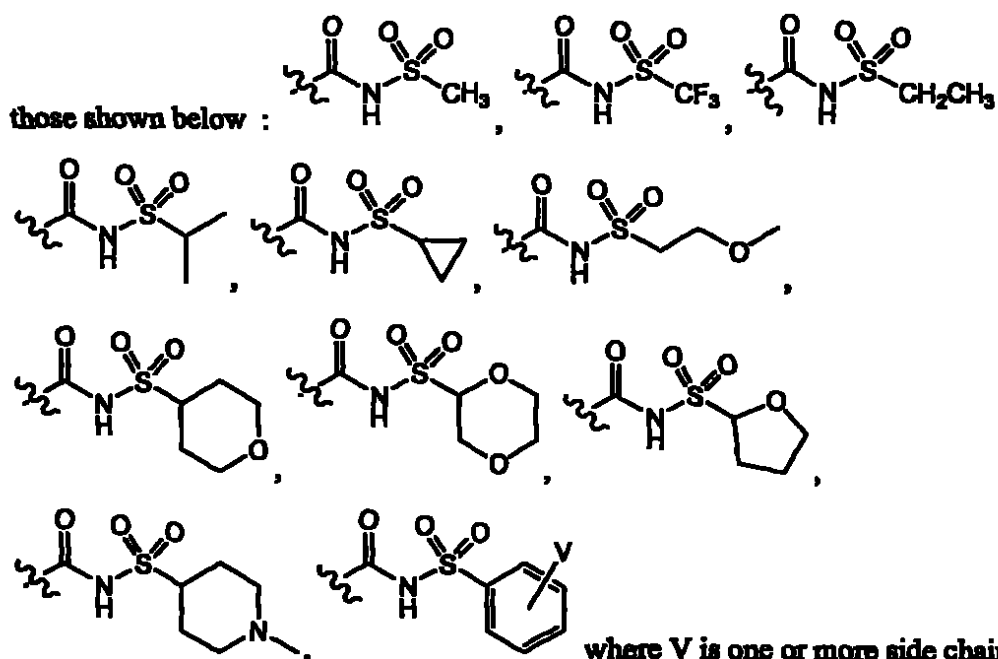
- , or , provided that when Z is COOH or COOR₁₃, and R₆ is H or halogen, R₁-R₅ and R₇-R₁₂ are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

In one embodiment, Z is a sulfonamide. Examples of sulfonamides include acyl

sulfonamides. For example, Z can have the formula  or , where

- W is a substituent chosen as needed to modulate the effects of the polar surface area of the Z moiety such that the desired level of oral absorption, CNS penetration, and rate of excretion into urine or bile is obtained. Examples of useful W substituents for this purpose include an alkyl group (optionally containing a double or triple bond or heteroatom substituted e.g., CH₂OCH₃ or CH₂OCH₂CH₃), a cycloalkyl group (optionally containing a double bond), a

heterocyclyl group, an aryl group or a heteroaryl group, both optionally substituted, such as



5

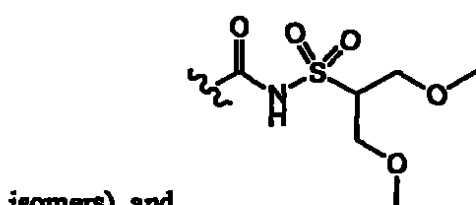
where V is one or more side chains selected to

modulate the pKa of the acylsulfonamide moiety, or to affect the physical or metabolic

properties of the compound. Examples of V side chains include halogens such as F, Cl, or Br;

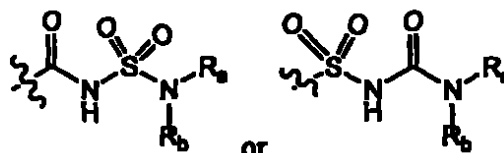
C₁-C₆ alkoxy groups such as OCH₃ or OCH₂CH₃; C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl groups such as CH₃, CF₃, or cyclopropyl; heteroatom substituted C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl, such as

10 CH₂OCH₃, or CH₂OCH₂CH₃; electron withdrawing groups such as CN, a ketone, an amide, or



isomers), and

In one embodiment, Z is a sulfamide. Examples of sulfamides include acyl sulfamides.

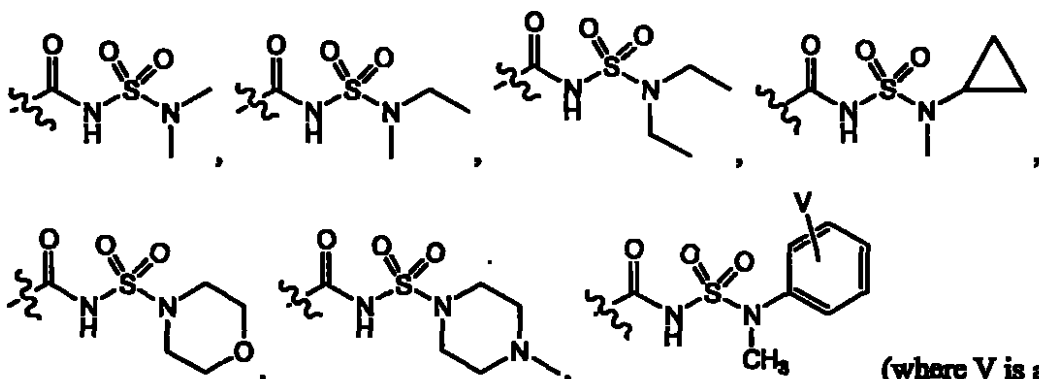


For example, Z can have the formula

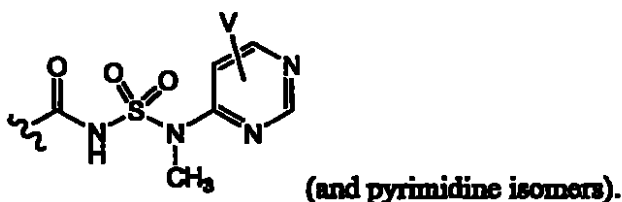
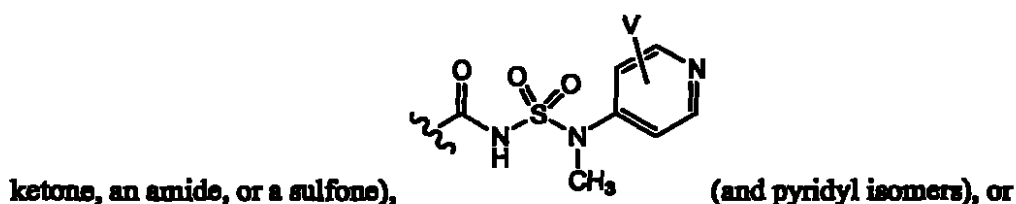
or

, where R_a and

15 R_b are, independently, for example an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocyclyl group, an aryl group or a heteroaryl group, optionally substituted. Examples include the following :



such as F, Cl, or Br; C₁-C₆ alkoxy such as OCH₃ or OCH₂CH₃; C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈
 cycloalkyl, such as CH₃, CF₃, or cyclopropyl; heteroatom substituted C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈
 5 cycloalkyl, such as CH₂OCH₃, or CH₂OCH₂CH₃; an electron withdrawing group such as CN, a



In one embodiment, the compounds of Formula I for use in the methods of the
 invention have one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with
 10 regard to H1 receptor binding of less than 500 nM; a K_i with regard to off target binding to an
 off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, α1 and α2 that is greater than 500 nM and/or
 more than 5 times greater than the K_i with regard to the H1 receptor; a nonREM peak time
 value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is
 administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20
 15 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout
 that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than
 or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to
 administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5
 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce
 20 appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does
 not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not
 disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula I for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 300 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is greater than 1 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula I for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 150 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, and M3, that is greater than 10 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 17 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 5 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 6 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity or motor tone relative to the normal effects of sleep.

In one embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R_6 is not hydrogen or halogen. In another embodiment, in the compound used in the method of the invention, R_6 is methyl, methoxy, methoxymethylene (CH_2OCH_3), or hydroxy. In another

27

embodiment, in the compound used in the method of the invention, R_6 is methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are each hydrogen.

5 In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, at least one of $R_1 - R_8$ is a non-hydrogen substituent and the remaining $R_1 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, in the compound used in the method of the invention, at least one non-hydrogen $R_1 - R_8$ is independently methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

10 In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, at least two of $R_1 - R_8$ are non-hydrogen substituents, and the remaining $R_1 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, in the compound used in the method of the invention, at least 2 non-hydrogen $R_1 - R_8$ are independently methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

15 In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, at least three of $R_1 - R_8$ are non-hydrogen substituents, and the remaining $R_1 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, in the compound used in the method of the invention, at least 3 non-hydrogen $R_1 - R_8$ are independently methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

20 In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R_2 is a non-hydrogen substituent. For example, R_2 is, e.g., methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R_3 is a non-hydrogen substituent. For example, R_3 is, e.g., methoxy, methyl, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

25

In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R_7 is a non-hydrogen substituent. For example, R_7 is, e.g., methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R_2 and R_3 are non-hydrogen substituents. For example, R_2 and R_3 are, e.g., independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

30

In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R_2 and R_6 are non-hydrogen substituents. For example, R_2 and R_6 are, e.g., independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R₂ and R₇ are non-hydrogen substituents. For example, R₂ and R₇ are, *e.g.*, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.

5 In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R₃ and R₆ are non-hydrogen substituents. For example, R₃ and R₆ are, *e.g.*, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R₃ and R₇ are non-hydrogen substituents. For example, R₃ and R₇ are, *e.g.*, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.

10 In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R₆ and R₇ are non-hydrogen substituents. For example, R₆ and R₇ are, *e.g.*, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R₆ is methoxy, and R₁-R₅ and R₇-R₈ are hydrogen.

15 In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R₂ is methyl or methoxy, and R₁ and R₃-R₈ are hydrogen.

In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R₃ is methyl and R₁-R₂ and R₄-R₈ are hydrogen.

20 In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R₇ is methoxy and R₁-R₆ and R₈ are hydrogen.

In one embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, at least one of R₂, R₆, and R₇ is not hydrogen. In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, at least one of R₂, R₆, and R₇ is fluoro, methyl, or methoxy.

25 In one embodiment R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent. In another embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, R₁₁ and R₁₂ are each methyl. In another embodiment, in the compound used in the method of the invention, R₁₁ and R₁₂ are each ethyl. In another embodiment, in the compound used in the method of the invention, R₁₁ and R₁₂, together with the carbon to which they are
30 attached, are connected to form a spiro ring of size 3 to 7. The spiro ring is, *e.g.*, a cyclopropyl ring.

In one embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, q is zero. In another embodiment, q is zero, and R₅ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent. In another embodiment, q is zero, R₉ and R₁₀ together with the

carbon to which they are attached are absent, X and Y are absent. In another embodiment, q is zero, R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent, X and Y are absent, and the sum of m, n, o, and p is 1 or 2.

In another embodiment, the compound of Formula I used in the method of the invention, is selected from Compounds 1-88. For example, the compound used in the methods of the invention is Compound 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, or 88.

In another embodiment, the compound used in the method of the invention, is Compound 1, 12, 13, 40, 61, 62, 63, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, or 84.

In one embodiment, the method of the invention is used to modulate sleep by administering a compound of Formula I, for example the method is used to decrease the time to sleep onset, increase the average sleep bout length, and/or increase the maximum sleep bout length. In another embodiment, the method of the invention is used to treat a sleep disorder by administering a compound of Formula I. The sleep disorder is, for example, circadian rhythm abnormality, insomnia, parasomnia (such as, e.g., somnambulism, pavor nocturnus, REM sleep behavior disorder, sleep bruxism and sleep enuresis), a sleep apnea disorder, such as, for example, central sleep apnea, obstructive sleep apnea and mixed sleep apnea, sleep apnea syndrome, narcolepsy or hypersomnia.

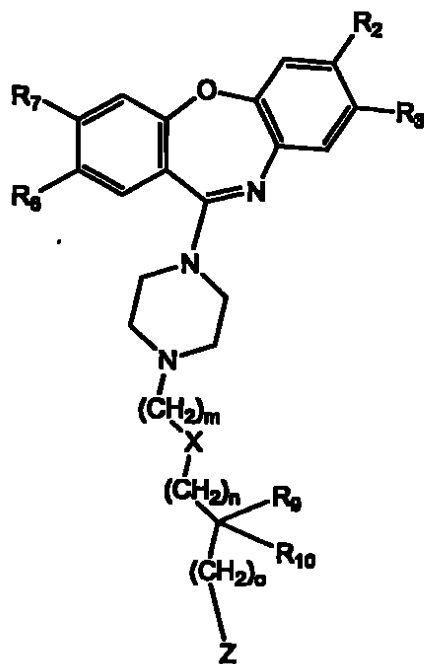
In one embodiment, the method of the invention is used to treat circadian rhythm abnormality. In another embodiment, the method of the invention is used to treat insomnia including, for example, extrinsic insomnia, psychophysiologic insomnia, altitude insomnia, restless leg syndrome, periodic limb movement disorder, medication-dependent insomnia, drug-dependent insomnia, alcohol-dependent insomnia, and insomnia associated with mental disorders. In another embodiment, the method of the invention is used to treat sleep apnea. In another embodiment, the method of the invention is used to treat narcolepsy. In another embodiment, the method of the invention is used to treat hypersomnia.

In one embodiment, in the method of the invention, the compound of Formula I, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is administered as a pharmaceutical composition that includes a pharmaceutically acceptable excipient.

In another embodiment, in the method of the invention, the compound of Formula I or pharmaceutically acceptable salt thereof, is co-administered with one or more additional therapies.

In another embodiment, the subject treated by the method of the invention is selected from humans, companion animals, farm animals, laboratory animals, and wild animals. In one embodiment, the subject is a human.

In another aspect, the invention relates to a method of modulating sleep in a subject by administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of Formula II:



(II)

or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein: m , n , and o are, independently, 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6, X is absent, O, S, C(O), SO, or SO₂; R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are, independently, selected from H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, cyclopropyl, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, and CH₂OCH₂CH₃; R_9 and R_{10} are, independently, H, C₁-C₆ straight chain alkyl, C₂-C₆ branched alkyl, or R_9 and R_{10} together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; Z is COOH, COOR₁₃ (where R_{13} is C₁-C₆ alkyl), CONHS(O)₂-alkyl, CONHS(O)₂-heteroalkyl, CONHS(O)₂-aryl, CONHS(O)₂-heteroaryl, S(O)₂NHCO-alkyl, S(O)₂NHCO-heteroalkyl, S(O)₂NHCO-aryl, S(O)₂NHCO-heteroaryl, CONHS(O)₂NH-alkyl; CONHS(O)₂NH-heteroalkyl; CONHS(O)₂NH-aryl; CONHS(O)₂NH-heteroaryl; or tetrazole, provided that when Z is COOH or COOR₁₃, and R_6 is H or halogen, R_1 - R_5 , and R_7 - R_{12} are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

In one embodiment, the compounds of Formula II for use in the methods of the invention have one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 500 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is greater than 500 nM and/or

31

more than 5 times greater than the K_i with regard to the H1 receptor; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula II for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 300 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is greater than 1 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula II for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 150 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, and M3, that is greater than 10 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 17 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than

or equal to 5 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 6 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity or motor tone relative to the normal effects of sleep.

In one embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_6 is not H, F, Cl, or Br. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_6 is methyl, methoxy methoxymethylene, or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, $R_2 - R_3$ and R_7 are each hydrogen. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, $R_2 - R_3$ and $R_6 - R_7$ are independently hydrogen, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_2 is a non-hydrogen substituent. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_3 is a non-hydrogen substituent. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_6 is a non-hydrogen substituent. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_7 is a non-hydrogen substituent. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_2 and R_3 are non-hydrogen substituents. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_2 and R_6 are non-hydrogen substituents. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_2 and R_7 are non-hydrogen substituents. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_3 and R_6 are non-hydrogen substituents. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_3 and R_7 are non-hydrogen substituents. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_6 and R_7 are non-hydrogen substituents.

In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_6 is methoxy, and R_2 , R_3 , and R_7 are hydrogen.

In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_2 is methyl or methoxy, and R_3 , R_6 , and R_7 are hydrogen.

In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_3 is methyl and R_2 , R_6 , and R_7 are hydrogen.

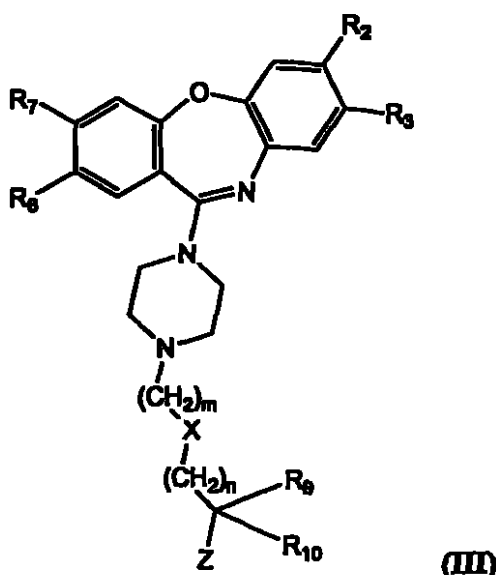
In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, wherein R_7 is methoxy and R_2 , R_3 , and R_6 are hydrogen.

In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_9 and R_{10} are each methyl. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_9 and R_{10} are each ethyl. In another embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3 to 7. For example, the spiro ring is, e.g., a cyclopropyl ring.

In one embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, o is zero. In another embodiment, o is zero, and X is absent. In another embodiment, o is zero, X is absent, and the sum of m and n is 1 or 2.

In one embodiment, the method of the invention is used to modulate sleep by administering a compound of Formula II, for example the method is used to decrease the time to sleep onset, increase the average sleep bout length, and/or increase the maximum sleep bout length. In another embodiment, the method of the invention is used to treat a sleep disorder by administering a compound of Formula II. The sleep disorder is, for example, circadian rhythm abnormality, insomnia, parasomnia, sleep apnea syndrome, narcolepsy or hypersomnia.

In another aspect, the invention relates to a method of modulating sleep in a subject by administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of Formula III:



or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein: m and n are, independently, 0, 1, 2, 3, or 4, X is absent, O, S, C(O), SO, or SO₂; R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are, independently, selected from H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, CH₂OCH₃, and CH₂OCH₂CH₃;

R_9 and R_{10} are, independently, H, C_1 - C_6 straight chain alkyl; C_2 - C_6 branched alkyl, or R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; Z is selected from CO_2H , $CONHS(O)_2$ -alkyl, $CONHS(O)_2$ -cycloalkyl, $CONHS(O)_2$ -heteroalkyl, $CONHS(O)_2$ -aryl, $CONHS(O)_2$ -heteroaryl, and tetrazole; provided that when Z is $COOH$ and R_6 is H, F, Cl, or Br, R_2 , R_3 , R_7 , and R_9 - R_{10} are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

In one embodiment, the compounds of Formula III for use in the methods of the invention have one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 500 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is greater than 500 nM and/or more than 5 times greater than the K_i with regard to the H1 receptor; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula III for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 300 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is greater than 1 μ m; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does

not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula III for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 150 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, and M3, that is greater than 10 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 17 minutes in duration; not longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 5 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 6 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity or motor tone relative to the normal effects of sleep.

In one embodiment, in the compound of Formula III used in the method of the invention, R_4 is not H, F, Cl, or Br. In another embodiment, in the compound of Formula III, used in the method of the invention, R_2 , R_3 , and R_7 are hydrogen. In another embodiment, in the compound of Formula III used in the method of the invention, R_2 , R_3 , and $R_6 - R_7$ are independently H, F, Cl, Br, methyl, methoxy, methoxymethylene or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula III used in the method of the invention, R_4 is methoxy.

In another embodiment, in the compound of Formula III used in the method of the invention, R_4 is methoxy, and R_2 , R_3 , and R_7 are hydrogen.

In another embodiment, in the compound of Formula III used in the method of the invention, R_2 is methyl or methoxy, and R_3 , R_6 , and R_7 are hydrogen.

In another embodiment, in the compound of Formula III used in the method of the invention, R_3 is methyl and R_2 , R_6 , and R_7 are hydrogen.

In another embodiment, in the compound of Formula III used in the method of the invention, wherein R_7 is methoxy and R_2 , R_3 , and R_6 are hydrogen.

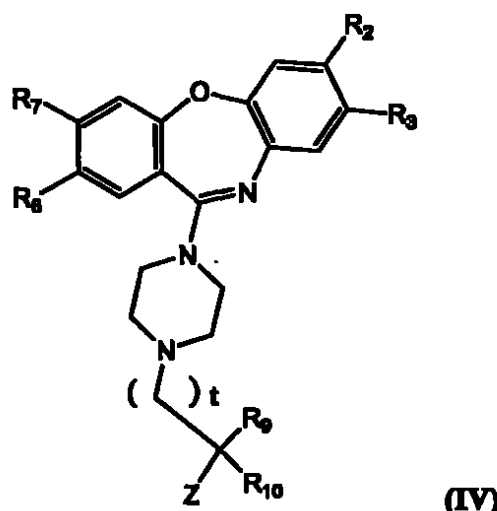
In another embodiment, in the compound of Formula III used in the method of the invention, R_9 and R_{10} are each methyl. In another embodiment, in the compound of Formula

III used in the method of the invention, R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3.

In one embodiment, in the compound of Formula III used in the method of the invention, X is absent. In another embodiment, X is absent, and the sum of m and n is 1 or 2.

5 In one embodiment, the method of the invention is used to modulate sleep by administering a compound of Formula III, for example the method is used to decrease the time to sleep onset, increase the average sleep bout length, and/or increase the maximum sleep bout length. In another embodiment, the method of the invention is used to treat a sleep disorder by administering a compound of Formula III. The sleep disorder is, for example, circadian
10 rhythm abnormality, insomnia, parasomnia, sleep apnea syndrome, narcolepsy or hypersomnia.

In another aspect, the invention relates to a method of modulating sleep in a subject by administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of Formula IV:



or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein: t is 1, 2, 3, or 4; R_2 , R_3 , R_6 , and R_7
15 are, independently, H, F, Cl, Br, CF_3 , CH_3 , OH, OCH_3 , CH_2OCH_3 , or $CH_2OCH_2CH_3$; R_9 - R_{10} are H, CH_3 , CH_2CH_3 , or R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; and Z is selected from CO_2H , $CONHS(O)_2$ -alkyl, $CONHS(O)_2$ -cycloalkyl, $CONHS(O)_2$ -heteroalkyl, $CONHS(O)_2$ -aryl, $CONHS(O)_2$ -heteroaryl, or tetrazole; provided that when Z is $COOH$ and R_6 is H, F, Cl, or Br,
20 R_2 , R_3 , R_7 , and R_9 - R_{10} are not each hydrogen.

In one embodiment, the compounds of Formula IV for use in the methods of the invention have one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 500 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is greater than 500 nM and/or
25 more than 5 times greater than the K_i with regard to the H1 receptor; a nonREM peak time

value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula IV for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 300 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is greater than 1 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula IV for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 150 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, and M3, that is greater than 10 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 17 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 5 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to

administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 6 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not
5 disproportionately inhibit locomotor activity or motor tone relative to the normal effects of sleep.

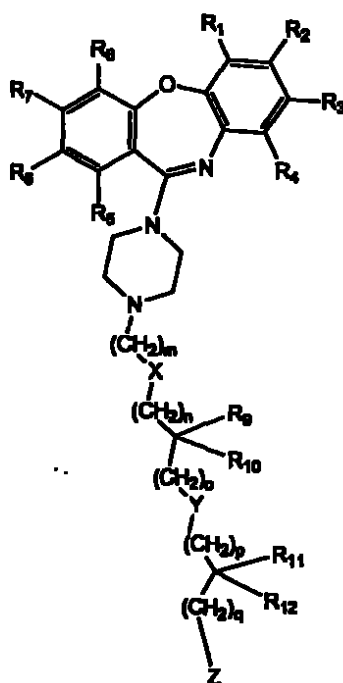
In one embodiment, in the compound of Formula IV used in the method of the invention, *t* is 1 or 2.

In one embodiment, the compound of Formula IV used in the method of the invention
10 is selected from a compound of Formula IVa, IVb, IVc, IVd, and IVe.

In one embodiment, the method of the invention is used to modulate sleep by administering a compound of Formula IV, for example the method is used to decrease the time to sleep onset, increase the average sleep bout length, and/or increase the maximum sleep bout length. In another embodiment, the method of the invention is used to treat a sleep disorder by
15 administering a compound of Formula IV. The sleep disorder is, for example, circadian rhythm abnormality, insomnia, parasomnia, sleep apnea syndrome, narcolepsy or hypersomnia.

In another aspect, the invention relates to a method of modulating sleep in a subject by administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of selected from
20 Compound 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, or 88.

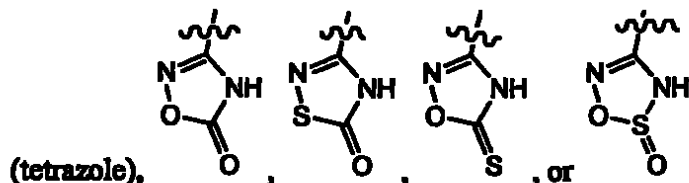
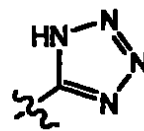
In another aspect, the invention relates to a compound of Formula I:



(I)

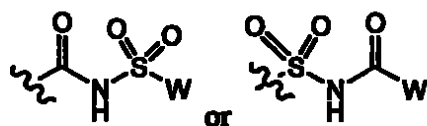
- or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein m , n , o , p , and q are, independently, an integer 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6; X and Y are, independently, absent, O, S, C(O), SO, or SO₂; R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 are independently selected from H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, C₂-C₆ straight chain alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ heterocyclyl, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, C₁-C₆ hydroxyalkyl, and C₁-C₆ alkoxy; any hydrogen in the CH₂ groups in the linker is optionally substituted with H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, C₂-C₆ straight chain alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ heterocyclyl, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, C₁-C₆ hydroxyalkyl, or C₁-C₆ alkoxy; R_9 , R_{10} , R_{11} , and R_{12} are, independently, H, C₁-C₆ straight chain alkyl, C₂-C₆ branched alkyl, or R_9 and R_{10} together with the carbon to which they are attached are absent or are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms, or R_{11} and R_{12} together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms, or substituents on two different carbon atoms are connected to form a ring of size 3, 4, 5, 6, or 7; Z is selected from CO₂H, CO₂R₁₃ (where R_{13} is C₁-C₆ alkyl), CONR₁₄R₁₅ (where R_{14} and R_{15} are, independently, hydrogen or lower alkyl), CONHS(O)₂-alkyl, CONHS(O)₂-cycloalkyl, CONHS(O)₂-heteroalkyl, CONHS(O)₂-aryl, CONHS(O)₂-heteroaryl, S(O)₂NHCO-alkyl, S(O)₂NHCO-cycloalkyl, S(O)₂NHCO-heteroalkyl, S(O)₂NHCO-aryl, S(O)₂NHCO-heteroaryl, CONHS(O)₂NH-alkyl, CONHS(O)₂NH-cycloalkyl, CONHS(O)₂NH-heteroalkyl, CONHS(O)₂N-aryl, CONHS(O)₂NH-heteroaryl, SO₃H, SO₂H,

S(O)NHCO-alkyl, S(O)NHCO-aryl, S(O)NHCO-heteroaryl, P(O)(OH)₂, P(O)OH,

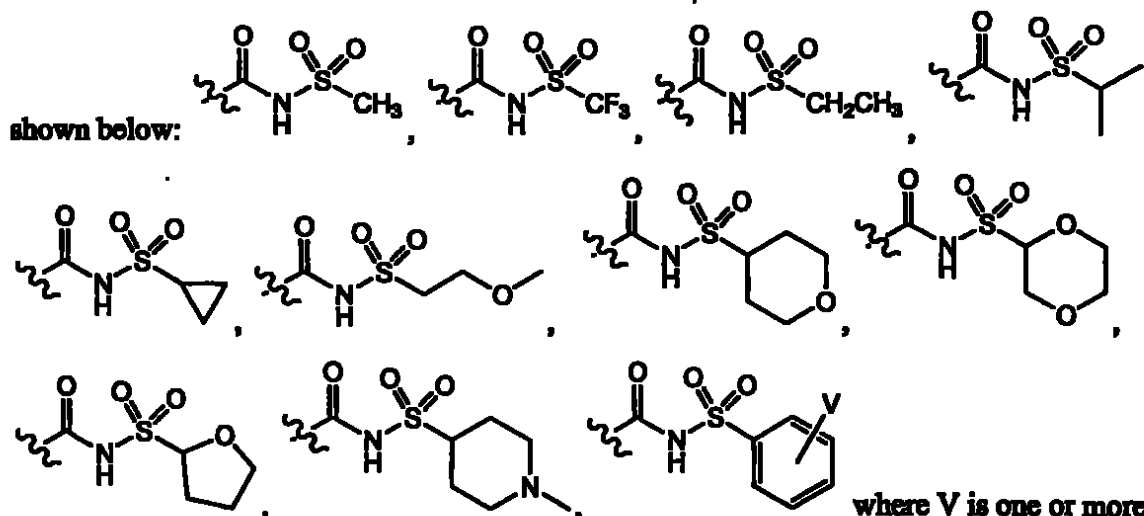


(tetrazole), , , or , provided that when Z is COOH or COOR₁₃ and R₆ is H or halogen, R₁-R₅ and R₇-R₁₂ are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

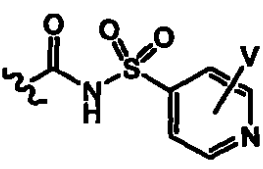
5 In one embodiment, Z is a sulfonamide. Examples of sulfonamides include acyl



sulfonamides. For example, Z can have the formula
W is a substituent chosen as needed to modulate the effects of the polar surface area of the Z moiety such that the desired level of oral absorption, CNS penetration, and rate of excretion into urine or bile is obtained. Examples of useful W substituents for this purpose include an
10 alkyl group (optionally containing a double or triple bond or heteroatom substituted e.g., CH₂CH₃ or CH₂OCH₂CH₃), a cycloalkyl group (optionally containing a double bond), a heterocyclyl group, an aryl group, or a heteroaryl group, optionally substituted, such as those

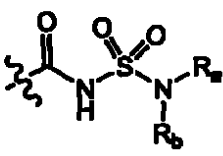
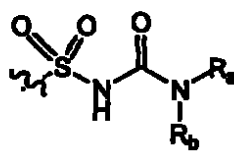


15 where V is one or more side chains selected to modulate the pK_a of the acylsulfonamide moiety, or to affect the physical or metabolic properties of the compound. Examples of V side chains include halogens such as F, Cl, or Br; C₁-C₆ alkoxy groups such as OCH₃ or OCH₂CH₃; C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl groups such as CH₃, CF₃, or cyclopropyl; heteroatom substituted C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl, such as CH₂OCH₃, or CH₂OCH₂CH₃; electron withdrawing groups such
20

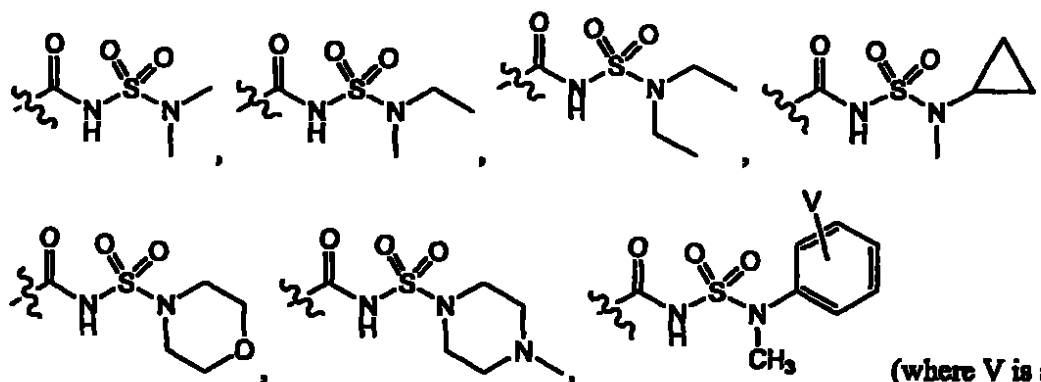
as CN, a ketone, an amide, or a sulfone.  (and pyridyl isomers),



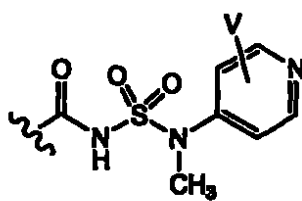
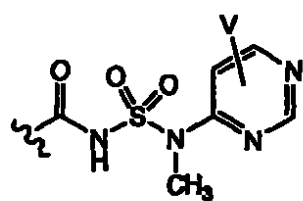
In one embodiment, Z is a sulfamide. Example sulfamides include acyl sulfamides.

For example, Z can have the formula  or , where R_a and

5 R_b are, independently, for example an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocyclyl group, an aryl group, or a heteroaryl group, optionally substituted. Examples include the following:



such as F, Cl, or Br; C₁-C₆ alkoxy such as OCH₃ or OCH₂CH₃; C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl
10 such as CH₃, CF₃, cyclopropyl; heteroatom substituted C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl, such as CH₂OCH₃, or CH₂OCH₂CH₃; an electron withdrawing group such as CN, a ketone, an amide,

or a sulfone),  (and pyridyl isomers), or  (and
pyrimidine isomers).

In one embodiment, in the compound of Formula I, R₆ is not hydrogen or halogen. In
15 another embodiment, in the compound of Formula I, R₆ is methyl, methoxy, methoxymethylene or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula I, $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are each hydrogen.

In another embodiment, in the compound of Formula I, at least one of $R_1 - R_8$ is a non-hydrogen substituent and the remaining $R_1 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, at least
5 one non-hydrogen $R_1 - R_8$ is independently methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula I, at least two of $R_1 - R_8$ are non-hydrogen substituents, and the remaining $R_1 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, at least two non-hydrogen $R_1 - R_8$ are independently methyl, methoxy, methoxymethylene,
10 fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula I, at least three of $R_1 - R_8$ are non-hydrogen substituents, and the remaining $R_1 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, at least three non-hydrogen $R_1 - R_8$ are independently methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

15 In another embodiment, in the compound of Formula I, R_2 is a non-hydrogen substituent. For example, R_2 is, *e.g.*, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula I, R_3 is a non-hydrogen substituent. For example, R_3 is, *e.g.*, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula I, R_7 is a
20 non-hydrogen substituent. For example, R_7 is, *e.g.*, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula I, R_2 and R_3 are non-hydrogen substituents. For example, R_2 and R_3 are, *e.g.*, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula I, R_2 and R_6 are non-hydrogen substituents. For
25 example, R_2 and R_6 are, *e.g.*, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula I, R_2 and R_7 are non-hydrogen substituents. For example, R_2 and R_7 are, *e.g.*, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula I, R_3 and R_6 are non-hydrogen substituents. For example, R_3 and R_6
30 are, *e.g.*, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula I, R_3 and R_7 are non-hydrogen substituents. For example, R_3 and R_7 are, *e.g.*, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula I, R_6 and R_7 are non-hydrogen substituents. For example, R_6 and R_7 are,

e.g., independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula I, R₆ is methoxy, and R₁-R₅ and R₇-R₈ are hydrogen. In another embodiment, in the compound of Formula I, R₂ is methyl or methoxy, and R₁ and R₃-R₈ are hydrogen. In another embodiment, in the compound of
5 Formula I, R₃ is methyl and R₁-R₂ and R₄-R₈ are hydrogen. In another embodiment, in the compound of Formula I, R₇ is methoxy and R₁-R₆ and R₈ are hydrogen.

In one embodiment, at least one of R₂, R₆, and R₇ is not hydrogen. In another embodiment, at least one of R₂, R₆, and R₇ is fluoro, methyl, or methoxy.

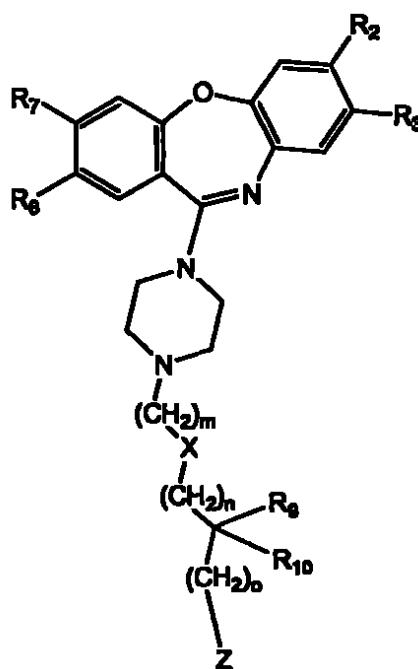
In one embodiment, R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are
10 absent. In another embodiment, in the compound of Formula I, R₁₁ and R₁₂ are each methyl. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂, together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3 to 7. The spiro ring is, e.g., a cyclopropyl ring.

In one embodiment, q is zero. In another embodiment, q is zero, and R₉ and R₁₀
15 together with the carbon to which they are attached are absent. In another embodiment, q is zero, R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent, X and Y are absent. In another embodiment, q is zero, R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent, X and Y are absent, and the sum of m, n, o, and p is 1 or 2.

In another embodiment, the compound of Formula I is selected from Compounds 1-88.

20 In another embodiment, the compound of Formula I is selected from Compounds 1, 12, 13, 40, 61, 62, 63, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, and 84.

In another aspect, the invention relates to a compound of Formula II:



or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein: m, n, and o are, independently, 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6, X is absent, O, S, C(O), SO, or SO₂; R₂, R₃, R₆, and R₇ are, independently H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, cyclopropyl, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, or CH₂OCH₂CH₃; R₉, and R₁₀, are, independently, H, C₁-C₆ straight chain alkyl; C₂-C₆ branched alkyl, or R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; Z is COOH, COOR₁₃ (where R₁₃ is C₁-C₆ alkyl) CONHS(O)₂-alkyl, CONHS(O)₂-heteroalkyl, CONHS(O)₂-aryl, CONHS(O)₂-heteroaryl, S(O)₂NHCO-alkyl, S(O)₂NHCO-heteroalkyl, S(O)₂NHCO-aryl, S(O)₂NHCO-heteroaryl, CONHS(O)₂NH-alkyl; CONHS(O)₂NH-heteroalkyl; CONHS(O)₂NH-aryl; CONHS(O)₂NH-heteroaryl; or tetrazole, provided that when Z is COOH or COOR₁₃, and R₆ is H or halogen, R₁-R₅ and R₇-R₁₂ are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

In one embodiment, in the compound of Formula II, R₆ is not hydrogen or halogen. In another embodiment, in the compound of Formula II, R₆ is methyl, methoxy, methoxymethylene or hydroxy.

In another embodiment, in the compound of Formula II, R₂ - R₃ and R₇ are each hydrogen.

In another embodiment, in the compound of Formula II, R₂ - R₃ and R₆ - R₇ are independently hydrogen, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.

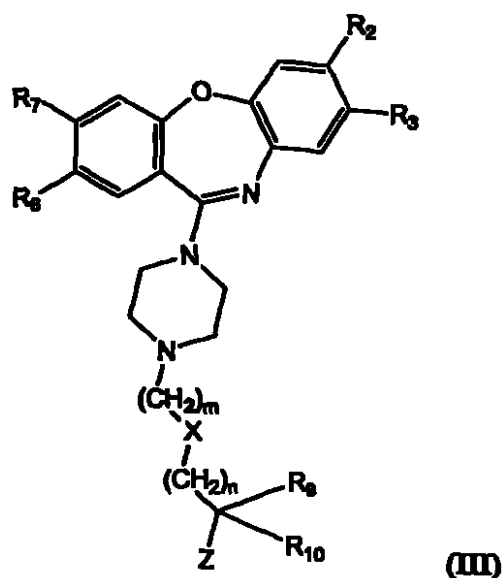
In another embodiment, in the compound of Formula II, R₂ is a non-hydrogen substituent. For example, R₂ is, e.g., methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro,

bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_3 is a non-hydrogen substituent. For example, R_3 is, e.g., methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_7 is a non-hydrogen substituent. For example, R_7 is, e.g., methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_2 and R_3 are non-hydrogen substituents. For example, R_2 and R_3 are, e.g., independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_2 and R_6 are non-hydrogen substituents. For example, R_2 and R_6 are, e.g., independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_2 and R_7 are non-hydrogen substituents. For example, R_2 and R_7 are, e.g., independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_3 and R_6 are non-hydrogen substituents. For example, R_3 and R_6 are, e.g., independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_3 and R_7 are non-hydrogen substituents. For example, R_3 and R_7 are, e.g., independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_6 and R_7 are non-hydrogen substituents. For example, R_6 and R_7 are, e.g., independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_6 is methoxy, and R_2 , R_3 , and R_7 are hydrogen. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_2 is methyl or methoxy, and R_3 , R_6 , and R_7 are hydrogen. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_3 is methyl and R_2 , R_6 , and R_7 are hydrogen. In another embodiment, in the compound of Formula II, R_7 is methoxy and R_2 , R_3 , and R_6 are hydrogen.

In another embodiment, in the compound of Formula II, R_9 and R_{10} are each methyl. In another embodiment, R_9 and R_{10} are each ethyl. In another embodiment, R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3 to 7. The spiro ring is, e.g., a cyclopropyl ring.

In one embodiment, in the compound of Formula II, o is zero. In another embodiment, o is zero, and X is absent. In another embodiment, o is zero, X is absent, and the sum of m and n is 1 or 2.

In another aspect, the invention relates to a compound of Formula III:



or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein: m and n are, independently, 0, 1, 2, 3, or 4, X is absent, O, S, C(O), SO, or SO₂; R₂, R₃, R₆, and R₇ are, independently, selected from H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₂)₂, OCH₃, CH₂OCH₃, and CH₂OCH₂CH₃;
 5 R₉ and R₁₀, are, independently, H, C₁-C₆ straight chain alkyl; C₂-C₆ branched alkyl, or R₉ and R₁₀, together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; Z is selected from CO₂H, CONHS(O)₂-alkyl, CONHS(O)₂-cycloalkyl, CONHS(O)₂-heteroalkyl, CONHS(O)₂-aryl, CONHS(O)₂-heteroaryl, and tetrazole; provided that when Z is COOH and R₆ is H, F, Cl, or Br, then R₂, R₃, R₇, and R₉-R₁₀ are not
 10 each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent;

In one embodiment, in the compound of Formula III, R₆ is not hydrogen or F, Cl, or Br.

In one embodiment, in the compound of Formula III, R₆ is not hydrogen or F, Cl, or Br and R₂, R₃, and R₇ are hydrogen.

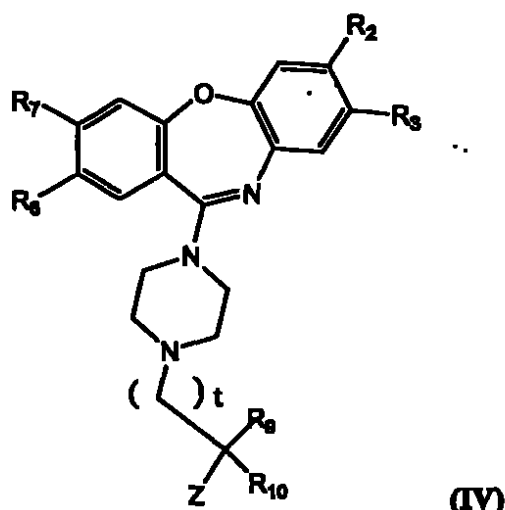
In one embodiment, in the compound of Formula III, R₂, R₃, R₆, and R₇ are,
 15 independently, hydrogen, halogen, methyl, methoxymethylene, methoxy, or hydroxy.

In one embodiment, in the compound of Formula III, R₆ is methoxy. In another embodiment, in the compound of Formula III, R₆ is methoxy, and R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. In another embodiment, in the compound of Formula III, R₂ is methyl or methoxy, and R₃, R₆ and R₇ are hydrogen. In another embodiment, in the compound of Formula III, R₃ is methyl
 20 and R₂, R₆ and R₇ are hydrogen. In another embodiment, in the compound of Formula III, R₇ is methoxy and R₂, R₃ and R₆ are hydrogen.

In another embodiment, in the compound of Formula III, R_9 and R_{10} are each methyl. In another embodiment, R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, *e.g.* a cyclopropyl ring.

In one embodiment, in the compound of Formula III, X is absent. In another
5 embodiment, X is absent, and the sum of m and n is 1 or 2.

In another aspect, the invention relates to a compound of Formula IV:



or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein: t is 1, 2, 3, or 4; R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are, independently, H, F, Cl, Br, CF_3 , CH_3 , OH, OCH_3 , CH_2OCH_3 , or $CH_2OCH_2CH_3$; R_9 - R_{10}
10 are H, CH_3 , CH_2CH_3 , or R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; and Z is selected from CO_2H , $CONHS(O)_2$ -alkyl, $CONHS(O)_2$ -cycloalkyl, $CONHS(O)_2$ -heteroalkyl, and tetrazole; provided that when Z is $COOH$ and R_6 is H, F, Cl, or Br, then R_2 , R_3 , R_7 , and R_9 - R_{10} are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

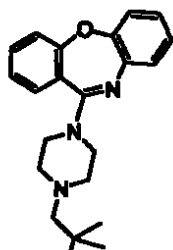
15 In one embodiment, in the compound of Formula IV, t is 1 or 2.

In one embodiment, the compound of Formula IV is selected from a compound of formula IVa, IVb, IVc, IVd, or IVe.

In another aspect the invention relates to a compound selected from Compound 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30,
20 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, or 88.

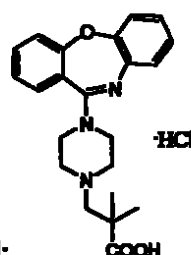
In another aspect the invention relates to a compound selected from Compounds 1, 12, 13, 40, 61, 62, 63, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, and 84.

In one embodiment, the invention relates to a compound having the formula of

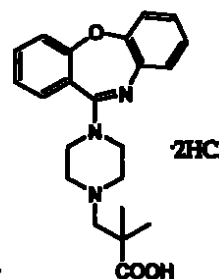


Compound 1: CC(C)(C)CN1CCN(C1)C2=NC3=CC=CC=C3O=C2C4=CC=CC=C4, or a salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof. For example, the invention relates to a solvate of Compound 1. In one embodiment, the invention relates to a hydrate of Compound 1. In another embodiment, the invention relates to a prodrug of
5 Compound 1.

In another embodiment, the invention relates to a pharmaceutically acceptable salt of Compound 1. For example, the salt can be an acid addition salt, such as a hydrochloride salt.

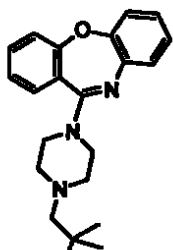


In one aspect, the invention relates to the compound:



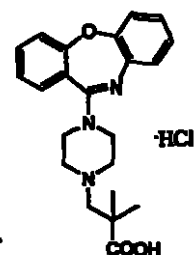
In another aspect, the invention relates to the compound:

10 In another aspect, the invention relates to a composition comprising a compound of the

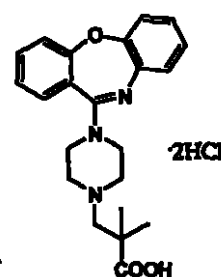


formula: CC(C)(C)CN1CCN(C1)C2=NC3=CC=CC=C3O=C2C4=CC=CC=C4 (Compound 1) or a salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient. In one embodiment, the composition includes a solvate of Compound 1. In another embodiment, the composition includes a hydrate of Compound 1. In one embodiment, the composition includes a prodrug of Compound 1. In
15 another embodiment, the composition includes a pharmaceutically acceptable salt of

Compound 1. For example, the salt can be an acid addition salt. One embodiment of an acid addition salt is a hydrochloride salt.

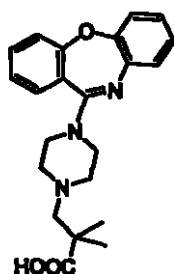


In one embodiment, the invention relates to a composition of least one pharmaceutically acceptable excipient.



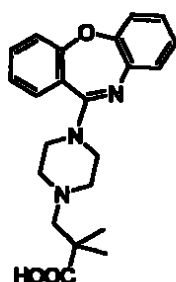
5 In another embodiment, the invention relates to a composition of at least one pharmaceutically acceptable excipient.

In another aspect, the invention relates to a method of modulating sleep in a subject, by administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of Compound 1:



10 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof. For example, the subject is a human. In one embodiment, the sleep modulation is selected from, for example, decreasing the time to sleep onset, increasing the average sleep bout length, and increasing the maximum sleep bout length. In one embodiment, the sleep modulation treats a sleep disorder. Examples of sleep disorders include circadian rhythm abnormality, insomnia, parasomnia, sleep apnea syndrome, narcolepsy and hypersomnia.

15 In another aspect, the invention relates to a method of modulating sleep in a subject, by administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of Compound 1:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof as a pharmaceutical composition which includes at least one pharmaceutically acceptable excipient. For example, the subject is a human.

In one embodiment, Compound 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof is co-administered with one or more additional therapies for modulating sleep in a subject. For example, the subject is a human.

The above description sets forth rather broadly the more important features of the present invention in order that the detailed description thereof that follows may be understood, and in order that the present contributions to the art may be better appreciated. Other objects and features of the present invention will become apparent from the following detailed description considered in conjunction with the examples.

DETAILED DESCRIPTION

The details of one or more embodiments of the invention are set forth in the accompanying description below. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, the methods and materials are now described. Other features, objects, and advantages of the invention will be apparent from the description. In the specification, the singular forms also include the plural unless the context clearly dictates otherwise. Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. In the case of conflict, the present specification will control.

Definitions

For convenience, certain terms used in the specification, examples and appended claims are collected here.

"Treating", includes any effect, *e.g.*, lessening, reducing, modulating, or eliminating, that results in the improvement of the condition, disease, disorder, etc. "Treating", includes any effect, *e.g.*, lessening, reducing, modulating, or eliminating, that results in the improvement of the condition, disease, disorder, etc. "Treating" or "treatment" of a disease

state includes: (1) preventing the disease state, *i.e.*, causing the clinical symptoms of the disease state not to develop in a subject that may be exposed to or predisposed to the disease state, but does not yet experience or display symptoms of the disease state; (2) inhibiting the disease state, *i.e.*, arresting the development of the disease state or its clinical symptoms; or (3) 5 relieving the disease state, *i.e.*, causing temporary or permanent regression of the disease state or its clinical symptoms. "Disease state" means any disease, condition, symptom, or indication.

"Alkyl" includes saturated aliphatic groups, including straight-chain alkyl groups (*e.g.*, 10 methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl), branched-chain alkyl groups (*e.g.*, isopropyl, *tert*-butyl, isobutyl), cycloalkyl (*e.g.*, alicyclic) groups (*e.g.*, cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl), alkyl substituted cycloalkyl groups, and cycloalkyl substituted alkyl groups. "Alkyl" further includes alkyl groups that have oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more hydrocarbon 15 backbone carbon atoms *e.g.*, heteroatom substituted CH_2OCH_3 or $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkyl has six or fewer carbon atoms in its backbone (*e.g.*, $\text{C}_1\text{-C}_6$ for straight chain, $\text{C}_3\text{-C}_6$ for branched chain), and in other embodiments four or fewer carbon atoms. Likewise, cycloalkyls have from three to eight carbon atoms in their ring structure, and in other embodiments have five or six carbons in the ring structure. 20 " $\text{C}_1\text{-C}_6$ " includes alkyl groups containing 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms. " $\text{C}_2\text{-C}_6$ " includes alkyl groups containing 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms.

The term "alkyl" also includes both "unsubstituted alkyls" and "substituted alkyls", the latter of which refers to alkyl moieties having substituents replacing a hydrogen atom on one or more carbon atoms of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, 25 alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including - NH_2 , alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino 30 (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Cycloalkyls can be further substituted, *e.g.*, with the substituents described above. An "alkylaryl" or an "aralkyl" moiety is an alkyl substituted with an aryl

(e.g., phenylmethyl (benzyl)). "Alkyl" also includes the side chains of natural and unnatural amino acids.

"Aryl" includes groups with aromaticity, including 5- and 6-membered "unconjugated", or single-ring, aromatic groups that may include 0, 1, 2, 3, or 4 heteroatoms, as well as "conjugated" or multicyclic systems with at least one aromatic ring. Examples of aryl groups include benzene, phenyl, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, isothiazole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, oxazole, isooxazole, pyridine, pyrazine, pyridazine, and pyrimidine, and the like. Furthermore, the term "aryl" includes multicyclic aryl groups, e.g., tricyclic, bicyclic, e.g., naphthalene, benzoxazole, benzodioxazole, benzothiazole, benzoimidazole, benzothiophene, methylenedioxyphenyl, quinoline, isoquinoline, naphthridine, indole, benzofuran, purine, benzofuran, deazapurine, or indolizine. Those aryl groups having heteroatoms in the ring structure may also be referred to as "aryl heterocycles", "heterocycles," "heteroaryls" or "heteroaromatics". The aromatic ring can be substituted at one or more ring positions with such substituents as described above, as for example, alkyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy, aryloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl, and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Aryl groups can also be fused or bridged with alicyclic or heterocyclic rings, which are not aromatic so as to form a multicyclic system (e.g., tetralin, methylenedioxyphenyl).

"Alkenyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but that contain at least one double bond. For example, the term "alkenyl" includes straight-chain alkenyl groups (e.g., ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, and decenyl), branched-chain alkenyl groups, cycloalkenyl (e.g., alicyclic) groups (e.g., cyclopropenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl), alkyl or alkenyl substituted cycloalkenyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkenyl groups. The term "alkenyl" further includes alkenyl groups, which include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more hydrocarbon backbone carbons. In certain embodiments, a straight chain or branched chain

alkenyl group has 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms in its backbone (e.g., C₂-C₆ for straight chain, C₃-C₆ for branched chain.) Likewise, cycloalkenyl groups may have 3, 4, 5, 6, 7, or 8 carbon atoms in their ring structure, and in another embodiment, have five or six carbons in the ring structure. The term "C₂-C₆" includes alkenyl groups containing 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms.

5 The term "alkenyl" also includes both "unsubstituted alkenyls" and "substituted alkenyls", the latter of which refers to alkenyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more hydrocarbon backbone carbon atoms. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, 10 arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including -NH₂, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonate, sulfamoyl, 15 sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

"Alkynyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but which contain at least one triple bond. For example, "alkynyl" includes straight-chain alkynyl groups (e.g., ethynyl, propynyl, butynyl, 20 pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl), branched-chain alkynyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkynyl groups. The term "alkynyl" further includes alkynyl groups having oxygen, nitrogen, sulfur, or phosphorous atoms replacing one or more hydrocarbon backbone carbons. In certain embodiments, a straight chain or branched chain alkynyl group has 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms in its backbone (e.g., C₂-C₆ for straight chain, 25 C₃-C₆ for branched chain). The term "C₂-C₆" includes alkynyl groups containing 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms.

The term "alkynyl" also includes both "unsubstituted alkynyls" and "substituted alkynyls", the latter of which refers to alkynyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more hydrocarbon backbone carbon atoms. Such substituents can include, 30 for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including -NH₂, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino

(including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl, and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

5 Unless the number of carbons is otherwise specified, "lower alkyl" includes an alkyl group, as defined above, but having 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10 carbon atoms, in another embodiment, an alkyl group has 1, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms in its backbone structure. "Lower alkenyl" and "lower alkynyl" have chain lengths of, for example, 2, 3, 4, 5, or 6 carbon atoms.

10 "Acyl" includes compounds and moieties that contain the acyl radical ($\text{CH}_3\text{CO}-$) or a carbonyl group. "Substituted acyl" includes acyl groups where one or more of the hydrogen atoms are replaced by for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, 15 dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including $-\text{NH}_2$, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylaryl amino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, 20 or an aromatic or heteroaromatic moiety.

"Acylamino" includes moieties wherein an acyl moiety is bonded to an amino group ($-\text{C}(\text{O})\text{N}-$ or $-\text{NC}(\text{O})-$). For example, the term includes alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido groups.

25 "Aroyl" includes compounds and moieties with an aryl or heteroaromatic moiety bound to a carbonyl group. Examples of aroyl groups include phenylcarboxy, naphthyl carboxy, etc.

"Alkoxyalkyl", "alkylaminoalkyl" and "thioalkoxyalkyl" include alkyl groups, as described above, which further include oxygen, nitrogen or sulfur atoms replacing one or more hydrocarbon backbone carbon atoms e.g., CH_3OCH_2- , $\text{CH}_3\text{NHCH}_2-$, or CH_3SCH_2- .

30 The term "alkoxy" or "alkoxyl" includes substituted and unsubstituted alkyl, alkenyl, and alkynyl groups covalently linked to an oxygen atom. Examples of alkoxy groups (or alkoxyl radicals) include methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, butoxy, and pentoxy groups. Examples of substituted alkoxy groups include halogenated alkoxy groups. The alkoxy groups can be substituted with groups such as alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxy carbonyloxy, carboxylate,

alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including -NH₂, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl, and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moieties. Examples of halogen substituted alkoxy groups include, but are not limited to, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, chloromethoxy, dichloromethoxy, and trichloromethoxy.

The terms "heterocyclyl" or "heterocyclic" group include closed ring structures, *e.g.*, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10-, or 4, 5, 6, or 7-membered rings, which include one or more heteroatoms. In one embodiment, the ring structure is a 5 or 6-membered ring. "Heteroatom" includes atoms of any element other than carbon or hydrogen. Examples of heteroatoms include nitrogen, oxygen, sulfur and phosphorus.

Heterocyclyl groups can be saturated or unsaturated and include for example, pyrrolidine, oxolane, thiolane, piperidine, piperazine, morpholine, lactones, lactams such as azetidinones and pyrrolidinones, sultams, and sultones. Heterocyclic groups *e.g.*, pyrrole and furan can have aromatic character. Heterocyclic groups include fused ring structures such as quinoline and isoquinoline. Other examples of heterocyclic groups include pyridine and purine.

The heterocyclic ring can be substituted at one or more positions with such substituents as described above, as for example, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including -NH₂, alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Heterocyclic groups can also be substituted at one or more constituent atoms with, for example, a lower alkyl, a lower alkenyl, a lower alkoxy, a lower alkylthio, a lower alkylamino, a lower alkylcarboxyl, a nitro, a hydroxyl, -CF₃, or -CN, or the like.

The term "thiocarbonyl" or "thiocarboxy" includes compounds and moieties which

contain a carbon atom connected with a double bond to a sulfur atom ().

The term "ether" includes compounds or moieties which contain an oxygen bonded to two different carbon atoms or heteroatoms. For example, the term includes "alkoxyalkyl" which refers to an alkyl, alkenyl, or alkynyl group covalently bonded to an oxygen atom which is covalently bonded to another alkyl group.

5 The term "ester" includes compounds and moieties which contain a carbon or a heteroatom bound to an oxygen atom which is bonded to the carbon of a carbonyl group. The term "ester" includes alkoxy-carboxy groups such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, etc. The alkyl, alkenyl, or alkynyl groups are as defined above.

10 The term "thioether" includes compounds and moieties which contain a sulfur atom bonded to two different carbon or heteroatoms. Examples of thioethers include, but are not limited to alkthioalkyls, alkthioalkenyls, and alkthioalkynyls. The term "alkthioalkyls" include compounds with an alkyl, alkenyl, or alkynyl group bonded to a sulfur atom which is bonded to an alkyl group. Similarly, the term "alkthioalkenyls" and alkthioalkynyls" refer to
15 compounds or moieties wherein an alkyl, alkenyl, or alkynyl group is bonded to a sulfur atom which is covalently bonded to an alkynyl group.

The term "hydroxy" or "hydroxyl" includes groups with an -OH or -O⁻.

The term "halogen" includes fluorine, bromine, chlorine, iodine, etc. The term "perhalogenated" generally refers to a moiety wherein all hydrogens are replaced by halogen
20 atoms.

The term "non-hydrogen substituent" refers to substituents other than hydrogen. Non-limiting examples include alkyl groups, alkoxy groups, halogen groups, hydroxyl groups, aryl groups, etc.

"Polycyclyl" or "polycyclic radical" refers to two or more cyclic rings (e.g.,
25 cycloalkyls, cycloalkenyls, cycloalkynyls, aryls and/or heterocyclyls) in which two or more carbons are common to adjoining rings. Rings that are joined through non-adjacent atoms are termed "bridged" rings. Each of the rings of the polycycle can be substituted with such substituents as described above, as for example, halogen, hydroxyl, alkyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxy-carbonyloxy, aryloxy-carbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl,
30 alkoxy-carbonyl, alkylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxy, phosphate, phosphonate, phosphinate, cyano, amino (including -NH₂, alkylamino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylaryl-amino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino,

sulphydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

An "anionic group," as used herein, refers to a group that is negatively charged at physiological pH. Anionic groups include carboxylate, sulfate, sulfonate, sulfinatate, sulfamate, tetrazolyl, phosphate, phosphonate, phosphinate, or phosphorothioate or functional equivalents thereof. "Functional equivalents" of anionic groups are intended to include bioisosteres, e.g., bioisosteres of a carboxylate group. Bioisosteres encompass both classical bioisosteric equivalents and non-classical bioisosteric equivalents. Classical and non-classical bioisosteres are known in the art (see, e.g., Silverman, R. B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc.: San Diego, Calif., 1992, pp.19-23). One example of an anionic group is a carboxylate.

"Protecting group" refers to a grouping of atoms that when attached to a reactive group in a molecule masks, reduces or prevents that reactivity. Examples of protecting groups can be found in Green and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, (Wiley, 2nd ed. 1991); Harrison and Harrison *et al.*, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); and Kocienski, *Protecting Groups*, (Verlag, 3rd ed. 2003).

The term "amine protecting group" is intended to mean a functional group that converts an amine, amide, or other nitrogen-containing moiety into a different chemical group that is substantially inert to the conditions of a particular chemical reaction. Amine protecting groups are preferably removed easily and selectively in good yield under conditions that do not affect other functional groups of the molecule. Examples of amine protecting groups include, but are not limited to, formyl, acetyl, benzyl, *t*-butyldimethylsilyl, *t*-butyldiphenylsilyl, *t*-butyloxycarbonyl (Boc), *p*-methoxybenzyl, methoxymethyl, tosyl, trifluoroacetyl, trimethylsilyl (TMS), fluorenyl-methyloxycarbonyl, 2-trimethylsilyl-ethyloxycarbonyl, 1-methyl-1-(4-biphenyl) ethoxycarbonyl, allyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl (CBZ), 2-trimethylsilyl-ethanesulfonyl (SES), trityl and substituted trityl groups, 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), nitro-veratryloxycarbonyl (NVOC), and the like. Other suitable amine protecting groups are straightforwardly identified by those of skill in the art.

Representative hydroxy protecting groups include those where the hydroxy group is either acylated or alkylated such as benzyl, and trityl ethers as well as alkyl ethers, tetrahydropyranyl ethers, trialkylsilyl ethers and allyl ethers.

"Stable compound" and "stable structure" are meant to indicate a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into an efficacious therapeutic agent.

In the present specification, the structural formula of the compound represents a certain isomer for convenience in some cases, but the present invention includes all isomers such as geometrical isomer, optical isomer based on an asymmetrical carbon, stereoisomer, tautomer and the like which occur structurally and an isomer mixture and is not limited to the description of the formula for convenience, and may be any one of isomer or a mixture. Therefore, an asymmetrical carbon atom may be present in the molecule and an optically active compound and a racemic compound may be present in the present compound, but the present invention is not limited to them and includes any one. In addition, a crystal polymorphism may be present but is not limiting, but any crystal form may be single or a crystal form mixture, or an anhydride or hydrate. Further, so-called metabolite which is produced by degradation of the present compound *in vivo* is included in the scope of the present invention.

It will be noted that the structure of some of the compounds of the invention include asymmetric (chiral) carbon atoms. It is to be understood accordingly that the isomers arising from such asymmetry are included within the scope of the invention, unless indicated otherwise. Such isomers can be obtained in substantially pure form by classical separation techniques and by stereochemically controlled synthesis. The compounds of this invention may exist in stereoisomeric form, therefore can be produced as individual stereoisomers or as mixtures.

"Isomerism" means compounds that have identical molecular formulae but that differ in the nature or the sequence of bonding of their atoms or in the arrangement of their atoms in space. Isomers that differ in the arrangement of their atoms in space are termed "stereoisomers". Stereoisomers that are not mirror images of one another are termed "diastereoisomers", and stereoisomers that are non-superimposable mirror images are termed "enantiomers", or sometimes optical isomers. A carbon atom bonded to four nonidentical substituents is termed a "chiral center".

"Chiral isomer" means a compound with at least one chiral center. It has two enantiomeric forms of opposite chirality and may exist either as an individual enantiomer or as a mixture of enantiomers. A mixture containing equal amounts of individual enantiomeric forms of opposite chirality is termed a "racemic mixture". A compound that has more than one chiral center has 2^{n-1} enantiomeric pairs, where n is the number of chiral centers. Compounds

with more than one chiral center may exist as either an individual diastereomer or as a mixture of diastereomers, termed a "diastereomeric mixture". When one chiral center is present, a stereoisomer may be characterized by the absolute configuration (R or S) of that chiral center. Absolute configuration refers to the arrangement in space of the substituents attached to the chiral center. The substituents attached to the chiral center under consideration are ranked in accordance with the *Sequence Rule* of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn et al, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, J., *Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

"Geometric Isomers" means the diastereomers that owe their existence to hindered rotation about double bonds. These configurations are differentiated in their names by the prefixes *cis* and *trans*, or *Z* and *E*, which indicate that the groups are on the same or opposite side of the double bond in the molecule according to the Cahn-Ingold-Prelog rules.

Further, the structures and other compounds discussed in this application include all atropic isomers thereof. "Atropic isomers" are a type of stereoisomer in which the atoms of two isomers are arranged differently in space. Atropic isomers owe their existence to a restricted rotation caused by hindrance of rotation of large groups about a central bond. Such atropic isomers typically exist as a mixture, however as a result of recent advances in chromatography techniques, it has been possible to separate mixtures of two atropic isomers in select cases.

The terms "crystal polymorphs" or "polymorphs" or "crystal forms" means crystal structures in which a compound (or salt or solvate thereof) can crystallize in different crystal packing arrangements, all of which have the same elemental composition. Different crystal forms usually have different X-ray diffraction patterns, infrared spectral, melting points, density hardness, crystal shape, optical and electrical properties, stability and solubility. Recrystallization solvent, rate of crystallization, storage temperature, and other factors may cause one crystal form to dominate. Crystal polymorphs of the compounds can be prepared by crystallization under different conditions. For example, using different solvents or different solvent mixtures for recrystallization; crystallization at different temperatures; various modes of cooling, ranging from very fast to very slow cooling during crystallization, and the like. Polymorphs are also obtained by heating or melting the disclosed compounds followed by gradual or fast cooling. The presence of polymorphs is determined by solid probe nuclear magnetic resonance spectroscopy, infrared spectroscopy, differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction, and other techniques known to one skilled in the art.

Additionally, the compounds of the present invention, for example, the salts of the compounds, can exist in either hydrated or unhydrated (the anhydrous) form or as solvates with other solvent molecules. Nonlimiting examples of hydrates include monohydrates, dihydrates, etc. Nonlimiting examples of solvates include ethanol solvates, acetone solvates, etc.

5 "Tautomers" refers to compounds whose structures differ markedly in arrangement of atoms, but which exist in easy and rapid equilibrium. It is to be understood that compounds of Formulae I-IVe may be depicted as different tautomers. It should also be understood that when compounds have tautomeric forms, all tautomeric forms are intended to be within the scope of the invention, and the naming of the compounds does not exclude any tautomer form.

10 Some compounds of the present invention can exist in a tautomeric form which are also intended to be encompassed within the scope of the present invention.

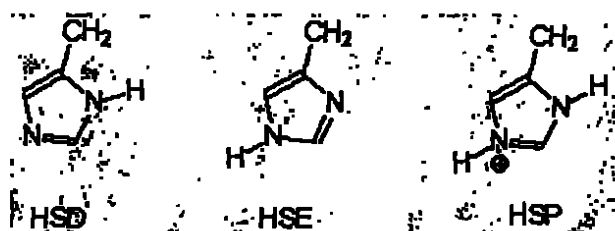
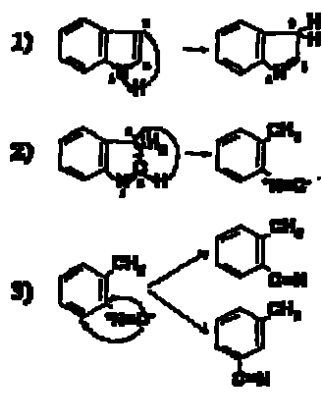
The compounds, salts and prodrugs of the present invention can exist in several tautomeric forms, including the enol and imine form, and the keto and enamine form and geometric isomers and mixtures thereof. All such tautomeric forms are included within the
15 scope of the present invention. Tautomers exist as mixtures of a tautomeric set in solution. In solid form, usually one tautomer predominates. Even though one tautomer may be described, the present invention includes all tautomers of the present compounds

A tautomer is one of two or more structural isomers that exist in equilibrium and are readily converted from one isomeric form to another. This reaction results in the formal
20 migration of a hydrogen atom accompanied by a switch of adjacent conjugated double bonds. In solutions where tautomerization is possible, a chemical equilibrium of the tautomers will be reached. The exact ratio of the tautomers depends on several factors, including temperature, solvent, and pH. The concept of tautomers that are interconvertable by tautomerizations is called tautomerism.

25 Of the various types of tautomerism that are possible, two are commonly observed. In keto-enol tautomerism a simultaneous shift of electrons and a hydrogen atom occurs. Ring-chain tautomerism, is exhibited by glucose. It arises as a result of the aldehyde group (-CHO) in a sugar chain molecule reacting with one of the hydroxy groups (-OH) in the same molecule to give it a cyclic (ring-shaped) form.

30 Tautomerizations are catalyzed by: Base: 1. deprotonation; 2. formation of a delocalized anion (e.g., an enolate); 3. protonation at a different position of the anion; Acid: 1. protonation; 2. formation of a delocalized cation; 3. deprotonation at a different position adjacent to the cation.

Common tautomeric pairs are: ketone - enol, amide - nitrile, lactam - lactim, amide - imidic acid tautomerism in heterocyclic rings (e.g., in the nucleobases guanine, thymine, and cytosine), amine - enamine and enamine - enamine. Examples include:



5

"Solvates" means solvent addition forms that contain either stoichiometric or non stoichiometric amounts of solvent. Some compounds have a tendency to trap a fixed molar ratio of solvent molecules in the crystalline solid state, thus forming a solvate. If the solvent is water the solvate formed is a hydrate, when the solvent is alcohol, the solvate formed is an alcoholate. Hydrates are formed by the combination of one or more molecules of water with one of the substances in which the water retains its molecular state as H₂O, such combination being able to form one or more hydrate.

As used herein, the term "analog" refers to a chemical compound that is structurally similar to another but differs slightly in composition (as in the replacement of one atom by an atom of a different element or in the presence of a particular functional group, or the replacement of one functional group by another functional group). Thus, an analog is a compound that is similar or comparable in function and appearance, but not in structure or origin to the reference compound.

As defined herein, the term "derivative", refers to compounds that have a common core structure, and are substituted with various groups as described herein. For example, all of the compounds represented by Formula I are loxapine derivatives, and have Formula I as a common core.

The term "bioisostere" refers to a compound resulting from the exchange of an atom or of a group of atoms with another, broadly similar, atom or group of atoms. The objective of a bioisosteric replacement is to create a new compound with similar biological properties to the

parent compound. The bioisosteric replacement may be physicochemically or topologically based. Examples of carboxylic acid bioisosteres include acyl sulfonimides, tetrazoles, sulfonates, and phosphonates. See, e.g., Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176 (1996). In some embodiments, Z is a carboxylic acid or a carboxylic acid bioisostere.

5 The language "loxapine-like compounds" or "loxapine-analog compounds" "loxapine-like compounds" or "loxapine derivative compounds" is intended to include analogs of loxapine or antihistamines that include two aryl groups linked to the same atom that are linked through a tricyclic ring system, e.g., a seven membered oxygen- and nitrogen-containing ring (i.e., similar to that of loxapine) bonded to position a piperazine ring.

10 The term "antihistamine" refers to a compound that binds to an H1 receptor and blocks the activity of histamine, and/or reduces the constitutive activity of the receptor.

As used herein, the term "sleep disorder" includes conditions recognized by one skilled in the art as sleep disorders, for example, conditions known in the art or conditions that are proposed to be sleep disorders or discovered to be sleep disorders. A sleep disorder also arises
15 in a subject that has other medical disorders, diseases, or injuries, or in a subject being treated with other medications or medical treatments, where the subject, as a result, has difficulty falling asleep and/or remaining asleep, or experiences unrefreshing sleep or non-restorative sleep, e.g., the subject experiences sleep deprivation.

The term "treating a sleep disorder" also includes treating a sleep disorder component
20 of other disorders, such as CNS disorders (e.g., mental or neurological disorders such as anxiety). Additionally, the term "treating a sleep disorder" includes the beneficial effect of ameliorating other symptoms associated with the disorder.

The term "nonREM peak sleep time" is defined as an absolute peak amount of nonREM sleep per hour post treatment, with drug administration occurring at Circadian Time
25 (CT) 18, which is 6 hours after lights off in a nocturnal laboratory rat when housed in a LD 12:12 (12-hours light and 12 hours dark) light-dark cycle. The nominal criteria of 55% nonREM sleep per hour is equivalent to 33 minutes of nonREM sleep per hour.

As used herein, the term "cumulative nonREM sleep" is defined as the net total aggregate increase in the number of minutes of nonREM sleep, measured throughout the entire
30 duration of a drug's soporific effect, which typically, but not always occurs in the first 6 hours post-treatment, adjusted for the net total aggregate number of minutes of nonREM sleep that occurred during the corresponding non-treatment baseline times of day recorded 24 hours earlier, relative to like vehicle control treatment.

As defined herein, the term "sleep bout" refers to a discrete episode of continuous or near continuous sleep, comprised of nonREM sleep, REM sleep, or both nonREM and REM sleep stages, delimited prior and after the episode by greater than two contiguous 10 second epochs of wakefulness.

5 As used herein, the term "longest sleep bout length" is defined as the total number of minutes an animal remains asleep (nonREM and/or REM sleep stages) during the single longest sleep episode or "bout" that occurred beginning in a given hour post-treatment. The "sleep bout length" measurement criteria assumes sleep is measured continuously in 10 second epochs, and is scored based upon the predominant state, computed or otherwise determined as
10 a discrete sleep stage (where sleep stages are defined as nonREM sleep, REM sleep, or wakefulness) during the 10 second interval that defines the epoch.

The term "average sleep bout length" is defined as the average duration (in minutes) of every sleep bout that began in a given hour, independent of the individual duration of each episode or bout.

15 "Rebound insomnia" is defined as period of rebound, paradoxical, or compensatory wakefulness that occurs after the sleep promoting effects of a hypnotic or soporific agent.

"REM sleep inhibition" is defined as the reduction of REM sleep time post-treatment at CT-18 (6 hours after lights-off; LD 12:12) or at CT-5 (5 hours after lights-on; LD 12:12). Compounds that reduce REM sleep time by greater than 15 minutes (relative to baseline and
20 adjusted for vehicle treatment) when administered at either CT-18 or CT-5 are considered unacceptable.

Compared with NREM sleep or wakefulness, REM sleep causes ventilatory depression and episodic cardiovascular changes. During rebound insomnia, the physiological effects of REM sleep are magnified and interrupt the normal sleep cycles.

25 As defined herein, "disproportionate locomotor activity inhibition" is a reduction of locomotor activity that exceeds the normal and expected reduction in behavioral activity attributable to sleep.

"Combination therapy" (or "co-therapy") includes the administration of a compound of the invention and at least a second agent as part of a specific treatment regimen intended to
30 provide the beneficial effect from the co-action of these therapeutic agents. The beneficial effect of the combination includes, but is not limited to, pharmacokinetic or pharmacodynamic co-action resulting from the combination of therapeutic agents. Combinations of the compounds of the present invention and the other active agents may be administered together in a single combination or separately. Where separate administration is employed, the

administration of one element may be prior to, concurrent with, or subsequent to the administration of other agents. Administration of these therapeutic agents in combination typically is carried out over a defined time period (usually minutes, hours, days or weeks depending upon the combination selected). In one embodiment, "combination therapy"

5 encompasses the administration of two or more of these therapeutic agents as part of separate monotherapy regimens that incidentally and arbitrarily result in the combinations of the present invention. In another embodiment, "combination therapy" is intended to embrace administration of these therapeutic agents in a sequential manner, that is, wherein each therapeutic agent is administered at a different time, as well as administration of these
10 therapeutic agents, or at least two of the therapeutic agents, in a substantially simultaneous manner. Substantially simultaneous administration can be accomplished, for example, by administering to the subject a single capsule having a fixed ratio of each therapeutic agent or in multiple, single capsules for each of the therapeutic agents. Sequential or substantially simultaneous administration of each therapeutic agent can be effected by any appropriate route
15 including, but not limited to, oral routes, intravenous routes, intramuscular routes, and direct absorption through mucous membrane tissues.

The therapeutic agents can be administered by the same route or by different routes. For example, a first therapeutic agent of the combination selected may be administered by intravenous injection while the other therapeutic agents of the combination may be
20 administered orally. Alternatively, for example, all therapeutic agents may be administered orally or all therapeutic agents may be administered by intravenous injection. The sequence in which the therapeutic agents are administered is not narrowly critical. "Combination therapy" also embraces the administration of the therapeutic agents as described above in further combination with other biologically active ingredients and non-drug therapies (e.g., surgery,
25 radiation treatment, or a medical device). Where the combination therapy further comprises a non-drug treatment, the non-drug treatment may be conducted at any suitable time so long as a beneficial effect from the co-action of the combination of the therapeutic agents and non-drug treatment is achieved. For example, in appropriate cases, the beneficial effect is still achieved when the non-drug treatment is temporally removed from the administration of the therapeutic
30 agents, perhaps by days or even weeks.

The terms "parenteral administration" and "administered parenterally" as used herein refer to modes of administration other than enteral and topical administration, usually by injection, and includes, without limitation, intravenous, intramuscular, intra-arterial, intrathecal, intracapsular, intraorbital, intracardiac, intradermal, intraperitoneal, transtracheal,

subcutaneous, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subarachnoid, intraspinal and intrasternal injection and infusion.

The term "pulmonary" as used herein refers to any part, tissue or organ whose primary function is gas exchange with the external environment, e.g., O₂/CO₂ exchange, within a patient. "Pulmonary" typically refers to the tissues of the respiratory tract. Thus, the phrase "pulmonary administration" refers to administering the formulations described herein to any part, tissue or organ whose primary function is gas exchange with the external environment (e.g., mouth, nose, pharynx, oropharynx, laryngopharynx, larynx, trachea, carina, bronchi, bronchioles, alveoli). For purposes of the present invention, "pulmonary" also includes a tissue or cavity that is contingent to the respiratory tract, in particular, the sinuses.

A "pharmaceutical composition" is a formulation containing the disclosed compounds in a form suitable for administration to a subject. In one embodiment, the pharmaceutical composition is in bulk or in unit dosage form. The unit dosage form is any of a variety of forms, including, for example, a capsule, an IV bag, a tablet, a single pump on an aerosol inhaler, or a vial. The quantity of active ingredient (e.g., a formulation of the disclosed compound or salts thereof) in a unit dose of composition is an effective amount and is varied according to the particular treatment involved. One skilled in the art will appreciate that it is sometimes necessary to make routine variations to the dosage depending on the age and condition of the patient. The dosage will also depend on the route of administration. A variety of routes are contemplated, including oral, pulmonary, rectal, parenteral, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, and the like. Dosage forms for the topical or transdermal administration of a compound of this invention include powders, sprays, ointments, pastes, creams, lotions, gels, solutions, patches and inhalants. In one embodiment, the active compound is mixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable carrier, and with any preservatives, buffers, or propellants that are required.

The term "flash dose" refers to compound formulations that are rapidly dispersing dosage forms.

The term "immediate release" is defined as a release of compound from a dosage form in a relatively brief period of time, generally up to about 60 minutes. The term "modified release" is defined to include delayed release, extended release, and pulsed release. The term "pulsed release" is defined as a series of releases of drug from a dosage form. The term "sustained release" or "extended release" is defined as continuous release of a compound from a dosage form over a prolonged period.

A "subject" includes mammals, *e.g.*, humans, companion animals (*e.g.*, dogs, cats, birds, and the like), farm animals (*e.g.*, cows, sheep, pigs, horses, fowl, and the like) and laboratory animals (*e.g.*, rats, mice, guinea pigs, birds, and the like). Most preferably, the subject is human.

5 As used herein, the phrase "pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, materials, compositions, carriers, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

10 "Pharmaceutically acceptable excipient" means an excipient that is useful in preparing a pharmaceutical composition that is generally safe, non-toxic and neither biologically nor otherwise undesirable, and includes excipient that is acceptable for veterinary use as well as human pharmaceutical use. A "pharmaceutically acceptable excipient" as used in the specification and claims includes both one and more than one such excipient.

15 The compounds of the invention are capable of further forming salts. All of these forms are also contemplated within the scope of the claimed invention.

"Pharmaceutically acceptable salt" of a compound means a salt that is pharmaceutically acceptable and that possesses the desired pharmacological activity of the parent compound.

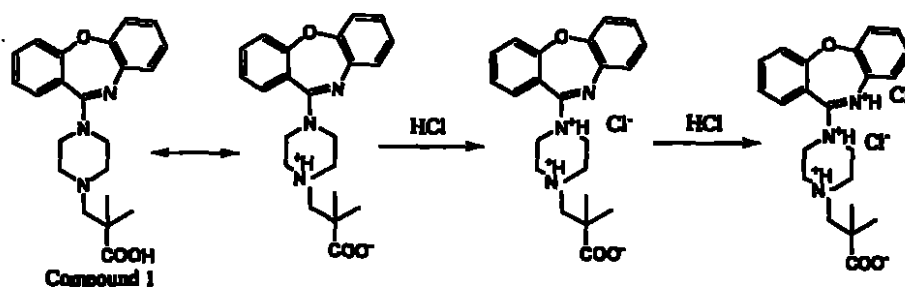
As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" refer to derivatives of the disclosed
20 compounds wherein the parent compound is modified by making acid or base salts thereof. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic acid salts of basic residues such as amines, alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids, and the like. The pharmaceutically acceptable salts include the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts of the parent compound
25 formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. For example, such conventional non-toxic salts include, but are not limited to, those derived from inorganic and organic acids selected from 2-acetoxybenzoic, 2-hydroxyethane sulfonic, acetic, ascorbic, benzene sulfonic, benzoic, bicarbonic, carbonic, citric, edetic, ethane disulfonic, 1,2-ethane sulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glycolic, glycollyarsanilic,
30 hexylresorcinic, hydrabamic, hydrobromic, hydrochloric, hydroiodic, hydroxymaleic, hydroxynaphthoic, isethionic, lactic, lactobionic, lauryl sulfonic, maleic, malic, mandelic, methane sulfonic, napsylic, nitric, oxalic, pamoic, pantothenic, phenylacetic, phosphoric, polygalacturonic, propionic, salicylic, stearic, subacetic, succinic, sulfamic, sulfamic,

sulfuric, tannic, tartaric, toluene sulfonic, and the commonly occurring amine acids, e.g., glycine, alanine, phenylalanine, arginine, etc.

Other examples include hexanoic acid, cyclopentane propionic acid, pyruvic acid, malonic acid, 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic acid, cinnamic acid, 4-chlorobenzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 4-toluenesulfonic acid, camphorsulfonic acid, 4-methylbicyclo-
[2.2.2]-oct-2-ene-1-carboxylic acid, 3-phenylpropionic acid, trimethylacetic acid, tertiary butylacetic acid, muconic acid, and the like. The invention also encompasses salts formed when an acidic proton present in the parent compound either is replaced by a metal ion, e.g., an alkali metal ion, an alkaline earth ion, or an aluminum ion; or coordinates with an organic base
such as ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, tromethamine, N-methylglucamine, and the like.

It should be understood that all references to pharmaceutically acceptable salts include solvent addition forms (solvates) or crystal forms (polymorphs) as defined herein, of the same salt.

The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be formed from a parent compound that contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, non-aqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are used. For example, the scheme below shows the formation of a pharmaceutically acceptable hydrochloric salt of the parent compound, Compound 1, upon treatment with hydrochloric acid.



The number of atoms protonated and counterions associated with the salt can be controlled and depends on the number of acidic/basic atoms in the parent compound and amount of acid which is used to treat the parent compound. In one embodiment of the invention, the monohydrochloride salt of the parent compound is formed upon treatment with

hydrochloric acid. In another embodiment, the dihydrochloride salt of the parent compound is formed upon treatment with hydrochloric acid.

Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990). For example, salts can include, but are not limited to, the hydrochloride and acetate salts of the aliphatic amine-containing, hydroxyl amine-containing, and imine-containing compounds of the present invention.

The compounds of the present invention can also be prepared as esters, for example pharmaceutically acceptable esters. For example a carboxylic acid function group in a compound can be converted to its corresponding ester, e.g., a methyl, ethyl, or other ester. Also, an alcohol group in a compound can be converted to its corresponding ester, e.g., an acetate, propionate, or other ester.

The compounds of the present invention can also be prepared as prodrugs, for example pharmaceutically acceptable prodrugs. The terms "pro-drug" and "prodrug" are used interchangeably herein and refer to any compound which releases an active parent drug *in vivo*. Since prodrugs are known to enhance numerous desirable qualities of pharmaceuticals (e.g., solubility, bioavailability, manufacturing, etc.) the compounds of the present invention can be delivered in prodrug form. Thus, the present invention is intended to cover prodrugs of the presently claimed compounds, methods of delivering the same and compositions containing the same. "Prodrugs" are intended to include any covalently bonded carriers that release an active parent drug of the present invention *in vivo* when such prodrug is administered to a subject. Prodrugs of the present invention are prepared by modifying functional groups present in the compound in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compound. Prodrugs include compounds of the present invention wherein a hydroxy, amino, sulfhydryl, carboxy, or carbonyl group is bonded to any group that, may be cleaved *in vivo* to form a free hydroxyl, free amino, free sulfhydryl, free carboxy or free carbonyl group, respectively.

Examples of prodrugs include, but are not limited to, esters (e.g., acetate, dialkylaminoacetates, formates, phosphates, sulfates, and benzoate derivatives) and carbamates (e.g., N,N-dimethylaminocarbonyl) of hydroxy functional groups, esters groups (e.g., ethyl esters, morpholinoethanol esters) of carboxyl functional groups, N-acyl derivatives (e.g., N-acetyl) N-Mannich bases, Schiff bases and enaminones of amino functional groups, oximes, acetals, ketals and enol esters of ketone and aldehyde functional groups in compounds of Formulae I-IVe, and the like, See Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

In the specification, the singular forms also include the plural, unless the context clearly dictates otherwise. Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. In the case of conflict, the present specification will control.

5 All percentages and ratios used herein, unless otherwise indicated, are by weight.

An "effective amount" of a compound of the disclosed invention is the quantity which, when administered to a subject having a disease or disorder, results in regression of the disease or disorder in the subject. The amount of the disclosed compound to be administered to a subject will depend on the particular disorder, the mode of administration, co-administered
10 compounds, if any, and the characteristics of the subject, such as general health, other diseases, age, sex, genotype, body weight and tolerance to drugs. The skilled artisan will be able to determine appropriate dosages depending on these and other factors.

As used herein, the term "effective amount" refers to an amount of a compound, or a combination of compounds, of the present invention effective when administered alone or in
15 combination as a sleep promoting agent. For example, an effective amount refers to an amount of the compound present in a formulation or on a medical device given to a recipient patient or subject sufficient to elicit biological activity. The combination of compounds optionally is a synergistic combination. Synergy, as described, for example, by Chou and Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* vol. 22, pp. 27-55 (1984), occurs when the effect of the compounds when
20 administered in combination is greater than the additive effect of the compounds when administered alone as a single agent. In general, a synergistic effect is most clearly demonstrated at sub-optimal concentrations of the compounds. Synergy can be in terms of lower cytotoxicity, or increased sleep-promoting effect, lesser hangover effect, or some other beneficial effect of the combination compared with the individual components

25 "A therapeutically effective amount" means the amount of a compound that, when administered to a mammal for treating a disease, is sufficient to effect such treatment for the disease. The "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the disease and its severity and the age, weight, etc., of the mammal to be treated.

"Pharmacological effect" as used herein encompasses effects produced in the subject
30 that achieve the intended purpose of a therapy. In one embodiment, a pharmacological effect means that primary indications of the subject being treated are prevented, alleviated, or reduced. For example, a pharmacological effect would be one that results in the prevention, alleviation or reduction of primary indications in a treated subject. In another embodiment, a pharmacological effect means that disorders or symptoms of the primary indications of the

subject being treated are prevented, alleviated, or reduced. For example, a pharmacological effect would be one that results in the prevention or reduction of primary indications in a treated subject.

5 The invention provides a method of modulating sleep by administering an effective amount of a loxapine analog of the invention, which is a moiety that antagonizes a histamine receptor or a collection of histamine receptors. The invention also relates to novel loxapine analogs.

10 Effective sleep modulators have certain characteristics that correspond with increased efficacy and decreased side effects. These characteristics include a desired half-life in a subject, controlled onset of desired sedative effects, and minimal to no detectable effect on psychomotor or other central nervous system (CNS) side effects (e.g., memory deficits, decreased muscle tone, drooping eyelids or drowsiness). For example, effective sleep modulators have a half life in humans of less than 7 hours, less than 6 hours, less than 5 hours, less than 4 hours, approximately 3 hours, or in the range of 3 to 7 hours.

15 One approach to developing an effective sleep modulator is strategically derivitizing a known compound or family of compounds with sleep modulating activity. Derivitization of a known compound may enhance one or more biological properties to allow the resulting compound to perform in an improved manner. Examples of favorable biological properties include, but are not limited, to induction of a discrete sleep or hypnotic state, activity of the
20 therapeutic compound for a discrete period of time, penetration through the blood brain barrier into the CNS, e.g., resulting from lipophilicity of substituents or conformational lipophilicity (i.e., lipophilicity as a result of a particular conformation, such as internal salt formation between a carboxylate anion and a protonated amine), modulation of the half-life of the therapeutic compound, an alteration of charge, an alteration of pharmacokinetics, an alteration
25 of log P by a value of one or more, increased receptor selectivity, reduced peripheral half-life, the ability to increase dosage, increased peripheral elimination, decreased anti-muscarinic activity, decreased anti-cholinergic, and any combination thereof.

Derivitization of a compound results in a variety of effects and can alter the mechanism of action. For example, in some circumstances, a compound containing a particular functional
30 group, such as, e.g., an ester, carboxylic acid, or alcohol group, possesses an improved selectivity for a desired receptor versus undesired receptors when compared with a compound without this group. In other circumstances, the compound containing the particular functional group is more active as a therapeutic agent for treating sleep disorders than the corresponding

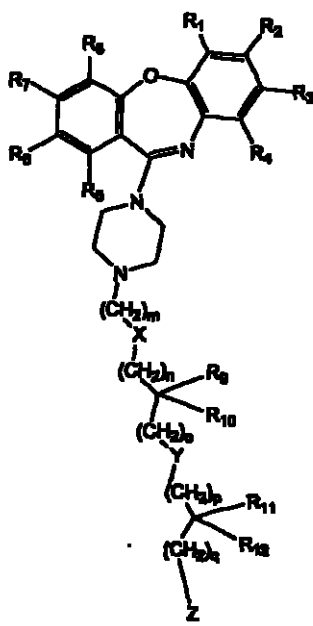
compound without this group. The effect of the derivitized compound depends on the identity of the addition.

By derivitizing a compound in order to enhance favorable biological properties and decrease undesirable side effects, it is possible to implement a strategy based on potential mechanistic effects or interactions. For example, in some compounds, the presence of a carboxylic acid results in the ability to form an intramolecular ionic bond that includes the corresponding carboxylate ion, *e.g.*, zwitterion species formation with a nitrogen atom within the compound or salt bridge formation. These interactions result in favorable biological effects such as conformational lipophilicity, *i.e.*, increased lipophilicity as a result of a particular conformation, such as internal salt formation between a carboxylate anion and a protonated amine. Such conformational lipophilicity allows penetration through the blood brain barrier into the CNS, despite that the presence of two polar ions is generally thought to inhibit crossing of the non-polar blood-brain barrier. Another benefit of the presence of the carboxylic acid is an improved ability of the compound to bind selectively to the desired receptor.

Compounds of the invention can also be derivitized to produce prodrugs. "Prodrug" includes a precursor form of the drug which is metabolically converted *in vivo* to produce the active drug. The invention further contemplates the use of prodrugs which are converted *in vivo* to the sleep modulating compounds used in the methods of the invention (*see, e.g.*, R. B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Chp. 8). Such prodrugs can be used to alter the biodistribution (*e.g.*, to allow compounds which would not typically cross the blood-brain barrier to cross the blood-brain barrier) or the pharmacokinetics of the sleep modulating compound. For example, an anionic group, *e.g.*, a carboxylate, sulfate or sulfonate, can be esterified, *e.g.*, with an alkyl group (*e.g.*, a methyl group) or a phenyl group to yield an ester. When the ester is administered to a subject, the ester is cleaved, enzymatically or non-enzymatically, reductively or hydrolytically, to reveal the anionic group. Such an ester can be cyclic, *e.g.*, a cyclic sulfate or sulfone, or two or more anionic moieties may be esterified through a linking group. An anionic group can be esterified with moieties (*e.g.*, acyloxymethyl esters) which are cleaved to reveal an intermediate sleep modulating compound which subsequently decomposes to yield the active sleep modulating compound. In one embodiment, the prodrug is a reduced form of a carboxylate, sulfate or sulfonate, *e.g.*, an alcohol or thiol, which is oxidized *in vivo* to the sleep modulating compound. Furthermore, an anionic moiety can be esterified to a group which is actively transported *in vivo*, or which is selectively taken up by target organs.

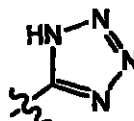
This strategy is applied to sleep modulating compounds to improve their effectiveness and safety in clinical use. One group of compounds useful in modulating sleep is related to loxapine, which is a psychotherapeutic agent belonging to the family of compounds commonly known as tricyclic anti-depressants ("TCAs"). Loxapine is a dibenzoxazepine antipsychotic agent, which produces pharmacological responses in various animal species which are characteristic of those seen with the majority of antipsychotic drugs. Although the precise mechanism of action is not known, loxapine succinate administration results in strong inhibition of spontaneous motor activity. Loxapine is recommended for treating schizophrenia.

In one aspect, the invention provides a method of modulating sleep in a subject by administering a therapeutically effective amount of a compound having the Formula I:

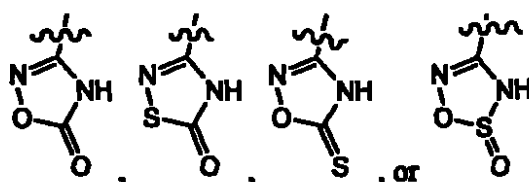


(I)

Z is selected from CO₂H, CO₂R₁₃, where R₁₃ is C₁-C₆ alkyl, CONR₁₄R₁₅, where R₁₄ and R₁₅ are, independently, hydrogen or lower alkyl, CONHS(O)₂-alkyl, CONHS(O)₂-cycloalkyl, CONHS(O)₂-heteroalkyl, CONHS(O)₂-aryl, CONHS(O)₂-heteroaryl, S(O)₂NHCO-alkyl, S(O)₂NHCO-cycloalkyl, S(O)₂NHCO-heteroalkyl, S(O)₂NHCO-aryl, S(O)₂NHCO-heteroaryl, CONHS(O)₂NH-alkyl, CONHS(O)₂NH-cycloalkyl, CONHS(O)₂NH-heteroalkyl, CONHS(O)₂NH-aryl, CONHS(O)₂NH-heteroaryl, SO₃H, SO₂H, S(O)NHCO-alkyl,

S(O)NHCO-aryl, S(O)NHCO-heteroaryl, P(O)(OH)₂, P(O)OH,  (tetrazole), or

73



, or , provided that when Z is COOH or COOR₁₃, and R₆ is H or halogen, R₁-R₅ and R₇-R₁₂ are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

In one embodiment, the compounds of Formula I for use in the methods of the invention have one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 500 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, α1 and α2 that is greater than 500 nM and/or more than 5 times greater than the K_i with regard to the H1 receptor; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula I for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 300 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, α1 and α2 that is greater than 1 μm; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does

not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula I for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 150 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, and M3, that is greater than 10 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 17 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 5 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 6 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity or motor tone relative to the normal effects of sleep.

As used herein, the "linker" is the chain of atoms connecting the piperazine nitrogen to the Z group.

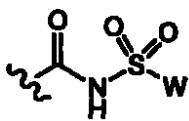
The methods of the invention are used to treat a variety of subjects, including, for example, humans, companion animals, farm animals, laboratory animals and wild animals.

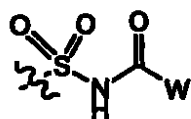
In one embodiment, the compound used in the method of modulating sleep is Compound 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, or 88.

In one embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon they are attached to are absent. In one embodiment, R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3 to 7. In one embodiment, R_{11} and R_{12} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3 to 7. For example, R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, or R_{11} and R_{12} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro 3-membered cyclopropyl ring.

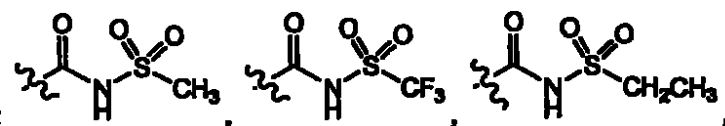
75

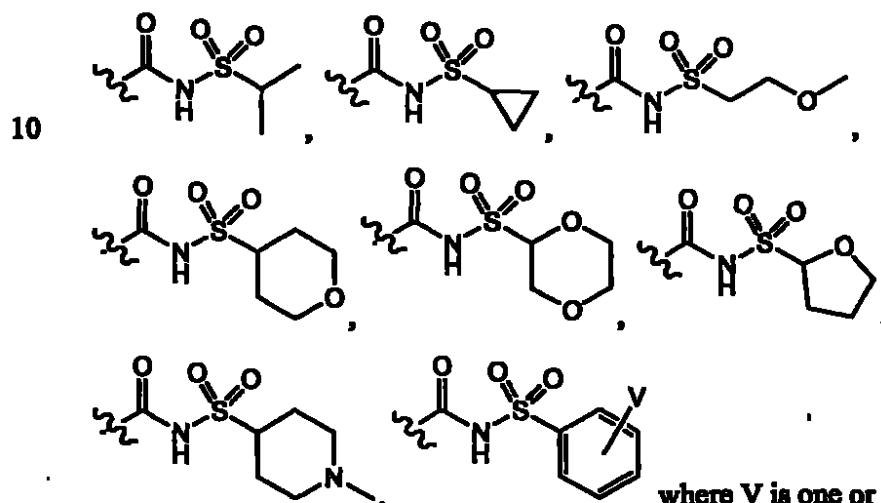
In one embodiment, Z is CO₂H, tetrazole, or sulfonamide. Examples of sulfonamides

include acyl sulfonamides. For example, Z can have the formula  or

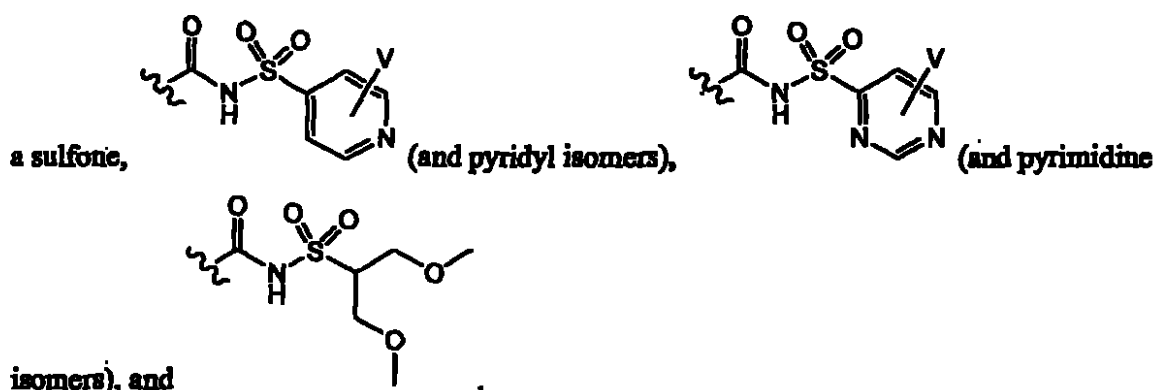


, where W is a substituent chosen as needed to modulate the effects of the polar surface area of the Z moiety such that the desired level of oral absorption, CNS penetration, and rate of excretion into urine or bile is obtained. Examples of useful W substituents for this purpose include an alkyl group (optionally containing a double or triple bond or heteroatom substituted *e.g.*, CH₂OCH₃ or CH₂OCH₂CH₃), a cycloalkyl group (optionally containing a double bond), a heterocyclyl group, an aryl group, or a heteroaryl group, optionally substituted,

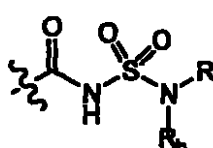
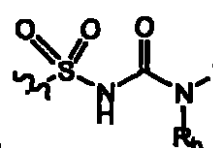
such as those shown below: 

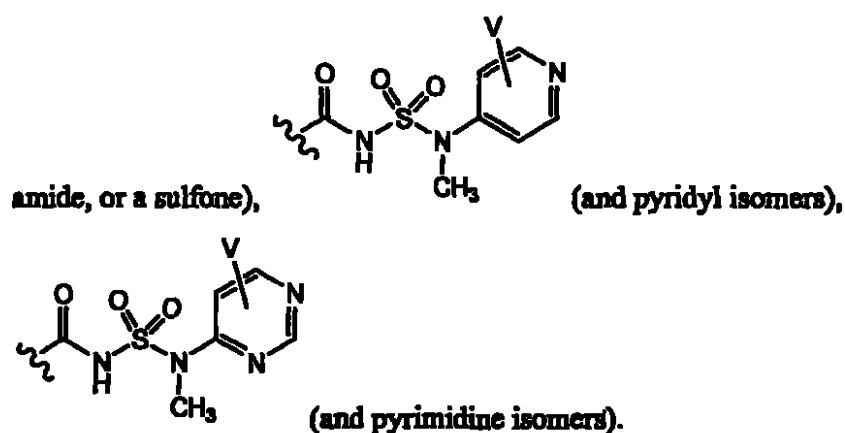
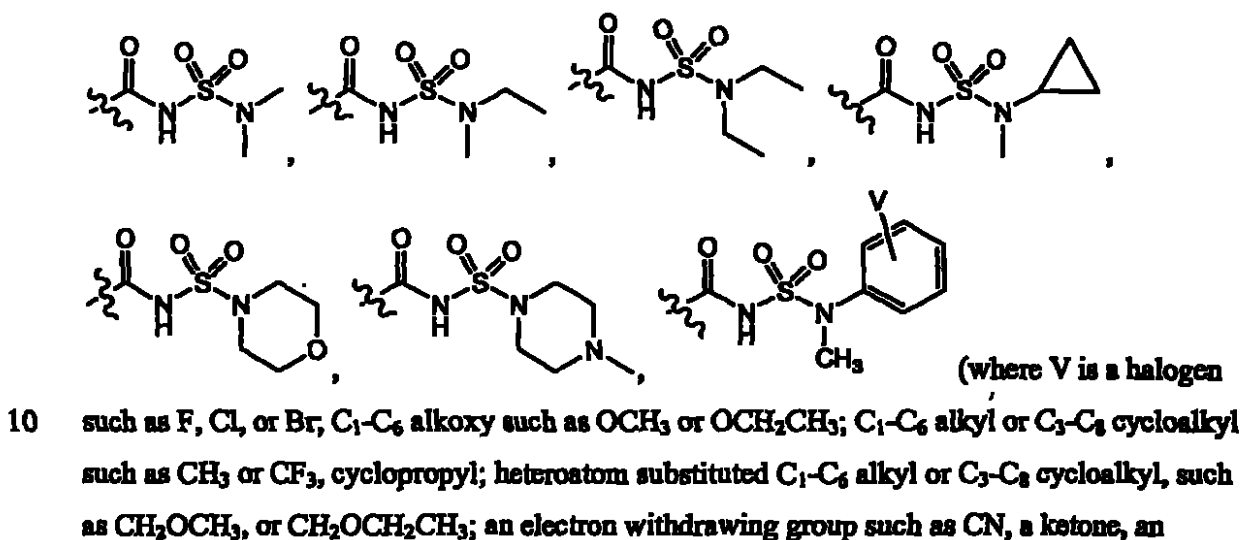


where V is one or more side chains selected to modulate the pK_a of the acylsulfonamide moiety, or to affect the physical or metabolic properties of the compound. Examples of V side chains include halogens such as F, Cl, or Br; C₁-C₆ alkoxy groups such as OCH₃ or OCH₂CH₃; C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl groups such as CH₃, CF₃, or cyclopropyl; heteroatom substituted C₁-C₆ alkyl or C₃-C₈ cycloalkyl, such as CH₂OCH₃, or CH₂OCH₂CH₃; electron withdrawing groups such as CN, a ketone, an amide, or



In another embodiment, Z is a sulfamide, for example, an acyl sulfamide. For example,

- 5 Z can have the formula  or , where R_a and R_b are, independently, for example an alkyl group, a cycloalkyl group, a heterocyclyl group, an aryl group, or a heteroaryl group, optionally substituted. Examples include the following:



77

In another embodiment, when Z is COOH, at least one of R₁ - R₈ and at least one of R₉ - R₁₂ are not hydrogen.

In one embodiment, R₆ is not H or halogen. In another embodiment, R₁-R₅ and R₇-R₈ are each hydrogen, and R₆ is not H or halogen.

5 In one embodiment, at least one of R₁-R₈ is not hydrogen, and the remaining R₁-R₈ are hydrogen. In another embodiment, at least two of R₁-R₈ are not hydrogen, and the remaining R₁-R₈ are hydrogen. In another embodiment, at least three of R₁-R₈ are not hydrogen and the remaining R₁-R₈ are hydrogen. In another embodiment, at least four of R₁-R₈ are not hydrogen and the remaining R₁-R₈ are hydrogen. In one embodiment, R₂ is not hydrogen. In one
10 embodiment, R₃ is not hydrogen. In one embodiment, R₄ is not hydrogen. In one embodiment, R₇ is not hydrogen. In one embodiment, R₃ and R₆ are not hydrogen. In another embodiment, R₂ and R₆ are not hydrogen. In another embodiment, R₃ and R₇ are not hydrogen. In another embodiment, R₂ and R₇ are not hydrogen. In another embodiment, R₂ and R₃ are not hydrogen. In another embodiment, R₆ and R₇ are not hydrogen.

15 In one embodiment, at least one of R₁-R₈ is methyl, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, methoxymethylene or methoxy. In another embodiment, R₂ is methyl, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, methoxymethylene, or methoxy. In another embodiment, R₃ is methyl, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, methoxymethylene, or methoxy. In another embodiment, R₆ is methyl, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, methoxymethylene, or methoxy. In another
20 embodiment, R₇ is methyl, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, methoxymethylene, or methoxy.

In another embodiment, at least two of R₁-R₈ are methyl, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, methoxymethylene, or methoxy. In another embodiment, at least two of R₁-R₈ are methyl, methoxymethylene, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, or methoxy; and Z is COOH. In another embodiment, at least two of R₁-R₈ are methyl, methoxymethylene, chloro, fluoro,
25 bromo, hydroxy, or methoxy; R₉ and R₁₀ are hydrogen; and Z is COOH.

In one embodiment, R₃ and R₆ are both methyl, methoxy, hydroxy, methoxymethylene, chloro, fluoro, or bromo, and the remaining R₁-R₂, R₄-R₅, and R₇-R₈ are hydrogen. In another embodiment, R₂ and R₆ are both methyl, methoxy, hydroxy, methoxymethylene, chloro, fluoro, or bromo, and the remaining R₁, R₃-R₅, and R₇-R₈ are hydrogen. In one embodiment, R₃ and
30 R₇ are both methyl, methoxy, hydroxy, methoxymethylene, chloro, fluoro, or bromo, and the remaining R₁-R₂, R₄-R₆, and R₈ are hydrogen. In one embodiment, R₂ and R₇ are both methyl, methoxy, hydroxy, methoxymethylene, chloro, fluoro, or bromo, and the remaining R₁, R₃-R₆, and R₈ are hydrogen. In one embodiment, R₂ and R₃ are both methyl, methoxy, hydroxy, methoxymethylene, chloro, fluoro, or bromo, and the remaining R₁ and R₄-R₈ are hydrogen.

In one embodiment, R_6 is methyl. In one embodiment, R_6 is methyl and R_2 or R_3 is methyl, methoxy, methoxymethylene, chloro, fluoro, or bromo. In another embodiment, R_6 is fluoro, and R_2 or R_3 is methyl, methoxymethylene, or methoxy. In one embodiment, R_6 is methoxy. In one embodiment, R_6 is methoxy and R_2 or R_3 is methyl, methoxy, hydroxy, methoxymethylene, chloro, fluoro, or bromo. In another embodiment, R_6 is fluoro and R_2 or R_3 is methoxy.

In one embodiment, R_9 and R_{10} are hydrogen.

In one embodiment, R_9 and R_{10} are methyl. In another embodiment, R_9 and R_{10} are methyl, R_6 is hydrogen or halogen, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} are methyl, R_6 is hydrogen or halogen, $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, R_9 and R_{10} are ethyl. In another embodiment, R_9 and R_{10} are ethyl, R_6 is hydrogen or halogen, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} are ethyl, R_6 is hydrogen or halogen, $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring. In another embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is hydrogen or halogen, and $R_1 - R_5$, $R_7 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is hydrogen or halogen, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are hydrogen, and Z is COOH.

In another embodiment, R_9 and R_{10} are methyl, R_6 is methoxy, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} are methyl, R_6 is methoxy, $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are hydrogen, and Z is COOH.

In another embodiment, R_9 and R_{10} are ethyl, R_6 is methoxy, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} are ethyl, R_6 is methoxy, $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are hydrogen, and Z is COOH.

In another embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is methoxy, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is methoxy, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_8$ are hydrogen and Z is COOH.

79

In one embodiment, R_{11} and R_{12} are methyl. In another embodiment, R_{11} and R_{12} are methyl, R_6 is hydrogen or halogen, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_{10}$ are hydrogen. In another embodiment, R_{11} and R_{12} are methyl, R_6 is hydrogen or halogen, $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_{10}$ are hydrogen, and Z is COOH .

5 In one embodiment, R_{11} and R_{12} are ethyl. In another embodiment, R_{11} and R_{12} are ethyl, R_6 is hydrogen or halogen, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_{10}$ are hydrogen. In another embodiment, R_{11} and R_{12} are ethyl, R_6 is hydrogen or halogen, $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_{10}$ are hydrogen, and Z is COOH .

10 In one embodiment, R_{11} and R_{12} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring. In another embodiment, R_{11} and R_{12} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is hydrogen or halogen, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_{10}$ are hydrogen. In another embodiment, R_{11} and R_{12} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is hydrogen or halogen, and $R_1 - R_5$ and
15 $R_7 - R_{10}$ are hydrogen, and Z is COOH .

In one embodiment, R_{11} and R_{12} are methyl, and R_6 is methoxy. In another embodiment, R_{11} and R_{12} are methyl, R_6 is methoxy, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_{10}$ are hydrogen. In another embodiment, R_{11} and R_{12} are methyl, R_6 is methoxy, $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_{10}$ are hydrogen, and Z is COOH .

20 In one embodiment, R_{11} and R_{12} are ethyl and R_6 is methoxy. In another embodiment, R_{11} and R_{12} are ethyl, R_6 is methoxy, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_{10}$ are hydrogen. In another embodiment, R_{11} and R_{12} are ethyl, R_6 is methoxy, $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_{10}$ are hydrogen, and Z is COOH .

25 In one embodiment, R_{11} and R_{12} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, and R_6 is methoxy. In another embodiment, R_{11} and R_{12} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is methoxy, and $R_1 - R_5$ and $R_7 - R_{10}$ are hydrogen. In another embodiment, R_{11} and R_{12} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is methoxy, and $R_1 - R_5$ and
30 $R_7 - R_{10}$ are hydrogen, and Z is COOH .

In one embodiment, in the compound of Formula I used in the method of the invention, q is zero. In another embodiment, q is zero, and R_9 and R_{10} together with the carbon to which they are attached are absent. In another embodiment, q is zero, R_9 and R_{10} together with the carbon to which they are attached are absent, and X and Y are absent. In another embodiment,



q is zero, R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent, X and Y are absent, and the sum of m, n, o, and p is 1 or 2.

5 In one aspect, the compounds of the invention are used to modulate sleep, e.g., by decreasing the time to sleep onset, increasing the average sleep bout length, and/or increasing the maximum sleep bout length. In another aspect, the loxapine analogs of the invention are used to treat a sleep disorder. For example, the loxapine analogs of the invention are used to treat circadian rhythm abnormality, insomnia, parasomnia, sleep apnea syndrome, narcolepsy and/or hypersomnia.

10 In one embodiment, the loxapine analogs of the invention are used in the treatment of a circadian rhythm abnormality, such as, for example, jet lag, shift-work disorders, delayed sleep phase syndrome, advanced sleep phase syndrome, and non-24 hour sleep-wake disorder.

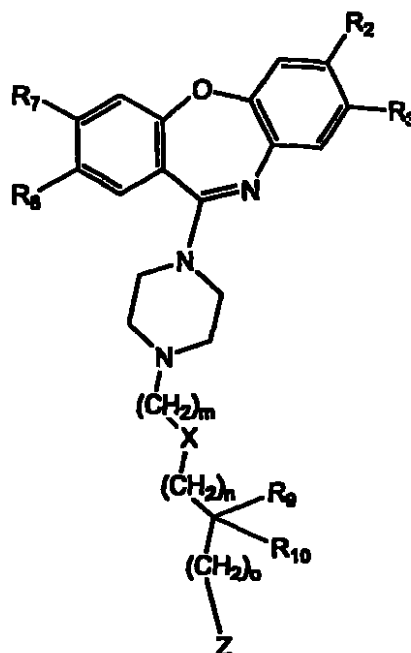
In another embodiment, the loxapine analogs are used in the treatment of insomnia, including, for example, extrinsic insomnia, psychophysiologic insomnia, altitude insomnia, restless leg syndrome, periodic limb movement disorder, medication-dependent insomnia, 15 drug-dependent insomnia, alcohol-dependent insomnia and insomnia associated with mental disorders.

In one embodiment, the loxapine analogs of the invention are used to treat a parasomnia disorder, such as, e.g., somnambulism, *pavor nocturnus*, REM sleep behavior disorder, sleep bruxism and sleep enuresis.

20 In another embodiment, the loxapine analogs are used to treat a sleep apnea disorder, such as, for example, central sleep apnea, obstructive sleep apnea and mixed sleep apnea.

Pharmaceutical compositions that include a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof are used in the methods of modulating sleep. In one embodiment, the compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof is co- 25 administered with one or more additional therapies.

In another aspect, the present invention provides a method of modulating sleep in a subject by administering a therapeutically effective amount of a compound having the formula of Formula II:



(II)

or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein m , n , and o are, independently, 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6; X is absent, O, S, C(O), SO, or SO₂; R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are, independently, selected from H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, cyclopropyl, OH, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, and CH₂OCH₂CH₃; R_9 and R_{10} are, independently, H, C₁-C₆ straight chain alkyl; C₂-C₆ branched alkyl, or R_9 and R_{10} together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; and Z is COOH, COOR₁₃ (where R₁₃ is C₁-C₆ alkyl) CONHS(O)₂-alkyl, CONHS(O)₂-heteroalkyl, CONHS(O)₂-aryl, CONHS(O)₂-heteroaryl, S(O)₂NHCO-alkyl, S(O)₂NHCO-heteroalkyl, S(O)₂NHCO-aryl, S(O)₂NHCO-heteroaryl, CONHS(O)₂NH-alkyl; CONHS(O)₂NH-heteroalkyl; CONHS(O)₂NH-aryl; CONHS(O)₂NH-heteroaryl; or tetrazole, provided that when Z is COOH or COOR₁₃, and R_6 is H or halogen, then R_1 - R_5 and R_7 - R_{12} are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

In one embodiment, the compounds of Formula II for use in the methods of the invention have one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 500 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is greater than 500 nM and/or more than 5 times greater than the K_i with regard to the H1 receptor; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than

or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula II for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 300 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is greater than 1 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula II for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 150 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, and M3, that is greater than 10 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 17 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 5 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 6 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not

disproportionately inhibit locomotor activity or motor tone relative to the normal effects of sleep.

In one embodiment, Z is CO₂H or tetrazole. In another embodiment, when Z is COOH, at least one of R₂, R₃, R₆, and R₇, and at least one of R₉-R₁₀ are not hydrogen. In one
5 embodiment, o is zero.

In one embodiment, at least one of R₂, R₃, R₆, R₇, and at least one of R₉-R₁₀ are not hydrogen when Z is COOH. In one embodiment, R₂, R₃, and R₇ are each hydrogen and R₆ is not hydrogen or halogen. In one embodiment, R₂, R₃, and R₇, are each hydrogen, and R₆ is
10 methyl, methoxy, methoxymethylene, or hydroxy.

In one embodiment, at least two of R₂, R₃, R₆, and R₇ are not hydrogen, and the remaining R₂, R₃, R₆, and R₇ are hydrogen. In another embodiment, at least three of R₂, R₃, R₆ and R₇ are not hydrogen and the remaining R₂, R₃, R₆, and R₇ are hydrogen. In one
15 embodiment, R₂ is not hydrogen. In one embodiment, R₃ is not hydrogen. In one embodiment, R₆ is not hydrogen. In one embodiment, R₇ is not hydrogen. In one embodiment, R₃ and R₆ are not hydrogen. In another embodiment, R₂ and R₆ are not hydrogen. In another embodiment, R₃ and R₇ are not hydrogen.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are each methyl. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are each ethyl. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are each hydrogen.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected
20 to form a spiro ring of size from three to seven. For example, in one embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is hydrogen or halogen, and
25 the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected
30 to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring. In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to

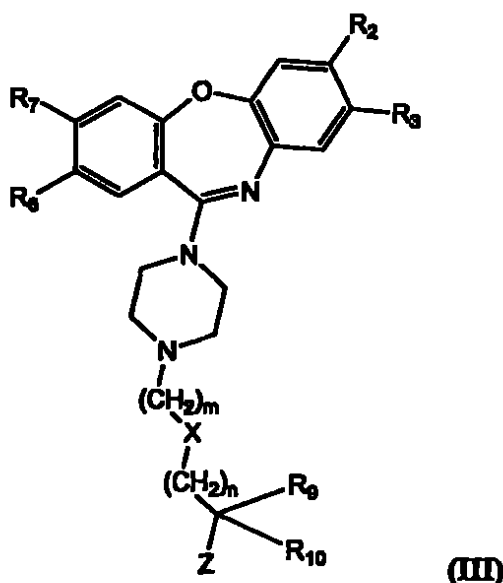
form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_4 is hydrogen or halogen, and the remaining R_2 , R_3 , and R_7 are hydrogen, and Z is COOH .

In one embodiment, in the compound of Formula II used in the method of the invention, o is zero. In another embodiment, o is zero, and X is absent. In another
5 embodiment, o is zero, X is absent, and the sum of m and n is 1 or 2.

In one embodiment, the sleep modulation is, e.g., decreasing the time to sleep onset, increasing the average sleep bout length, and/or increasing the maximum sleep bout length. In one embodiment, the sleep modulation treats a sleep disorder.

Pharmaceutical compositions that include a compound of Formula II or a
10 pharmaceutically acceptable salt thereof are also used in the compounds of modulating sleep in a subject. In one embodiment, the compound of Formula II or a pharmaceutically acceptable salt thereof is co-administered with one or more additional therapies.

In another aspect, the invention provides a compound of modulating sleep in a subject by administering a therapeutically effective amount of a compound having the formula of
15 Formula III:



or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein m and n are, independently, 0, 1, 2, 3, or 4, X is absent, O or S; R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are, independently, selected from H, F, Cl, Br, CF_3 , CH_3 , OH, CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 , CH_2OCH_3 , and $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$; R_9 , and R_{10} , are,
20 independently, H, C_1 - C_6 straight chain alkyl; C_2 - C_6 branched alkyl, or R_9 , and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; and Z is selected from CO_2H , $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -alkyl, $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -cycloalkyl, $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -heteroalkyl, $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -aryl, $\text{CONHS}(\text{O})_2$ -heteroaryl, and tetrazole; provided

that when Z is COOH and R₆ is H, F, Cl, or Br, then R₂, R₃, R₇, and R₉-R₁₀ are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

In one embodiment, the compounds of Formula III for use in the methods of the invention have one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 500 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, α1 and α2 that is greater than 500 nM and/or more than 5 times greater than the K_i with regard to the H1 receptor; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula III for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 300 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, α1 and α2 that is greater than 1 μm; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula III for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with

regard to H1 receptor binding of less than 150 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, and M3, that is greater than 10 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep not less than 20
5 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 17 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 5 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 6 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce
10 appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity or motor tone relative to the normal effects of sleep.

In one embodiment, Z is CO_2H or tetrazole. In one embodiment, m is zero. In one
15 embodiment, at least one of R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 , and at least one of R_9 - R_{10} , are not hydrogen when Z is COOH . In one embodiment, R_2 , R_3 , and R_7 are each hydrogen and R_6 is not hydrogen or halogen. In one embodiment, R_2 , R_3 , and R_7 , are each hydrogen, and R_6 is methyl, methoxymethylene, methoxy, or hydroxy.

In one embodiment, R_2 , R_3 , and R_7 are each hydrogen, and R_6 is not hydrogen or
20 halogen. In one embodiment, R_2 , R_3 , and R_7 , are each hydrogen, and R_6 is methyl, methoxymethylene, methoxy, or hydroxy.

In one embodiment, at least two of R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are not hydrogen, and the remaining R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are hydrogen. In another embodiment, at least three of R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are not hydrogen and the remaining R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are hydrogen. In one
25 embodiment, R_2 is not hydrogen. In one embodiment, R_3 is not hydrogen. In one embodiment, R_6 is not hydrogen. In one embodiment, R_7 is not hydrogen. In one embodiment, R_3 and R_6 are not hydrogen. In another embodiment, R_2 and R_6 are not hydrogen. In another embodiment, R_3 and R_7 are not hydrogen.

In one embodiment, R_9 and R_{10} are each methyl. In another embodiment, R_9 and R_{10}
30 are each ethyl. In another embodiment, R_9 and R_{10} are each hydrogen.

In one embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a spiro ring of size from three to seven. For example, in one embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring.

In one embodiment, R_9 and R_{10} are methyl, R_6 is hydrogen or halogen, and the remaining R_2 , R_3 , and R_7 are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} are methyl, R_6 is hydrogen or halogen, and the remaining R_2 , R_3 , and R_7 are hydrogen, and Z is COOH .

In one embodiment, R_9 and R_{10} are ethyl, R_6 is hydrogen or halogen, and the remaining R_2 , R_3 , and R_7 are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} are ethyl, R_6 is hydrogen or halogen, and the remaining R_2 , R_3 , and R_7 are hydrogen, and Z is COOH .

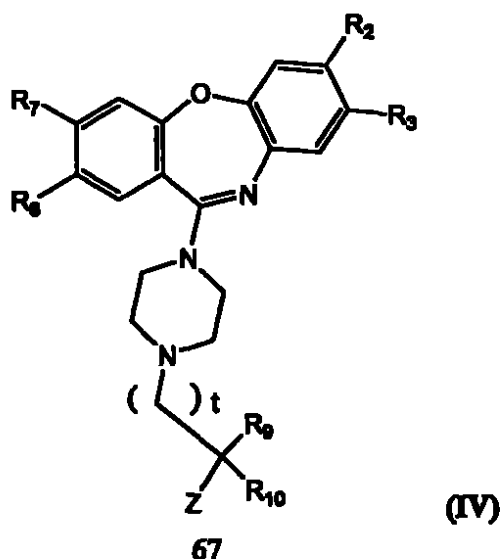
In one embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring. In another embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is hydrogen or halogen, and the remaining R_2 , R_3 , and R_7 are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is hydrogen or halogen, and the remaining R_2 , R_3 , and R_7 are hydrogen, and Z is COOH .

In one embodiment, in the compound of Formula III used in the method of the invention, X is absent. In another embodiment, X is absent, and the sum of m and n is 1 or 2.

In one embodiment, the sleep modulation is, e.g., decreasing the time to sleep onset, increasing the average sleep bout length, and/or increasing the maximum sleep bout length. In one embodiment, the sleep modulation treats a sleep disorder.

Pharmaceutical compositions that include a compound of Formula III or a pharmaceutically acceptable salt thereof are also used in the compounds of modulating sleep according to the invention.

In another aspect, the invention provides a compound of modulating sleep in a subject by administering a therapeutically effective amount of a compound having the formula of Formula IV:



or a pharmaceutically effective salt thereof wherein t is 1, 2, 3, or 4; R_2 , R_3 , R_6 and R_7 are, independently, H, F, Cl, Br, CF_3 , CH_3 , OH, OCH_3 , CH_2OCH_3 , or $CH_2OCH_2CH_3$; R_9 - R_{10} are H, CH_3 , CH_2CH_3 , or R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, are
5 connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; and Z is selected from CO_2H , $CONHS(O)_2$ -alkyl, $CONHS(O)_2$ -cycloalkyl, $CONHS(O)_2$ -heteroalkyl, $CONHS(O)_2$ -aryl, $CONHS(O)_2$ -heteroaryl, or tetrazole; provided that when Z is $COOH$ and R_4 is H, F, Cl, or Br, then R_2 , R_3 , R_7 , and R_9 - R_{10} are not each hydrogen.

In one embodiment, $t = 1$ or 2.

10 In one embodiment, the compounds of Formula IV for use in the methods of the invention have one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 500 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is greater than 500 nM and/or
15 more than 5 times greater than the K_i with regard to the H1 receptor; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to
20 administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

25 In another embodiment, the compound of Formula IV for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 300 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is greater than 1 μM ; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the
30 compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep of not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24

hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep.

In another embodiment, the compound of Formula IV for use in the methods of the invention has one or more of the following characteristics: an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 150 nM; a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, and M3, that is greater than 10 μ M; a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after the compound is administered to a subject; a cumulative total increase in nonREM sleep not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation; a longest sleep bout that is greater than 17 minutes in duration; net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 5 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of the compound to a subject; an average sleep bout that is greater than 6 minutes at absolute peak; administration of the compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia; administration of the compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and administration of the compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity or motor tone relative to the normal effects of sleep.

In one embodiment, Z is CO_2H or tetrazole. In another embodiment, when Z is COOH , at least one of R_2 , R_3 , and R_7 , and at least one of R_9 - R_{10} , are not hydrogen.

In one embodiment, R_9 and R_{10} are each methyl. In another embodiment, R_9 and R_{10} are each ethyl. In one embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a spiro ring of size from three to seven. For example, in one embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring.

In one embodiment, R_9 and R_{10} are methyl; R_6 is hydrogen or halogen; and R_2 , R_3 and R_7 are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} are methyl; R_6 is hydrogen or halogen; and R_2 , R_3 and R_7 are hydrogen; and Z is COOH .

In one embodiment, R_9 and R_{10} are ethyl; R_6 is hydrogen or halogen; and R_2 , R_3 and R_7 are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} are methyl; R_6 is hydrogen or halogen; and R_2 , R_3 and R_7 are hydrogen; and Z is COOH .

In one embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring. In another embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is hydrogen or halogen; and R_2 , R_3 and R_7 are hydrogen. In another
 5 embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R_6 is hydrogen or halogen; and R_2 , R_3 and R_7 are hydrogen; and Z is COOH .

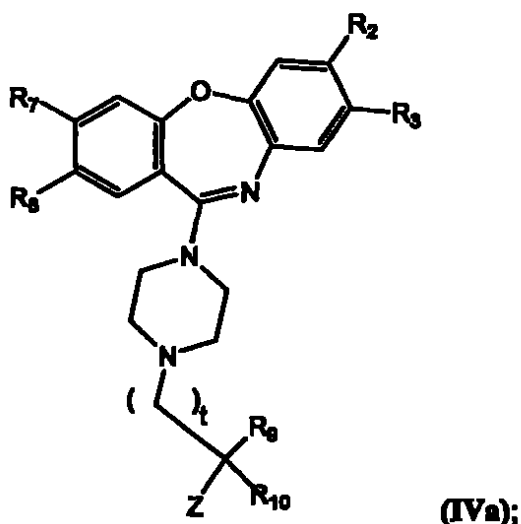
In one embodiment, the sleep modulation is selected from decreasing the time to sleep onset, increasing the average sleep bout length, and increasing the maximum sleep bout length.

10 In one embodiment, the sleep modulation treats a sleep disorder.

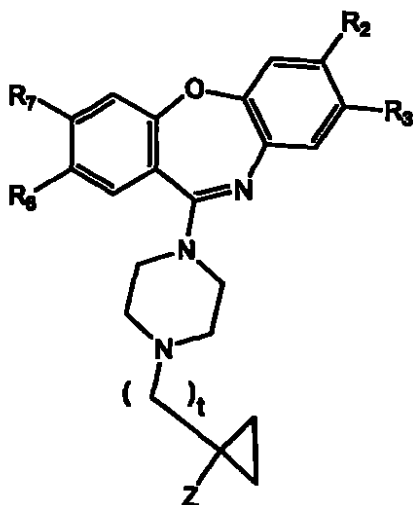
Pharmaceutical compositions that include a compound of Formula IV or a pharmaceutically acceptable salt thereof are also used in the compounds of modulating sleep according to the invention.

In one embodiment, the compound of Formula IV used in the methods of the invention
 15 is IVa, IVb, IVc, IVd, or IVe.

For example, when R_9 and R_{10} are methyl, compounds have the general formula IVa:

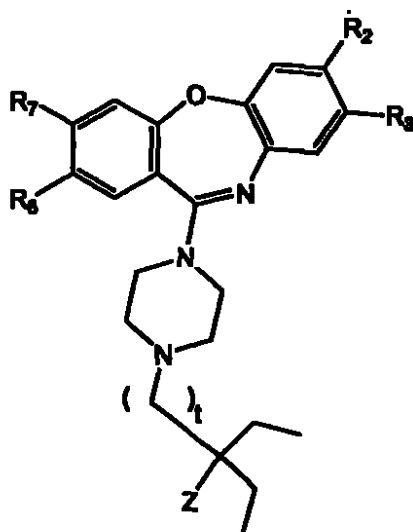


when R_9 and R_{10} are connected to form a 3 membered spiro ring (cyclopropyl), compounds have the general formula IVb:



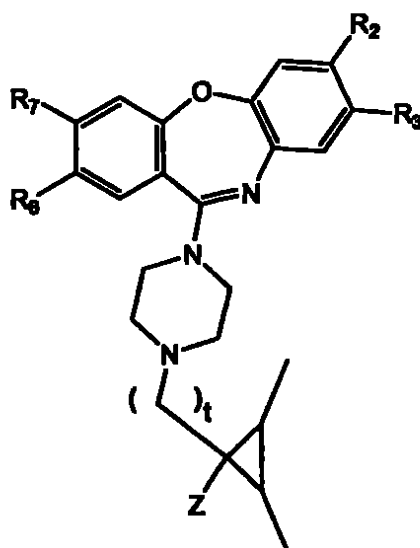
(IVb);

when R₉ and R₁₀ are ethyl, compounds have the general formula IVc:



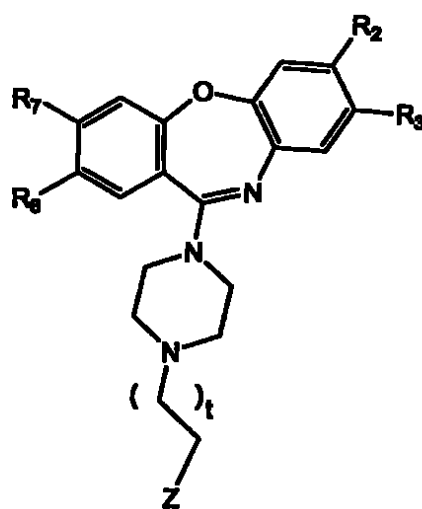
(IVc);

when R₉ and R₁₀ are ethyl, and the C-1 carbons are connected to form a 3 membered spiro
5 ring (cyclopropyl), compounds have the general formula IVd:



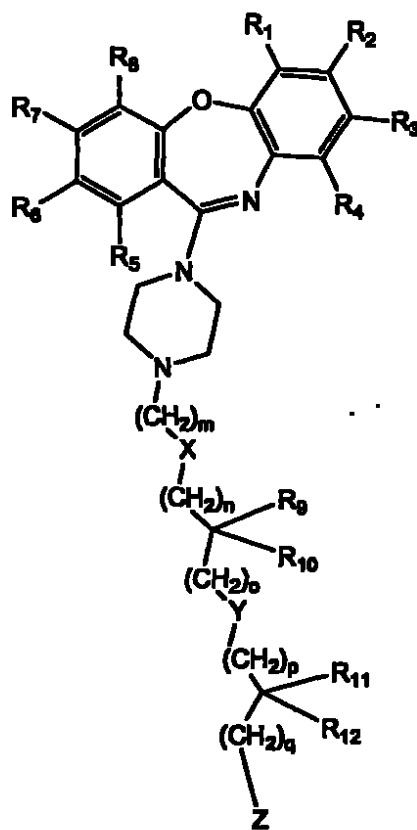
(IVd);

and when R_7 and R_8 are hydrogen, compounds have the general formula IVe:



(IVe).

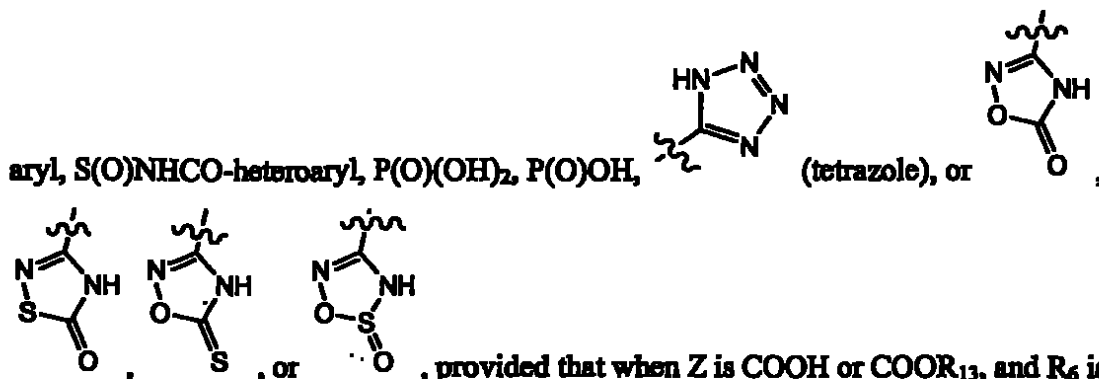
In another aspect, the invention provides a compound according to Formula I:



(I)

- or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein m, n, o, p, q are, independently, 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6; X and Y are, independently, absent, O, S, C(O), SO, or SO₂; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, and R₈ are, independently selected from H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, C₂-C₆ straight chain alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ heterocyclyl, OH, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, and C₁-C₆ hydroxyalkyl; any hydrogen in the CH₂ groups in the linker is optionally substituted with H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, C₂-C₆ straight chain alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ heterocyclyl, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, or C₁-C₆ hydroxyalkyl; R₉, R₁₀, R₁₁, and R₁₂ are, independently, H, C₁-C₆ straight chain alkyl, C₂-C₆ branched alkyl, or R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent or are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms, or R₁₁ and R₁₂ together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; or substituents on two different atoms are connected to form a ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; and Z is selected from CO₂H, CO₂R₁₃, where R₁₃ is C₁-C₆ alkyl, CONR₁₄R₁₅, where R₁₄ and R₁₅ are, independently, hydrogen or lower alkyl, CONHS(O)₂-alkyl, CONHS(O)₂-cycloalkyl, CONHS(O)₂-heteroalkyl, CONHS(O)₂-aryl, CONHS(O)₂-heteroaryl, S(O)₂NHCO-alkyl, S(O)₂NHCO-cycloalkyl, S(O)₂NHCO-heteroalkyl, S(O)₂NHCO-aryl, S(O)₂NHCO-heteroaryl,

CONHS(O)₂NH-alkyl, CONHS(O)₂NH-cycloalkyl, CONHS(O)₂NH-heteroalkyl,
CONHS(O)₂N-aryl, CONHS(O)₂N-heteroaryl, SO₃H, SO₂H, S(O)NHCO-alkyl, S(O)NHCO-



5 halogen, then R₁-R₅ and R₇-R₁₂ are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

In one embodiment, the compound is Compound 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63,
10 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, or 88.

In one embodiment, Z is CO₂H, tetrazole, a sulfonamide, or a sulfamide. In another embodiment, when Z is COOH, at least one of R₁ - R₅ and at least one of R₉ - R₁₂ are not hydrogen.

15 In one embodiment, R₆ is not H or halogen. In another embodiment, R₁-R₅ and R₇-R₈ are each hydrogen and R₆ is not H or halogen.

In one embodiment, at least one of R₁-R₈ is not hydrogen, and the remaining R₁-R₈ are hydrogen. In another embodiment, at least two of R₁-R₈ are not hydrogen, and the remaining R₁-R₈ are hydrogen. In another embodiment, at least three of R₁-R₈ are not hydrogen and the
20 remaining R₁-R₈ are hydrogen. In another embodiment, at least four of R₁-R₈ are not hydrogen and the remaining R₁-R₈ are hydrogen. In one embodiment, R₂ is not hydrogen. In one embodiment, R₃ is not hydrogen. In one embodiment, R₆ is not hydrogen. In one embodiment, R₇ is not hydrogen. In one embodiment, R₃ and R₆ are not hydrogen. In another embodiment, R₂ and R₆ are not hydrogen. In another embodiment, R₃ and R₇ are not
25 hydrogen. In another embodiment, R₂ and R₇ are not hydrogen. In another embodiment, R₂ and R₃ are not hydrogen. In another embodiment, R₆ and R₇ are not hydrogen.

In one embodiment, at least one of R₁-R₈ is methyl, methoxymethylene, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, or methoxy. In another embodiment, R₂ is methyl, methoxymethylene,

chloro, fluoro, bromo, hydroxy, or methoxy. In another embodiment, R₃ is methyl, methoxymethylene, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, or methoxy. In another embodiment, R₆ is methyl, methoxymethylene, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, or methoxy. In another embodiment, R₇ is methyl, methoxymethylene, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, or methoxy.

5 In another embodiment, at least two of R₁-R₈ are methyl, methoxymethylene, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, or methoxy. In another embodiment, at least two of R₁-R₈ are methyl, methoxymethylene, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, or methoxy; and Z is COOH. In another embodiment, at least two of R₁-R₈ are methyl, methoxymethylene, chloro, fluoro, bromo, hydroxy, or methoxy; R₉ and R₁₀ are hydrogen; and Z is COOH.

10 In one embodiment, R₃ and R₆ are both methyl, methoxy, methoxymethylene, methoxymethylene, hydroxy, chloro, fluoro, or bromo, and the remaining R₁-R₂, R₄-R₅, and R₇-R₈ are hydrogen. In another embodiment, R₂ and R₆ are both methyl, methoxy, methoxymethylene, hydroxy, chloro, fluoro, or bromo, and the remaining R₁, R₃-R₅, and R₇-R₈ are hydrogen. In one embodiment, R₃ and R₇ are both methyl, methoxy, methoxymethylene, hydroxy, chloro, fluoro, or bromo, and the remaining R₁-R₂, R₄-R₆, and R₈ are hydrogen. In one embodiment, R₂ and R₇ are both methyl, methoxy, hydroxy, methoxymethylene, chloro, fluoro, or bromo, and the remaining R₁, R₃-R₆, and R₈ are hydrogen. In one embodiment, R₂ and R₃ are both methyl, methoxy, hydroxy, methoxymethylene, chloro, fluoro, or bromo, and the remaining R₁ and R₄-R₈ are hydrogen.

15 In one embodiment, R₆ is methyl. In one embodiment, R₆ is methyl and R₂ or R₃ is methyl, methoxy, methoxymethylene, chloro, fluoro, or bromo. In another embodiment, R₆ is fluoro and R₂ or R₃ is methyl methoxymethylene, or methoxy. In one embodiment, R₆ is methoxy. In one embodiment, R₆ is methoxy and R₂ or R₃ is methyl, methoxy, methoxymethylene, hydroxy, chloro, fluoro, or bromo. In another embodiment, R₆ is fluoro and R₂ or R₃ is methoxy.

20 In one embodiment, R₉ and R₁₀, together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3 to 7. In one embodiment, R₉ and R₁₀, together with the carbon to which they are attached are absent, and R₁₁ and R₁₂, together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3 to 7. For example, R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached or R₁₁ and R₁₂ together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro 3-membered cyclopropyl ring.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are hydrogen.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is hydrogen or halogen, and R₁ - R₅, R₇ - R₈ are hydrogen. In another

embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is hydrogen or halogen, R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl, R₆ is hydrogen or halogen, and R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl, R₆ is hydrogen or halogen, R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring. In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is hydrogen or halogen, and R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is hydrogen or halogen, and R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen and Z is COOH.

In another embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is methoxy, and R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is methoxy, R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen, and Z is COOH.

In another embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is methoxymethylene, and R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is methoxymethylene, R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen, and Z is COOH.

In another embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl, R₆ is methoxy, and R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl, R₆ is methoxy, R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen, and Z is COOH.

In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is methoxy, and R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is methoxy, and R₁ – R₅, R₇ – R₈ are hydrogen and Z is COOH.

In one embodiment R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent.

In one embodiment, R₁₁ and R₁₂ are methyl. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂ are methyl, R₆ is hydrogen or halogen, and R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂ are methyl, R₆ is hydrogen or halogen, R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, R₁₁ and R₁₂ are ethyl. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂ are ethyl, R₆ is hydrogen or halogen, and R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen. In another embodiment,

97

R₁₁ and R₁₂ are ethyl, R₆ is hydrogen or halogen, R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, R₁₁ and R₁₂ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is hydrogen or halogen, and R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is hydrogen or halogen, and R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen and Z is COOH.

In one embodiment, R₁₁ and R₁₂ are methyl and R₆ is methoxy. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂ are methyl, R₆ is methoxy, and R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂ are methyl, R₆ is methoxy, R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen, and Z is COOH.

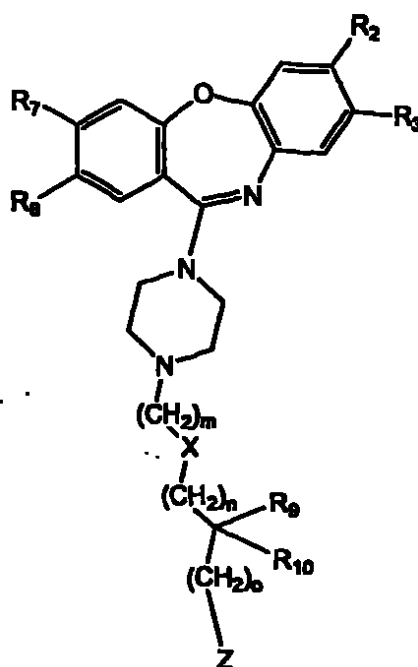
In one embodiment, R₁₁ and R₁₂ are ethyl and R₆ is methoxy. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂ are ethyl, R₆ is methoxy, and R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂ are ethyl, R₆ is methoxy, R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, R₁₁ and R₁₂ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring and R₆ is methoxy. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is methoxy, and R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen. In another embodiment, R₁₁ and R₁₂ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is methoxy, and R₁ – R₅, R₇ – R₁₀ are hydrogen and Z is COOH.

In one embodiment, q is zero. In another embodiment, q is zero, and R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent. In another embodiment, q is zero, R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent, X and Y are absent. In another embodiment, q is zero, R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached are absent, X and Y are absent, and the sum of m, n, o, and p is 1 or 2.

Pharmaceutical compositions that include a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof are also used in the methods of modulating sleep according to the invention.

In another aspect, the present invention provides a compound having the formula of Formula II:



(II)

or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein m, n, and o are, independently, 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6; X is absent, O, S, C(O), SO, or SO₂; R₂, R₃, R₆, and R₇ are, independently selected from H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, cyclopropyl, OH, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, and CH₂OCH₂CH₃; R₉, and R₁₀, are, independently, H, C₁-C₆ straight chain alkyl; C₂-C₆ branched alkyl, or R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; and Z is COOH, COOR₁₃ (where R₁₃ is C₁-C₆ alkyl) CONHS(O)₂-alkyl, CONHS(O)₂-heteroalkyl, CONHS(O)₂-aryl, CONHS(O)₂-heteroaryl, S(O)₂NHCO-alkyl, S(O)₂NHCO-heteroalkyl, S(O)₂NHCO-aryl, S(O)₂NHCO-heteroaryl, CONHS(O)₂NH-alkyl; CONHS(O)₂NH-heteroalkyl; CONHS(O)₂NH-aryl; CONHS(O)₂NH-heteroaryl; or tetrazole, provided that when Z is COOH or COOR₁₃, and R₆ is H or halogen, R₁-R₅ and R₇-R₁₂ are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

In one embodiment, Z is CO₂H or tetrazole. In another embodiment, when Z is COOH, at least one of R₂, R₃, R₆, and R₇, and at least one of R₉-R₁₀, are not hydrogen. In one embodiment, o is zero.

In one embodiment, at least one of R₂, R₃, R₆, R₇, and at least one of R₉-R₁₀, are not hydrogen when Z is COOH. In one embodiment, R₂, R₃, and R₇ are each hydrogen and R₆ is not hydrogen or halogen. In one embodiment, R₂, R₃, and R₇, are each hydrogen, and R₆ is methyl, methoxy, or hydroxy.

In one embodiment, at least two of R₂, R₃, R₆, R₇ are not hydrogen, and the remaining R₂, R₃, R₆, R₇ are hydrogen. In another embodiment, at least three of R₂, R₃, R₆, R₇ are not

hydrogen and the remaining R₂, R₃, R₆, R₇ are hydrogen. In one embodiment, R₂ is not hydrogen. In one embodiment, R₃ is not hydrogen. In one embodiment, R₆ is not hydrogen. In one embodiment, R₇ is not hydrogen. In one embodiment, R₃ and R₆ are not hydrogen. In another embodiment, R₂ and R₆ are not hydrogen. In another embodiment, R₃ and R₇ are not hydrogen.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are each methyl. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are each ethyl. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are each hydrogen.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a spiro ring of size from three to seven. For example, in one embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen, and Z is COOH.

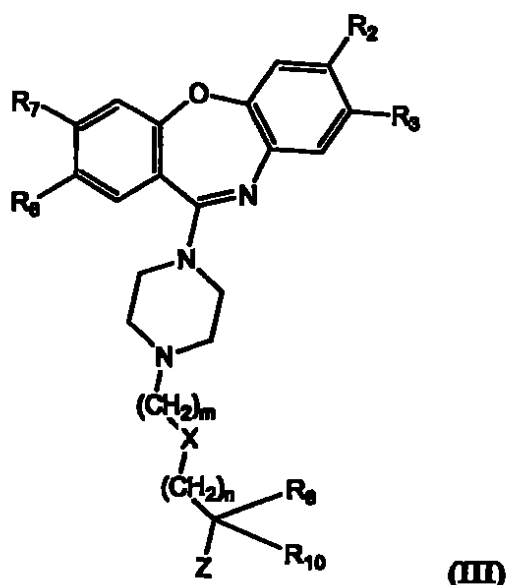
In one embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring. In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, in the compound of Formula II, o is zero. In another embodiment, o is zero, and X is absent. In another embodiment, o is zero, X is absent, and the sum of m and n is 1 or 2.

Pharmaceutical compositions that include a compound of Formula II or a pharmaceutically acceptable salt thereof are also used in the methods of modulating sleep according to the invention.

In another aspect, the invention provides a compound having the formula of Formula III:



or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein m and n are, independently, 0, 1, 2, 3, or 4, X is absent, O, or S; R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are, independently, selected from H, F, Cl, Br, CF_3 , CH_3 , OH, CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, OCH_3 , CH_2OCH_3 , and $CH_2OCH_2CH_3$; R_9 , and R_{10} , are, independently, H, C_1 - C_6 straight chain alkyl; C_2 - C_6 branched alkyl, or R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7; and Z is selected from CO_2H , $CONHS(O)_2$ -alkyl, $CONHS(O)_2$ -cycloalkyl, $CONHS(O)_2$ -heteroalkyl, $CONHS(O)_2$ -aryl, $CONHS(O)_2$ -heteroaryl, and tetrazole; provided that when Z is $COOH$ and R_6 is H, F, Cl, or Br, then R_2 , R_3 , R_7 , and R_9 - R_{10} are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

In one embodiment, Z is CO_2H or tetrazole. In one embodiment, m is zero. In one embodiment, at least one of R_2 , R_3 , R_6 , R_7 , and at least one of R_9 - R_{10} are not hydrogen when Z is $COOH$. In one embodiment, R_2 , R_3 , and R_7 are each hydrogen and R_6 is not hydrogen or halogen. In one embodiment, R_2 , R_3 , and R_7 , are each hydrogen, and R_6 is methyl, methoxy, or hydroxy.

In one embodiment, R_2 , R_3 , and R_7 are each hydrogen and R_6 is not hydrogen or halogen. In one embodiment, R_2 , R_3 , and R_7 , are each hydrogen, and R_6 is methyl, methoxymethylene, methoxy, or hydroxy.

In one embodiment, at least two of R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are not hydrogen, and the remaining R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are hydrogen. In another embodiment, at least three of R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are not hydrogen and the remaining R_2 , R_3 , R_6 , and R_7 are hydrogen. In one embodiment, R_2 is not hydrogen. In one embodiment, R_3 is not hydrogen. In one embodiment, R_6 is not hydrogen. In one embodiment, R_7 is not hydrogen. In one

embodiment, R₃ and R₆ are not hydrogen. In another embodiment, R₂ and R₆ are not hydrogen. In another embodiment, R₃ and R₇ are not hydrogen.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are each methyl. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are each ethyl. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are each hydrogen.

5 In one embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a spiro ring of size from three to seven. For example, in one embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is hydrogen or halogen, and the
10 remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen, and Z is COOH.

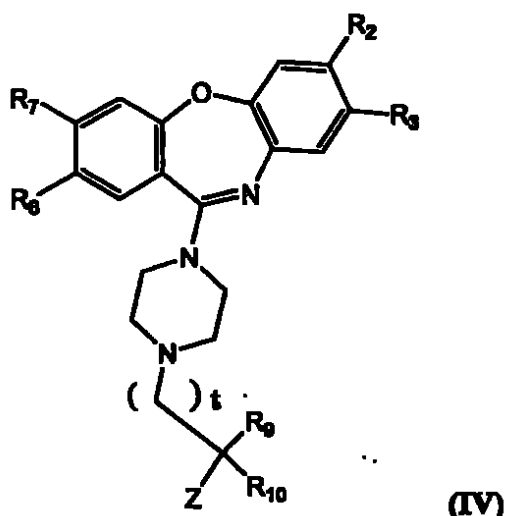
15 In one embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring. In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to
20 form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is hydrogen or halogen, and the remaining R₂, R₃, and R₇ are hydrogen, and Z is COOH.

In one embodiment, in the compound of Formula III, X is absent. In another embodiment, X is absent, and the sum of m and n is 1 or 2.

Pharmaceutical compositions that include a compound of Formula III or a
25 pharmaceutically acceptable salt thereof are also used in the methods of modulating sleep according to the invention.

In another aspect, the invention provides a compound having the formula of Formula IV:

102



or a pharmaceutically effective salt thereof wherein t is 1, 2, 3, or 4; R_2 , R_3 and R_6 are, independently, H, F, Cl, Br, CF_3 , CH_3 , OH, OCH_3 , CH_2OCH_3 , or $CH_2OCH_2CH_3$; R_9 - R_{10} are H, CH_3 , CH_2CH_3 , or R_9 and R_{10} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms; and Z is selected from CO_2H , $CONHS(O)_2$ -alkyl, $CONHS(O)_2$ -cycloalkyl, $CONHS(O)_2$ -heteroalkyl, and tetrazole; provided that when Z is $COOH$ and R_6 is H, F, Cl, or Br, then R_2 , R_3 , R_7 , and R_9 - R_{10} are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.

In one embodiment, the compounds have $t = 1$ or 2.

Pharmaceutical compositions that include a compound of Formula IV or a pharmaceutically acceptable salt thereof are also used in the methods of modulating sleep according to the invention.

In one embodiment, Z is CO_2H , sulfonamide, sulfamide, or tetrazole. In another embodiment, when Z is $COOH$, at least one of R_2 , R_3 , and R_7 , and at least one of R_9 - R_{10} , are not hydrogen.

In one embodiment, R_9 and R_{10} are each methyl. In another embodiment, R_9 and R_{10} are each ethyl. In one embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a spiro ring of size from three to seven. For example, in one embodiment, R_9 and R_{10} and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring.

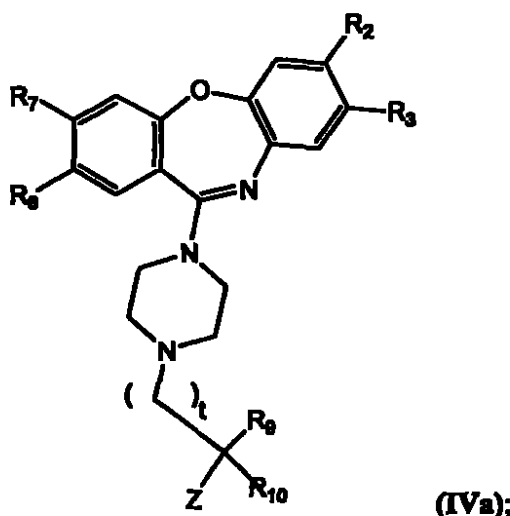
In one embodiment, R_9 and R_{10} are methyl; R_6 is hydrogen or halogen; and R_2 , R_3 and R_7 are hydrogen. In another embodiment, R_9 and R_{10} are methyl; R_6 is hydrogen or halogen; and R_2 , R_3 and R_7 are hydrogen; and Z is $COOH$.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ are ethyl; R₆ is hydrogen or halogen; and R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ are methyl; R₆ is hydrogen or halogen; and R₂, R₃, and R₇ are hydrogen; and Z is COOH.

In one embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring. In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is hydrogen or halogen; and R₂, R₃, and R₇ are hydrogen. In another embodiment, R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are connected to form a three-membered spiro (cyclopropyl) ring, R₆ is hydrogen or halogen; and R₂, R₃, and R₇ are hydrogen; and Z is COOH.

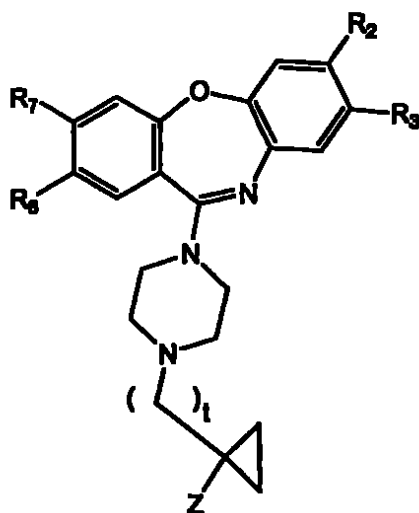
Pharmaceutical compositions that include a compound of Formula IV or a pharmaceutically acceptable salt thereof are also used in the methods of modulating sleep according to the invention.

In one embodiment, the compound of Formula IV is IVa, IVb, IVc, IVd or IVe.
For example, when R₉ and R₁₀ are methyl, compounds have the general formula IVa:



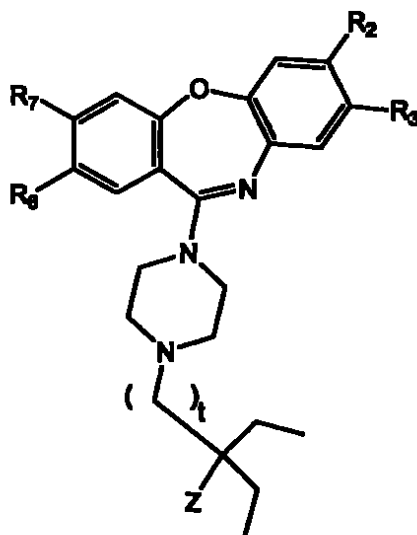
when R₉ and R₁₀ are connected to form a 3 membered spiro ring (cyclopropyl), compounds have the general formula IVb:

109



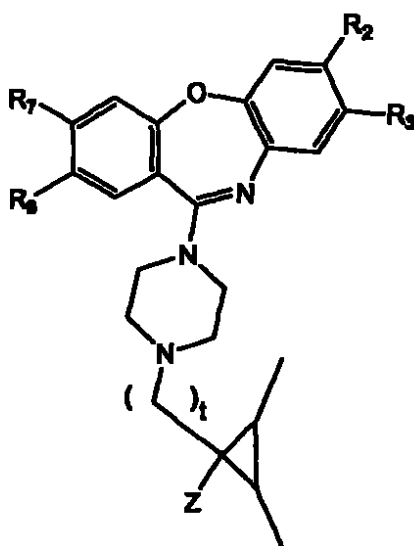
(IVb);

when R₉ and R₁₀ are ethyl, compounds have the general formula IVc:



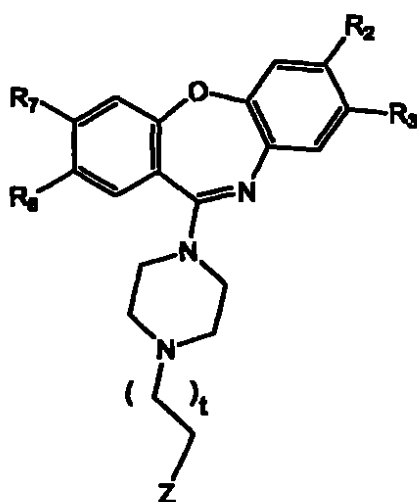
(IVc);

when R₉ and R₁₀ are ethyl, and the C-1 carbons are connected to form a 3 membered spiro
 5 ring (cyclopropyl), compounds have the general formula IVd:



(IVd);

and when R_9 and R_{10} are hydrogen, compounds have the general formula IVe:



(IVe).

Some representative compounds of the invention are shown in Table 1.

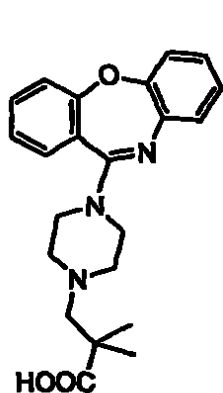
Table 1: Loxapine derivatives

Cmpd #	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇	R ₉ , R ₁₀	T	Size Ring	Z
1	H	H	H	H	CH ₃	1	none	COOH
2	H	H	H	H	CH ₃	1	3	COOH
3	H	H	H	H	CH ₃	2	none	COOH
4	H	H	F	H	CH ₃	1	none	COOH
5	H	H	Cl	H	CH ₃	1	none	COOH
6	H	H	Cl	H	CH ₃	2	none	COOH
7	H	H	Cl	H	CH ₃	1	3	COOH
8	H	H	Br	H	CH ₃	1	none	COOH
9	H	H	Br	H	CH ₃	1	3	COOH
10	H	H	CH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
11	H	H	CH ₃	H	CH ₃	2	none	COOH
12	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
13	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	none	COOH
14	H	H	OH	H	CH ₃	1	none	COOH
15	H	F	H	H	CH ₃	1	none	COOH
16	H	F	CH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
17	H	Br	H	H	CH ₃	1	none	COOH
18	H	Br	Br	H	CH ₃	1	none	COOH
19	H	CH ₃	H	H	CH ₃	1	none	COOH
20	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
21	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	1	none	COOH
22	H	OCH ₃	F	H	CH ₃	1	none	COOH
23	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
24	H	OH	H	H	CH ₃	1	none	COOH
25	H	OH	OH	H	CH ₃	1	none	COOH
26	F	H	H	H	CH ₃	1	none	COOH
27	F	H	CH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
28	Br	H	H	H	CH ₃	1	none	COOH
29	Br	H	Br	H	CH ₃	1	none	COOH
30	CH ₃	H	H	H	CH ₃	1	none	COOH
31	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
32	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	1	none	COOH
33	OCH ₃	H	F	H	CH ₃	1	none	COOH
34	OCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
35	OCH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
36	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	1	none	COOH
37	OH	H	H	H	CH ₃	1	none	COOH
38	OH	H	OH	H	CH ₃	1	none	COOH
39	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	1	none	COOH
40	H	H	H	H	CH ₃	1	none	CONHSO ₂ CH ₃
41	H	H	H	H	CH ₃	1	none	tetrazole
42	H	OCH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	1	none	COOH
43	H	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	2	none	COOH
44	H	Br	H	CH ₃	CH ₃	1	none	COOH
45	H	H	H	Br	CH ₃	1	none	COOH
46	H	H	H	CH ₃	CH ₃	1	none	COOH

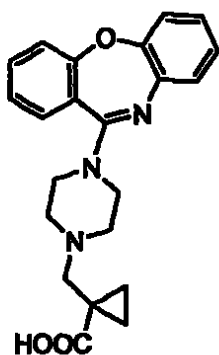
107

Cmpd #	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇	R ₉ , R ₁₀	T	Size Ring	Z
47	H	F	Br	H	CH ₃	1	none	COOH
48	H	F	OCH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
49	H	Br	H	Br	CH ₃	1	none	COOH
50	H	Br	CH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
51	H	Br	OCH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
52	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	1	none	COOH
53	H	CH ₃	F	H	CH ₃	1	none	COOH
54	H	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
55	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	1	none	COOH
56	H	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
57	CH ₃	H	Br	H	CH ₃	1	none	COOH
58	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
59	H	H	CH ₃	H	H	1	none	COOH
60	H	H	CH ₃	H	H	2	none	COOH
61	H	H	OCH ₃	H	H	1	none	COOH
62	H	H	OCH ₃	H	H	2	none	COOH
63	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	3	COOH
64	H	Br	Br	H	CH ₃	2	none	COOH
65	H	CH ₃	Br	H	CH ₃	1	none	COOH
66	H	OH	OH	H	CH ₃	2	none	COOH
67	H	OCH ₃	H	F	CH ₃	1	none	COOH
68	H	CH ₃	H	F	CH ₃	1	none	COOH
69	H	H	H	F	CH ₃	1	none	COOH
70	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	none	tetrazole
71	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	none	CONHSO ₂ CH ₃
72	Br	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
73	OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	none	COOH
74	H	H	OCH ₃	H	H	1	none	tetrazole
75	H	H	OCH ₃	H	H	1	none	CONHSO ₂ CH ₃
76	H	H	OCH ₃	H	H	2	none	tetrazole
77	H	H	OCH ₃	H	H	2	none	CONHSO ₂ CH ₃
78	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	none	tetrazole
79	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	none	CONHSO ₂ CH ₃
80	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	3	tetrazole
81	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	3	CONHSO ₂ CH ₃
82	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	3	tetrazole
83	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	3	CONHSO ₂ CH ₃
84	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	3	COOH
85	H	OCH ₃	F	H	CH ₃	1	none	COOH
86	H	Br	H	OCH ₃	CH ₃	1	none	COOH
87	H	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃		none	COOH
88	CH ₃	H	F	H	CH ₃		none	COOH

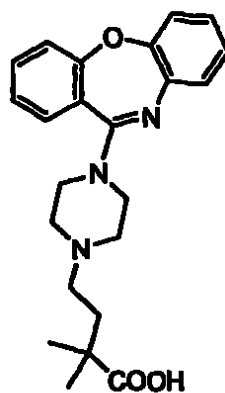
Some examples include:



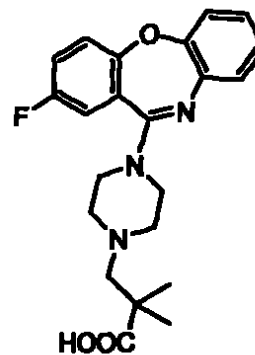
Compound 1



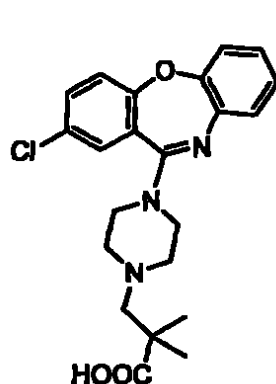
Compound 2



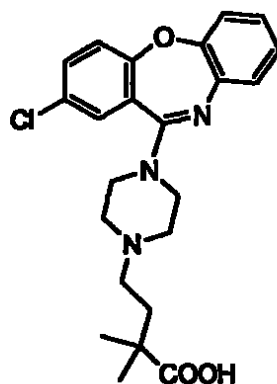
Compound 3



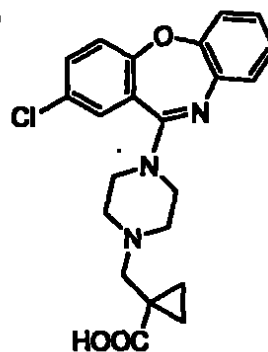
Compound 4



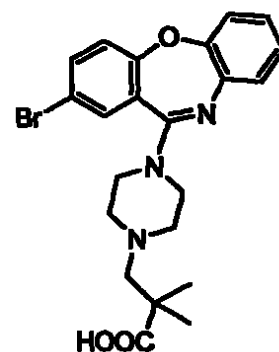
Compound 5



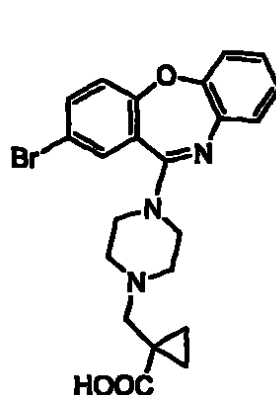
Compound 6



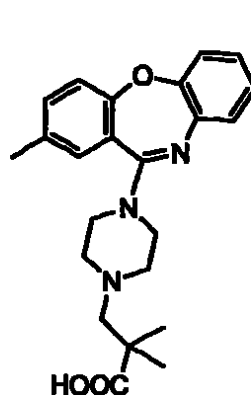
Compound 7



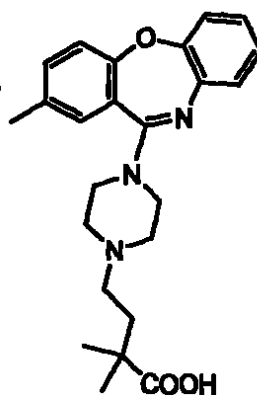
Compound 8



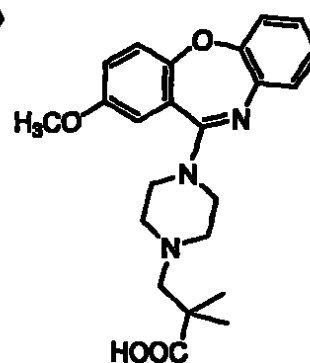
Compound 9



Compound 10

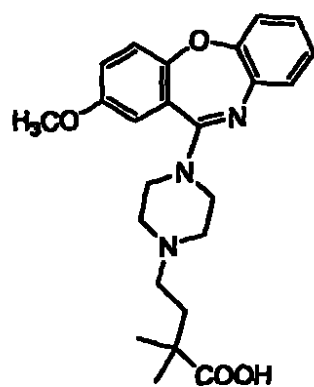


Compound 11

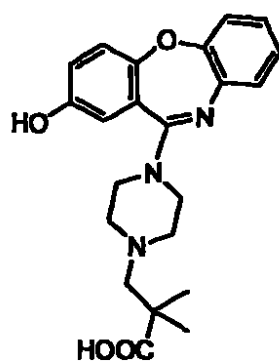


Compound 12

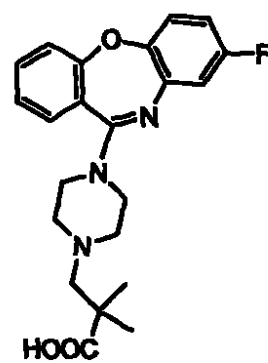
109



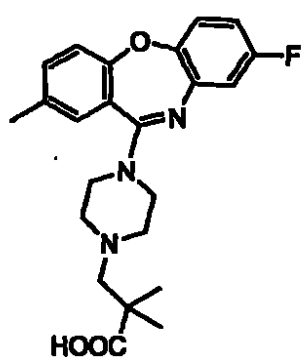
Compound 13



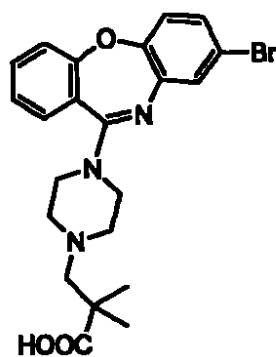
Compound 14



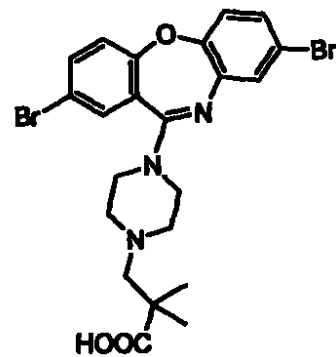
Compound 15



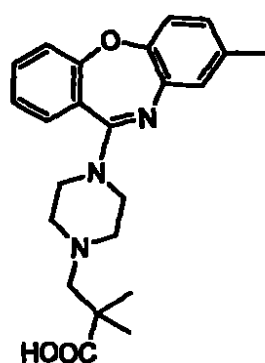
Compound 16



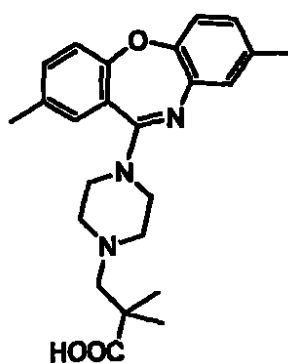
Compound 17



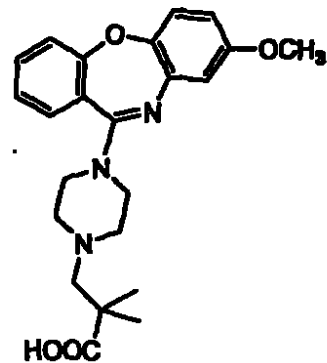
Compound 18



Compound 19



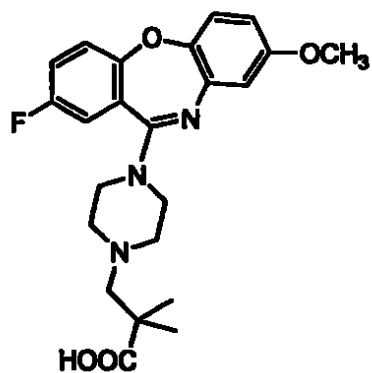
Compound 20



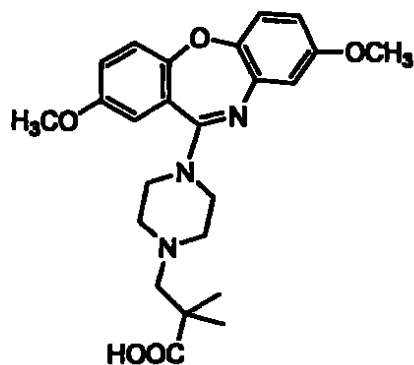
Compound 21

5

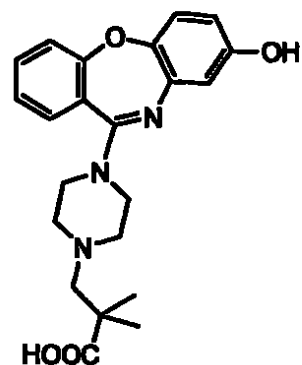
110



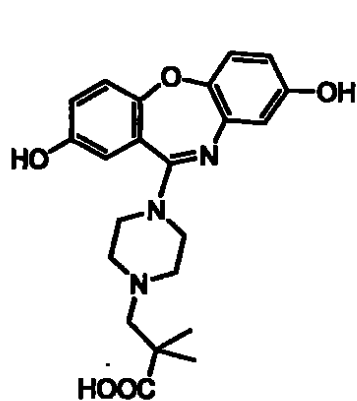
Compound 22



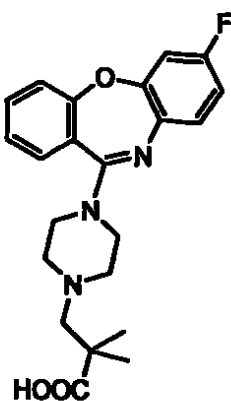
Compound 23



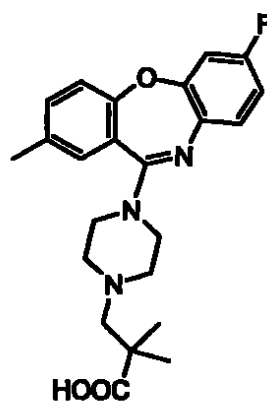
Compound 24



Compound 25

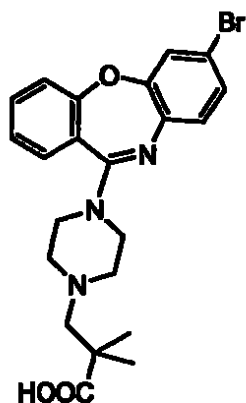


Compound 26

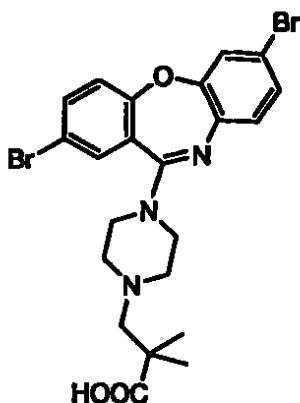


Compound 27

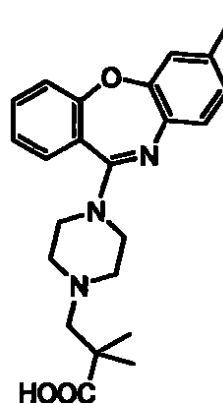
5



Compound 28



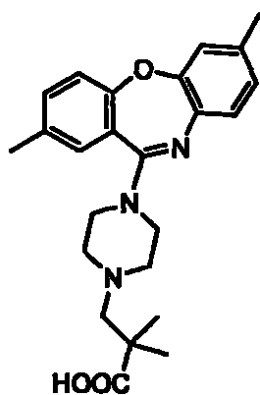
Compound 29



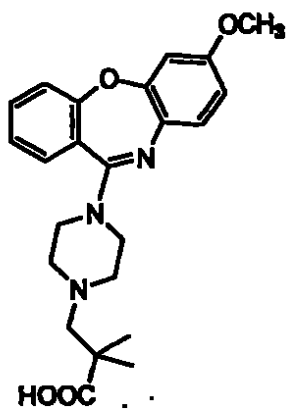
Compound 30

10

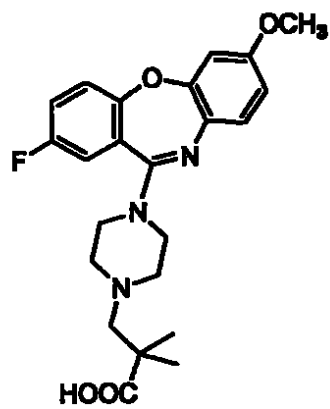
111



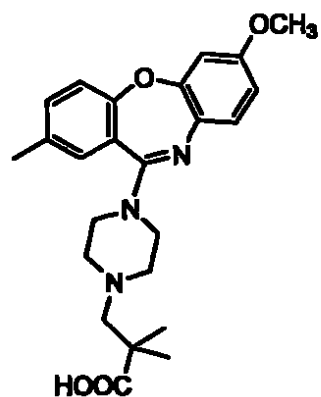
Compound 31



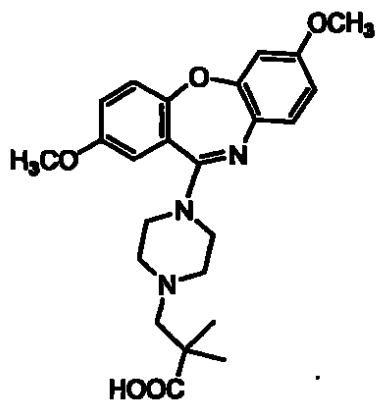
Compound 32



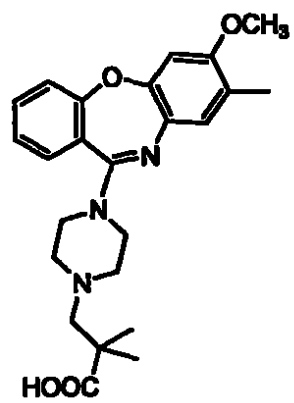
Compound 33



Compound 34

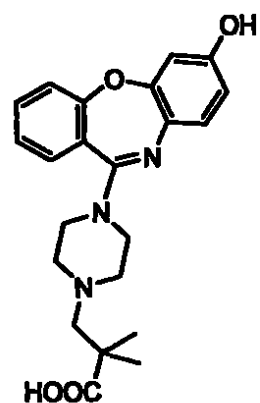


Compound 35

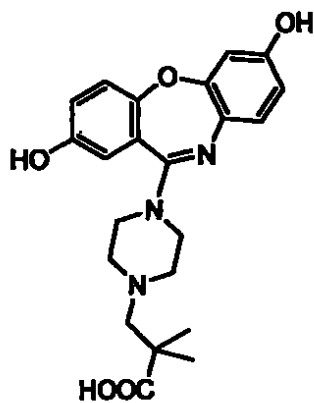


Compound 36

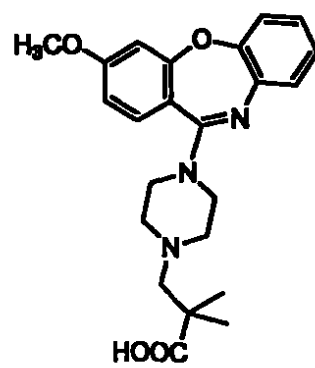
5



Compound 37

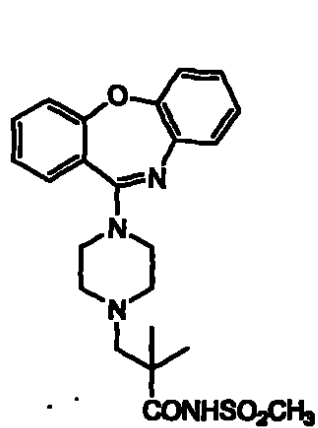


Compound 38

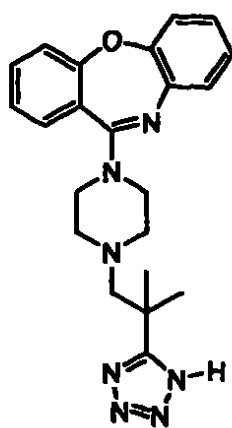


Compound 39

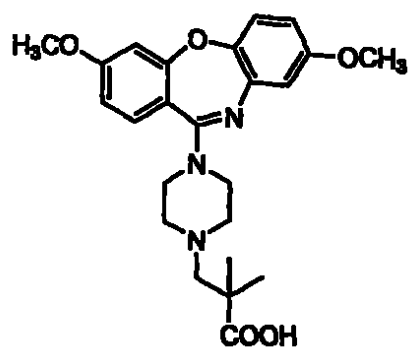
112



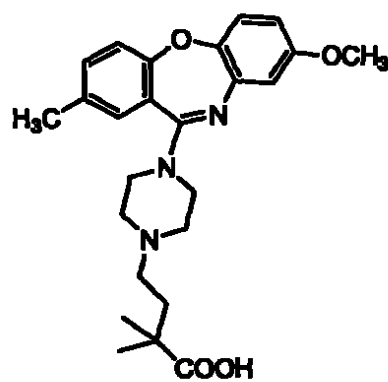
Compound 40



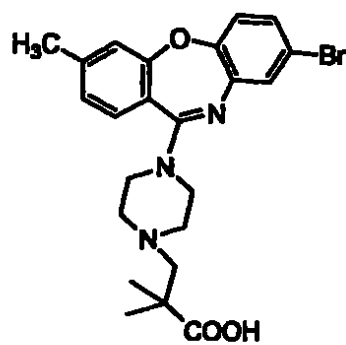
Compound 41



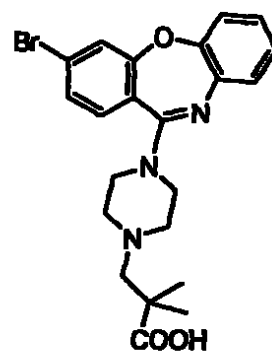
Compound 42



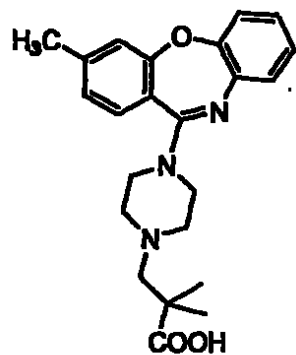
Compound 43



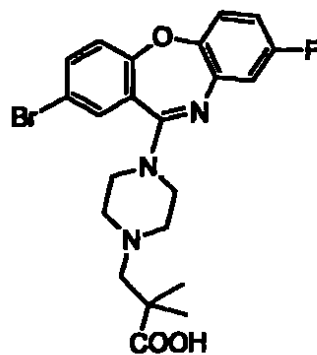
Compound 44



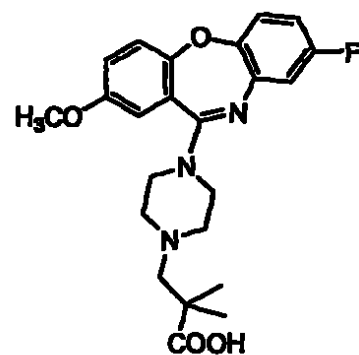
Compound 45



Compound 46

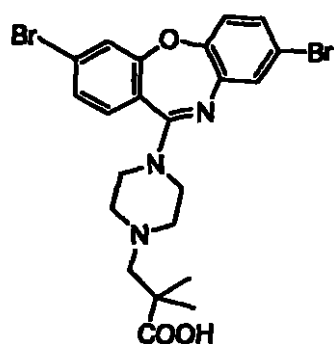


Compound 47

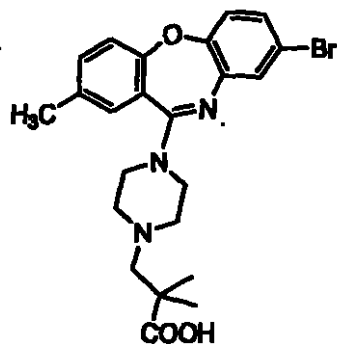


Compound 48

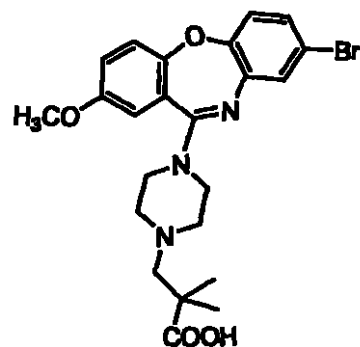
113



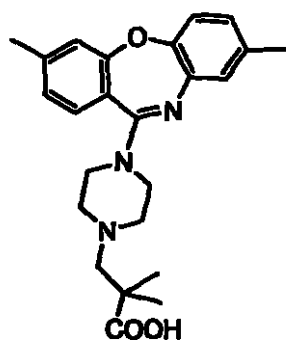
Compound 49



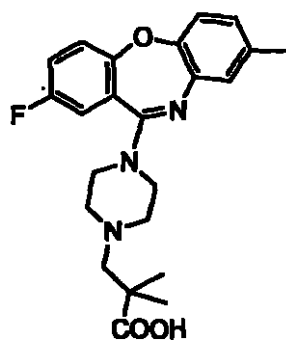
Compound 50



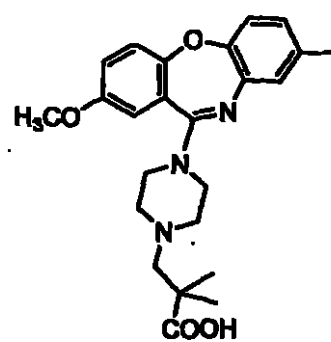
Compound 51



Compound 52

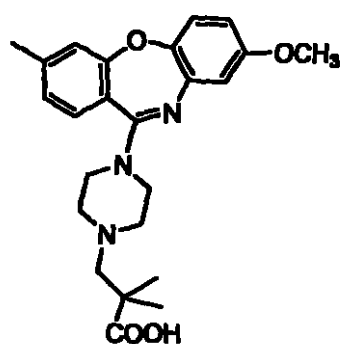


Compound 53

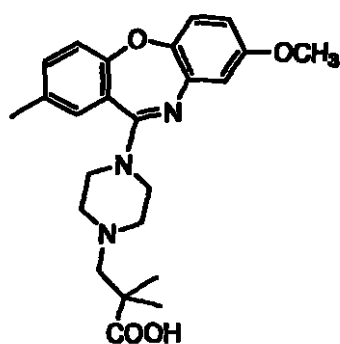


Compound 54

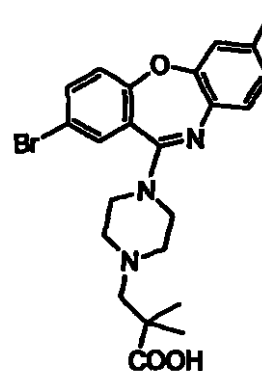
5



Compound 55

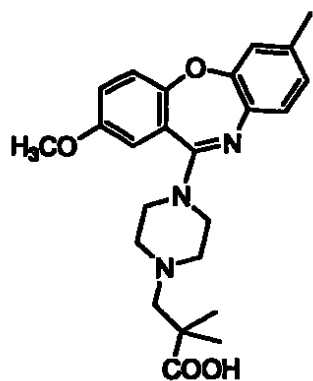


Compound 56

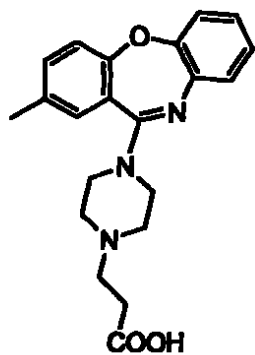


Compound 57

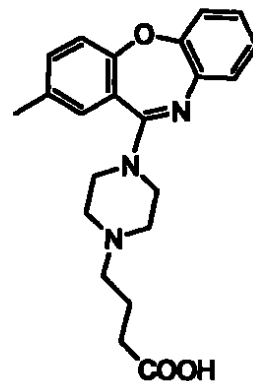
114



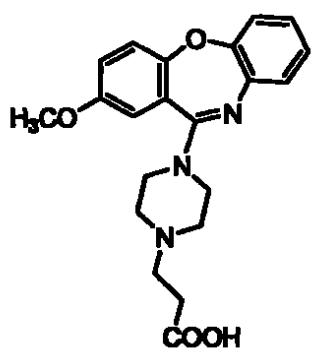
Compound 58



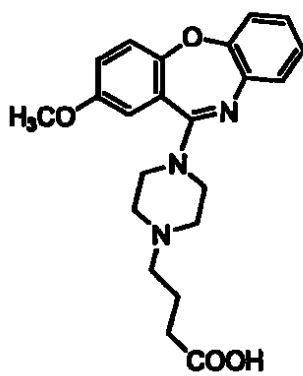
Compound 59



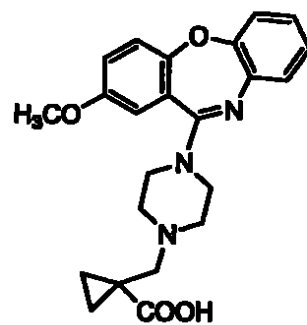
Compound 60



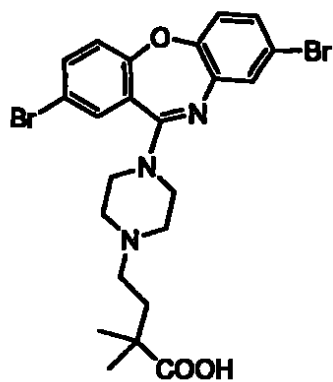
Compound 61



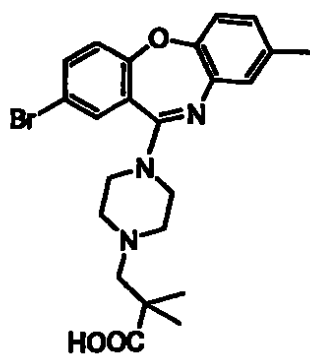
Compound 62



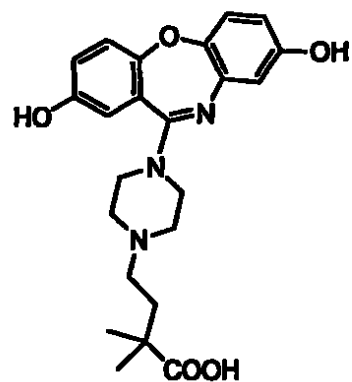
Compound 63



Compound 64



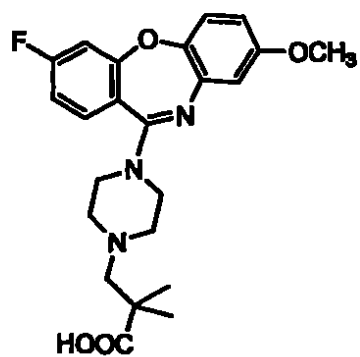
Compound 65



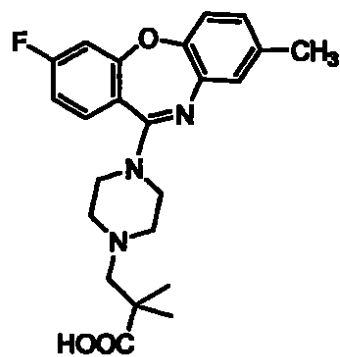
Compound 66

5

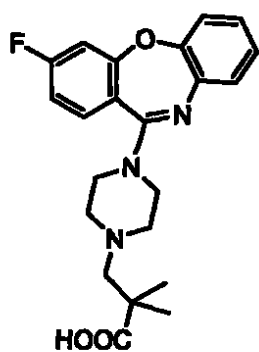
115



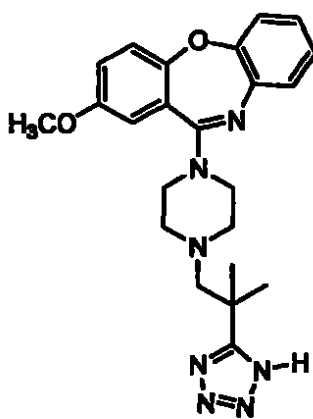
Compound 67



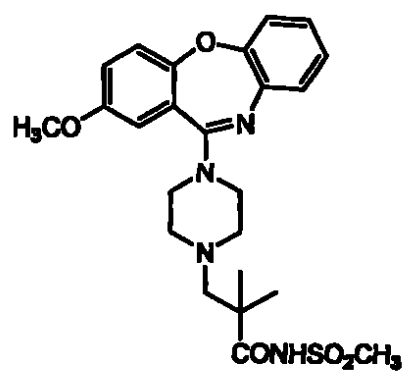
Compound 68



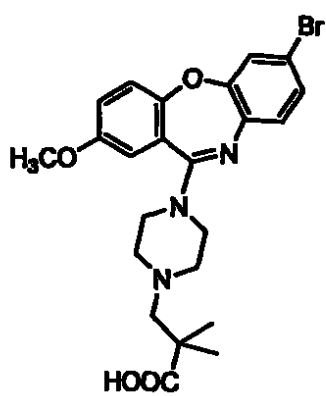
Compound 69



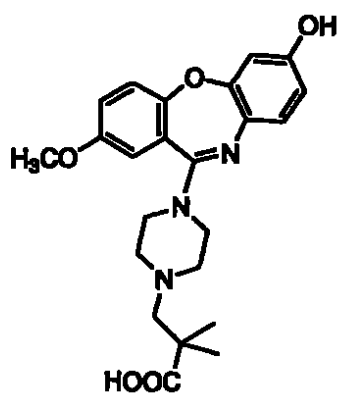
Compound 70



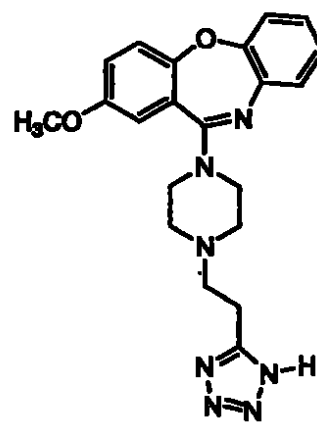
Compound 71



Compound 72



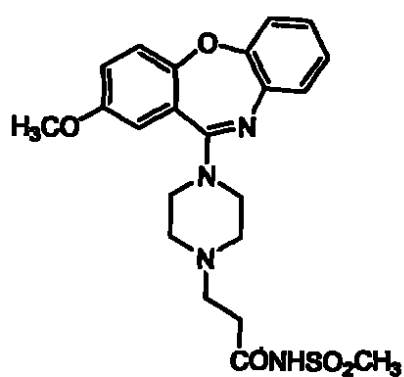
Compound 73



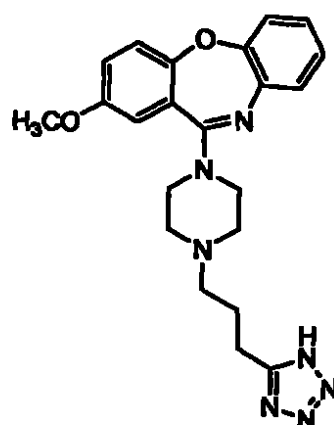
Compound 74

5

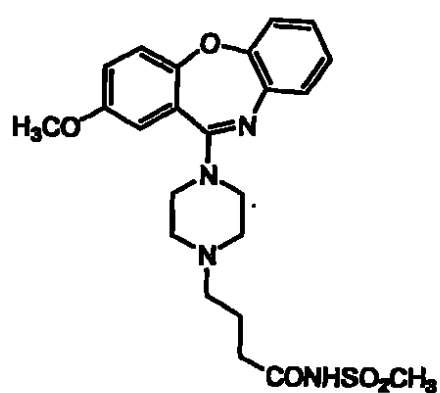
116



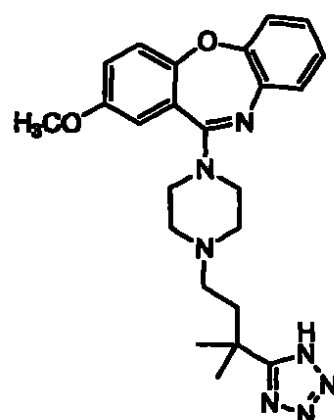
Compound 75



Compound 76

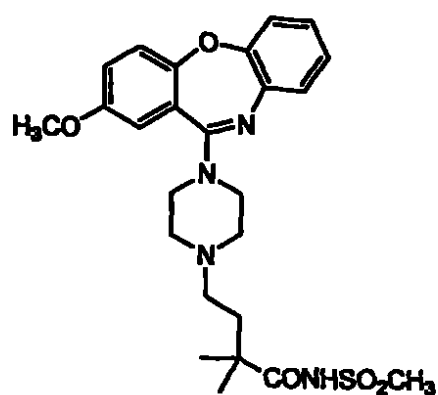


Compound 77

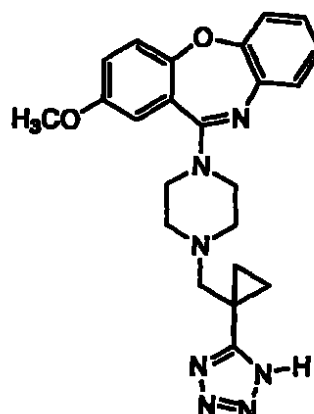


Compound 78

5

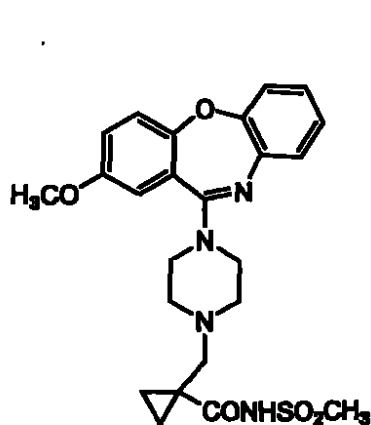


Compound 79

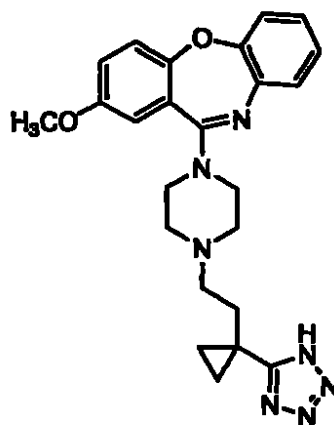


Compound 80

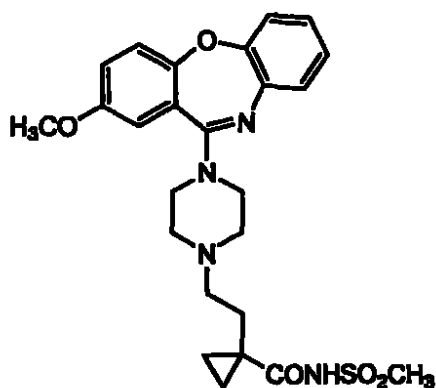
117



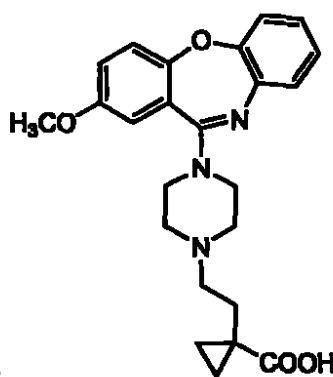
Compound 81



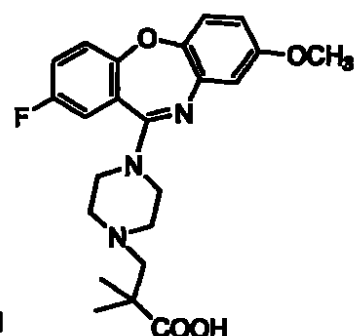
Compound 82



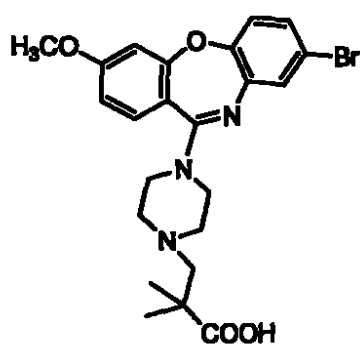
Compound 83



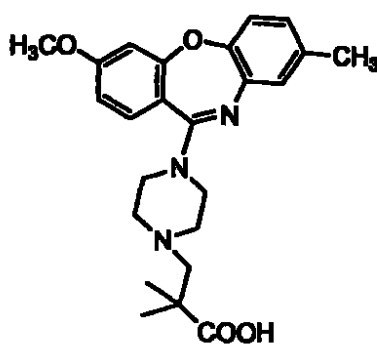
Compound 84



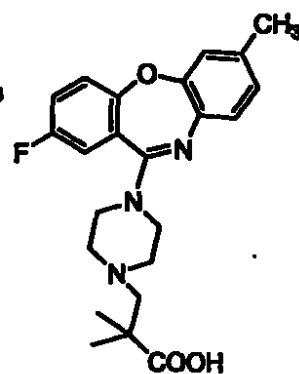
Compound 85



Compound 86



Compound 87



Compound 88

5 In general, in another aspect, the present invention relates to the use of loxapine-analogs of
 10 Formulae I-IVe to modulate sleep. Preferably, compounds of Formulae I-IVe modulate sleep
 with decreased side effects: *e.g.*, the compounds do not inhibit REM sleep (consequently, sleep
 induced by these compounds may more closely resemble a person's natural sleep cycles), use
 of the compounds does not result in rebound insomnia, and/or the compounds do not inhibit
 locomotor activity or adversely effect body temperature.

2. The *in vitro* selection criteria for loxapine analogs of the invention are shown in Table

Table 2

H1 Binding (Primary Target)	Ki < 500 nMolar
Off Target Binding - Cholinergic M1, M2, M3 - Dopamine D1, D2 - Adrenergic α1, α2	- Ki > 10 times the measured H1 receptor Ki - Ki > 10 times the measured H1 receptor Ki - Ki > 10 times the measured H1 receptor Ki

5 In one embodiment, the off target binding Ki is 50 times the measured H1 receptor Ki. In some embodiments, the off target binding Ki is 100 times the measured H1 receptor Ki.

In vitro binding assays are used to determine H1 binding (*i.e.*, primary target binding) and M1, M2 and M3 binding (*i.e.*, off target binding). These binding assays measure the ability of loxapine analogs to displace known standards from the H1, M1, M2, and M3
10 receptors, wherein H1 is a histamine receptor, and M1, M2, and M3 are cholinergic (muscarinic) receptors. Similar assays are performed with H1 and dopamine receptors (D1, and D2), and with H1 and adrenergic receptors (α1 and α2).

The binding studies against the histamine receptor, H1, indicate binding affinity, and therefore, the results of the binding assays are an indication of the activity of the loxapine
15 analog compound. The binding studies against the muscarinic receptors indicate the extent to which the compounds bind the muscarinic receptors responsible for anti-cholinergic activity of the compound. Binding to muscarinic receptors results in several undesired side effects of many known antihistamines, *e.g.*, dry-mouth. A decrease in the binding of the compounds to the M1-M3 receptors, relative to the binding of the compound to the H1 receptor, is an
20 indication of the greater specificity of the compound for the histamine receptor over the muscarinic receptor. Moreover, a drug with increased specificity for the histamine receptor possesses less anti-cholinergic side effects.

The H1 binding of loxapine analogs of the invention (also referred to herein as “test compounds” or “compounds of the invention”) is determined by measuring the specific
25 binding of a given test compound, or series of test compounds, to the H1 receptor, and comparing it with the specific binding of known standard (*i.e.*, reference compound). Reference compounds used in this H1 binding assay include, for example, triprolidine (K_i 3.3 nM), chlorpheniramine (K_i 103.0 nM), pyrilamine (K_i 1.9 nM), cyproheptadine (K_i 8.5 nM),

119

cimetidine ($K_i > 10,000$) and dimaprit ($K_i > 10,000$). (See e.g., Chang *et al.*, J. Neurochem., 32:1653-63 (1979) (with modifications); Martinez-Mir, *et al.*, Brain Res., 526:322-27 (1990); and Haaksme, *et al.*, Pharmac. Ther., 47:73-104 (1990).

For example, in one embodiment of the H1 binding assay, the H1 receptor is from
5 bovine cellular membranes, and a radioligand, [^{3} H]Pyrilamine (15-25 Ci/mmol) at a final
ligand concentration of 2.0 nM is used to detect specific binding for the H1 receptor. The
assay characteristics include a K_D (binding affinity) of 1.3 nM and a B_{max} (receptor number) of
6.2 fmol/mg tissue (wet weight). Tripolidine (10 μ M) is used as the non-specific determinant,
reference compound and positive control. Binding reactions are carried out in 50 mM NA-
10 KPO_4 (pH 7.5) at 25 °C for 60 minutes. The reaction is terminated by rapid vacuum filtration
onto glass fiber filters. The level of radioactivity trapped on the filters is measured and
compared to control values to ascertain any interaction between a given test compound and the
H1 binding site.

The M1 binding assay determines the M1 binding of a test compound by measuring the
15 specific binding of a given test compound to M1 and comparing it with the specific binding of
a reference compound. (See e.g., Buckley, *et al.*, Mol. Pharmacol. 35:469-76 (1989) (with
modifications)). Reference compounds used in the M1 binding assay include, for example,
scopolamine, MethylBr (K_i 0.09 nM); 4-DAMP methiodide (K_i 0.27 nM); pirenzepine (K_i 2.60
nM); HHSID (K_i 5.00 nM); and methoctramine (K_i 29.70 nM).

For example, in one embodiment of the M1 binding assay, the M1 muscarinic receptor
20 is a human recombinant M1 expressed in CHO cells, and a radioligand, [^{3} H]-scopolamine, N-
methyl chloride (80-100 Ci/mmol) at a final ligand concentration of 0.5 nM is used to detect
specific binding for M1. The assay characteristics include a K_D (binding affinity) of 0.05 nM
and a B_{max} (receptor number) of 4.2 pmol/mg protein. (-)-scopolamine, methyl-, bromide
25 (methyloscopolamine bromide) (1.0 μ M) is used as the non-specific determinant, reference
compound and positive control. Binding reactions are carried out in PBS for 60 minutes at
25 °C. The reaction is terminated by rapid vacuum filtration onto glass fiber filters. The level
of radioactivity trapped on the filters is measured and compared to control values to ascertain
any interaction between a given test compound and the cloned muscarinic M1 binding site.

30 The M2 binding assay determines the M2 binding of a test compound by measuring the
specific binding of a given test compound to M2 and comparing it with the specific binding of
a reference compound. (See e.g., Buckley, *et al.*, Mol. Pharmacol. 35:469-76 (1989) (with
modifications)). Reference compounds used in the M2 binding assay include, for example,

120

scopolamine, MethylBr (K_i 0.3 nM); 4-DAMP methiodide (K_i 20.7 nM); methoctramine (K_i 20.460 nM); HHSID (K_i 212.7 nM); and pirenzepine (K_i 832.9 nM).

For example, in one embodiment of the M2 binding assay, the M2 muscarinic receptor is a human recombinant M2 expressed in CHO cells, and a radioligand, [^{3} H]-scopolamine, N-methyl chloride (80-100 Ci/mmol) at a final ligand concentration of 0.5 nM is used to detect specific binding for M1. The assay characteristics include a K_D (binding affinity) of 0.29 nM and a B_{max} (receptor number) of 2.1 pmol/mg protein. (-)-scopolamine, methyl-, bromide (methyiscopolamine bromide) (1.0 μ M) is used as the non-specific determinant, reference compound and positive control. Binding reactions are carried out in PBS for 60 minutes at 25 °C. The reaction is terminated by rapid vacuum filtration onto glass fiber filters. The level of radioactivity trapped on the filters is measured and compared to control values to ascertain any interaction between a given test compound and the cloned muscarinic M2 binding site.

The M3 binding assay determines the M3 binding of a test compound by measuring the specific binding of a given test compound to M3 and comparing it with the specific binding of a reference compound. (See e.g., Buckley, *et al.*, Mol. Pharmacol. 35:469-76 (1989) (with modifications)). Reference compounds used in the M3 binding assay include, for example, scopolamine, MethylBr (K_i 0.3 nM); 4-DAMP methiodide (K_i 0.8 nM); HHSID (K_i 14.5 nM); pirenzepine (K_i 153.3 nM); and methoctramine (K_i 700.0 nM).

For example, in one embodiment of the M3 binding assay, the M3 muscarinic receptor is a human recombinant M3 expressed in CHO cells, and a radioligand, [^{3} H]-scopolamine, N-methyl chloride (80-100 Ci/mmol) at a final ligand concentration of 0.2 nM is used to detect specific binding for M1. The assay characteristics include a K_D (binding affinity) of 0.14 nM and a B_{max} (receptor number) of 4.0 pmol/mg protein. (-)-scopolamine, methyl-, bromide (methyiscopolamine bromide) (1.0 μ M) is used as the non-specific determinant, reference compound and positive control. Binding reactions are carried out in 50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) containing 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA for 60 minutes at 25 °C. The reaction is terminated by rapid vacuum filtration onto glass fiber filters. The level of radioactivity trapped on the filters is measured and compared to control values to ascertain any interaction between a given test compound and the cloned muscarinic M3 binding site.

In vitro selection criteria for loxapine analogs of the invention are shown in Table 3.

121

Table 3

H1 Binding (Primary Target)	Ki < 300 nMolar
Off Target Binding	
• Cholinergic M1	• Ki > 1 uM
• Cholinergic M2	• Ki > 1 uM
• Cholinergic M3	• Ki > 1 uM

Other *in vitro* selection criteria for loxapine analogs of the invention are shown in Table

4.

Table 4

H1 Binding (Primary Target)	Ki < 150 nMolar
Off Target Binding	
• Cholinergic M1	• Ki > 10 uM
• Cholinergic M2	• Ki > 10 uM
• Cholinergic M3	• Ki > 10 uM

5

H1 binding (primary target binding) and M1, M2 and M3 binding (off target binding) are determined using the H1, M1, M2 and M3 binding assays described above.

Other *in vitro* selection criteria for loxapine analogs of the invention includes hERG binding. Primary target binding and off target binding are determined as described above. If
10 the test compound exhibits the desired primary target (H1) binding and primary target/off target binding ration, hERG binding (off target binding) is determined using a hERG block comparative study to evaluate the effect of a given test compound on cloned hERG channels expressed in mammalian cells. (See e.g., Brown and Rampe, *Pharmaceutical News* 7:15-20 (2000); Rampe *et al.*, *FEBS Lett.*, 417:28-32 (1997); Weirich and Antoni, *Basic Res. Cardiol.*
15 93 Suppl. 1:125-32 (1998); and Yap and Camm, *Clin. Exp. Allergy*, 29 Suppl 3, 174-81 (1999)).

Off target binding of hERG, the cardiac potassium channel responsible for the rapid delayed rectifier current (I_{Kr}) in human ventricles, is evaluated because inhibition of I_{Kr} is the most common cause of cardiac action potential prolongation by non-cardiac drugs. (See
20 Brown and Rampe (2000), Weirich and Antoni (1998); and Yap and Camm (1999)). Increased action potential duration causes prolongation of the QT interval that has been associated with a dangerous ventricular arrhythmia, *torsade de pointes*. (Brown and Rampe (2000)).

122

In the hERG assay, hERG channels are expressed in a human embryonic kidney cell line (HEK293) that lacks endogenous I_K . Expression in a mammalian cell line is preferable to transient expression in *Xenopus* oocytes, as the latter demonstrates a consistent 10-100 fold lower sensitivity to hERG channel blockers. (See, Rampe 1997).

5 In one embodiment of the hERG assay, the positive control (*i.e.*, reference compound) is terfenadine (Sigma, St. Louis MO), which has been shown, at a concentration of 60 nM, to block hERG current by approximately 75%. Test compounds are delivered in HEPES-buffered physiological saline (HB-PS) + 0.1% dimethyl sulfoxide (DMSO). Each test compound is applied at a concentration of 10 μ M to the HEK293 cells expressing hERG ($n \geq$
10 3, where n = the number of cells). Cells are exposed to the test compound for the time necessary to reach steady-state block, but not longer than 10 minutes. The positive control (60 mM terfenadine) is applied to two cells ($n \geq 2$).

The hERG-exposed cells are then transferred to the recording chamber and superfused with HB-PS solution. The pipette solution for whole cell recordings includes potassium
15 aspartate (130 mM), $MgCl_2$ (5 mM), EGTA (5 mM), ATP (4 mM), and HEPES (10 mM) at a pH adjusted to 7.2 with KOH. Onset and steady state block of hERG current due to the test compound are measured using a pulse pattern with fixed amplitudes (depolarization: +20 mV for 2 seconds; repolarization: -50 mV for 2 seconds), repeated at 10 second intervals, from a holding potential of -80 mV. Peak tail current is measured during the 2 second step to -50
20 mV. A steady state is maintained for at least 30 seconds before applying the test compound or positive control compound. Peak tail currents are measured until a new steady state is achieved.

In addition to the *in vitro* selection criteria described above, loxapine analogs of the invention are selected using the following *in vivo* sleep-wake and physiological assessments:

25 **NonREM Sleep:** Loxapine analogs are selected if, in adult, male Wistar rats, (i) peak nonREM amount exceeds 55% nonREM per hour by no later than the third hour post-treatment; and (ii) the nature of this increase in nonREM sleep is such that the net cumulative total increase in nonREM sleep in the initial 6 hours post-treatment (adjusted for baseline at the corresponding circadian time 24 hours earlier, and relative to Vehicle control treatment) is not
30 less than 20 minutes in total for compound doses that produces maximum sleep consolidation as measured by sleep bout length, when drug is delivered orally.

The term "nonREM peak sleep time" is defined as an absolute peak amount of nonREM sleep per hour post treatment, with drug administration occurring at Circadian Time (CT) 18, which is 6 hours after lights off in a nocturnal laboratory rat when housed in a LD

123

12:12 (12-hours light and 12 hours dark) light-dark cycle. The nominal criteria of 55% nonREM sleep per hour is equivalent to 33 minutes of nonREM sleep per hour.

As used herein, the term "cumulative nonREM sleep" is defined as the net total aggregate increase in the number of minutes of nonREM sleep, measured through out the entire duration of a drug's soporific effect, which typically, but not always occurs in the first 6 hours post-treatment, adjusted for the net total aggregate number of minutes of nonREM sleep that occurred during the corresponding non-treatment baseline times of day recorded 24 hours earlier, relative to like vehicle control treatment.

As defined herein, the term "sleep bout" refers to a discrete episode of continuous or near continuous sleep, comprised of nonREM sleep, REM sleep, or both nonREM and REM sleep stages, delimited prior and after the episode by greater than two contiguous 10 second epochs of wakefulness. The following non-limiting description illustrates this concept: WWWSSSSWSSSSSSSWSSSSSSWWW, wherein each letter represents the predominant state of arousal (S=sleep, W=wake) observed each 10 seconds. The measured sleep "bout" is 21 ten-second epochs or 3.5 minutes in duration.

Sleep Consolidation: Loxapine analogs are selected if, in adult male Wistar rats, (i) the absolute duration of longest continuous sleep episodes (*i.e.*, "sleep bout") post-treatment is greater than 13 minutes in duration; (ii) the net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted for baseline 24 hours earlier and calculated relative to vehicle treatment; and (iii) the mean absolute duration of every sleep bout when averaged per hour, on an hour by hour basis, is greater than or equal to 5 minutes. The aforementioned selection criteria assume that stages of sleep and wakefulness are determined continuously every 10 seconds (*e.g.*, 10 second sleep scoring "epochs"), that sleep and wakefulness are measured polygraphically using EEG and EMG criteria, and sleep episodes (comprised of nonREM and/or REM sleep) are defined as continuous "bouts" until the episode is interrupted by greater than two contiguous 10 second epochs of wakefulness.

As used herein, the term "longest sleep bout length" is defined as the total number of minutes an animal remains asleep (nonREM and/or REM sleep stages) during the single longest sleep bout that occurred beginning in a given hour post-treatment. The "sleep bout length" measurement criteria assumes sleep is measured continuously in 10 second epochs, and is scored based upon the predominant state, computed or otherwise determined as a discrete sleep stage (where sleep stages are defined as nonREM sleep, REM sleep, or wakefulness) during the 10 second interval that defines the epoch.

124

The term "average sleep bout length" is defined as the average duration (in minutes) of every and all sleep episodes or bouts that began in a given hour, independent of the individual duration of each episode or bout.

- Concurrently Measured Side Effects:** Loxapine analogs are selected if, in adult, male
- 5 Wistar rats, these compounds (i) do not produce appreciable amounts of rebound insomnia; (ii) do not appreciably inhibit REM sleep; and (iii) do not disproportionately inhibit locomotor motor activity and/or motor tone relative to the normal effects of sleep itself. The threshold definitions for these three side-effect variables are as follows:

- 10 "Rebound insomnia" is defined as period of rebound, paradoxical, or compensatory wakefulness that occurs after the sleep promoting effects of a hypnotic or soporific agent. Rebound insomnia is typically observed during the usual circadian rest phase 6-18 hours post-treatment at CT-18 (6 hours after lights-off, given LD 12:12), but can occur at any time during the initial 30 hours post-treatment. Rebound is considered unacceptable when, in the adult, male Wistar rat, excess cumulative wakefulness associated with rebound insomnia is greater
- 15 than 10 % reduction in average of hourly NonREM sleep times during post-treatment circadian rest phase (lights-on).

In adult, male Wistar rats, rebound insomnia manifests as an increase in wakefulness relative to corresponding times at baseline (24 hours earlier) subsequent to a drug-induced sleep effect, and rebound insomnia is measured cumulatively.

- 20 "REM sleep inhibition" is defined as the reduction of REM sleep time post-treatment at CT-18 (6 hours after lights-off; LD 12:12) or at CT-5 (5 hours after lights-on; LD 12:12). Compounds that reduce REM sleep time by greater than 15 minutes (relative to baseline and adjusted for vehicle treatment) when administered at either CT-18 or CT-5 are considered unacceptable.

- 25 As defined herein, "disproportionate locomotor activity inhibition" is a reduction of locomotor activity that exceeds the normal and expected reduction in behavioral activity attributable to sleep. Logic dictates that if an animal is asleep, there will normally be a corresponding reduction in locomotor activity. If a hypnotic or soporific compound reduces locomotor activity levels in excess of 20% greater than that explained by sleep alone, the
- 30 compound is deemed unacceptable. Locomotor activity (LMA) or motor tone may be quantified objectively using any form of behavioral locomotor activity monitor (non-specific movements, telemetry-based activity monitoring, 3-dimensional movement detection devices, wheel running activity, exploratory measures, electromyographic recording, etc.) so long as it is measured concurrently with objective sleep-wakefulness measures in the same animal.

125

In one embodiment, locomotor activity within the animal's cage is measured using a biotelemetry device surgically implanted in the animal's peritoneal cavity; the implantable device and associated telemetry receiver detects if and how much animal moves within the cage. Sleep and wakefulness is measured in 10 second epochs simultaneously. Counts of locomotor activity per unit time are divided by the concurrent amount of wakefulness per the same unit, yielding a "locomotor activity intensity" (LMAI) measure for that unit time. Hypnotic or soporific compounds administered at CT-18 (6 hours after lights-off; LD 12:12) that decrease locomotor activity per unit time awake by greater than 20% relative to vehicle would be judged unacceptable.

In another embodiment, the loxapine analogs of the invention are selected using the *in vivo* sleep-wake and physiological assessment criteria shown in Table 5:

Table 5

SCORE-2000	Absolute Value	Change from baseline value relative to vehicle only
NonREM Peak Time	> 55% sleep/hour peak	Not applicable
Cumulative NonREM	Not applicable	> 20 minutes at ED100 for MSBL at T ₁₋₆
Longest Sleep Bout	> 17 minutes absolute peak	> 5 minutes
Average Sleep Bout	> 6 minutes absolute peak	Not used in SAR cuts
Rebound Insomnia	< 10 % reduction in average of hourly NonREM sleep times during post-treatment circadian rest phase (lights-on)	Not applicable
REM Sleep Inhibition	not applicable	not to exceed 15 minutes, Rx at CT5
LMAI	not applicable	not to exceed 20% LMAI reduction

Methods for evaluating these sleep-wake and physiological assessment criteria are described above. The "absolute value" shown in second column of Table 5 refers to the value as determined for each test compound, while the "change" value shown in the third column of Table 5 reflects an adjusted value in which the absolute value is the difference from vehicle, when the vehicle values are adjusted for baseline.

126

In some embodiments, the longest sleep bout is greater than 13 minutes in duration. In others, it is greater than 17 minutes in duration. In some embodiments, the net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes in duration. In others, it is greater than or equal to 6 minutes in duration.

5 Other *in vivo* sleep-wake and physiological assessment criteria used to select loxapine analogs of the invention include measurement of acute body temperature and latent body temperature as a change in baseline relative to vehicle. The acute body temperature change should not exceed -0.50°C , and the latent body temperature change should not exceed $+0.50^{\circ}\text{C}$ at Time 1-6 hours. The acute body temperature (T_{1-6}) is adjusted for the corresponding
10 baseline measured 24 hours earlier, relative to vehicle (the decrease from vehicle). The latent body temperature, measured 7-18 hours post drug treatment (T_{7-18}), is adjusted for the corresponding baseline measured 24 hours earlier, relative to vehicle (the decrease from vehicle).

The invention provides a method of modulating sleep by administering to a subject a
15 therapeutically effective amount of a compound of Formula I - IVe or a pharmaceutically effective salt thereof. The compounds modulate sleep in several ways, including decreasing the time to sleep onset, increasing the average sleep bout length, and increasing the maximum sleep bout length.

The compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, is administered orally,
20 nasally, transdermally, pulmonary, inhalationally, buccally, sublingually, intraperitoneally, intravenously, rectally, intrapleurally, intrathecally and parenterally. In one embodiment, the compound is administered orally. One skilled in the art will recognize the advantages of certain routes of administration.

The method of modulating sleep by administering to a subject a therapeutically
25 effective amount of a compound of Formula I - IVe or a pharmaceutically effective salt thereof is used to treat a variety of sleep disorders including circadian rhythm abnormality, insomnia, parasomnia, sleep apnea syndrome, narcolepsy and/or hypersomnia. In one embodiment, the method treats circadian rhythm abnormalities such as jet lag, shift-work disorders, delayed sleep phase syndrome, advanced sleep phase syndrome and non-24 hour sleep-wake disorder.
30 In another embodiment, the method treats insomnia including extrinsic insomnia, psychophysiologic insomnia, altitude insomnia, restless leg syndrome, periodic limb movement disorder, medication-dependent insomnia, drug-dependent insomnia, alcohol-dependent insomnia and insomnia associated with mental disorders.

17

In another embodiment, the method treats parasomnias including somnambulism, *pavor nocturnus*, REM sleep behavior disorder, sleep bruxism and sleep enuresis. In yet another embodiment, the method treats sleep apnea disorder including central sleep apnea, obstructive sleep apnea and mixed sleep apnea. Additionally, the method treats other sleep disorders such as narcolepsy or hypersomnia.

In some embodiments, a compound of Formula I - IVe is administered as a pharmaceutically acceptable salt. One skilled in the art will recognize the various methods for creating pharmaceutically acceptable salts and identifying the appropriate salt. In a one embodiment, the compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof is included in a pharmaceutical composition.

As used herein, the term "sleep disorder" includes conditions recognized by one skilled in the art as sleep disorders, for example, conditions known in the art or conditions that are proposed to be sleep disorders or discovered to be sleep disorders. See, for example, Thorpy, *MJ International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual*, American Sleep Disorders Association; Rochester, Minnesota 1997; and *ICD-9-CM, International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*, National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD.

For example, sleep disorders can be generally classed into dysomnias, e.g., intrinsic, extrinsic, and circadian rhythm disorders; parasomnias, e.g., arousal, sleep-wake transition, and rapid eye movement (REM) associated disorders, and other parasomnias; disorders associated with mental, neurological, and other medical disorders; and other sleep disorders.

Intrinsic sleep disorders include, for example, psychophysiological insomnia, sleep state misperception, idiopathic insomnia, narcolepsy, recurrent hypersomnia, idiopathic hypersomnia, post-traumatic hypersomnia, obstructive sleep apnea syndrome, central sleep apnea syndrome, central alveolar hypoventilation syndrome, periodic limb movement disorder, and restless legs syndrome.

Extrinsic sleep disorders include, for example, inadequate sleep hygiene, environmental sleep disorder, altitude insomnia, adjustment sleep disorder, insufficient sleep syndrome, limit-setting sleep disorder, sleep-onset association disorder, food allergy insomnia, nocturnal eating (drinking) syndrome, hypnotic-dependent sleep disorder, stimulant-dependent sleep disorder, alcohol-dependent sleep disorder, and toxin-induced sleep disorder.

Circadian rhythm sleep disorders include, for example, time-zone change (jet lag) syndrome, shift work sleep disorder, irregular sleep-wake pattern, delayed sleep phase syndrome, advanced sleep phase syndrome, and non-24-hour sleep-wake disorder.

Arousal sleep disorders include, for example, confusional arousals, sleepwalking and sleep terrors.

Sleep-wake transition disorders include, for example, rhythmic movement disorder, sleep starts, sleepwalking, and nocturnal leg cramps.

- 5 REM-associated sleep disorders include, for example, nightmares, sleep paralysis, impaired sleep-related penile erections, sleep-related painful erections, REM sleep-related sinus arrest, and REM sleep behavior disorder.

- Other parasomnias include, for example, sleep bruxism, sleep enuresia, sleep-related abnormal swallowing syndrome, nocturnal paroxysmal dystonia, sudden unexplained nocturnal
10 death syndrome, primary snoring, infant sleep apnea, congenital central hypoventilation syndrome, sudden infant death syndrome, and benign neonatal sleep myoclonus.

- A "sleep disorder" also arises in a subject that has other medical disorders, diseases, or injuries, or in a subject being treated with other medications or medical treatments, where the subject as a result has difficulty falling asleep and/or remaining asleep, or experiences
15 unrefreshing sleep or non-restorative sleep, e.g., the subject experiences sleep deprivation. For example, some subjects have difficulty sleeping after undergoing medical treatment for other conditions, e.g., chemotherapy or surgery, or as a result of pain or other effects of physical injuries.

- It is well known in the art that certain medical disorders, for example, central nervous
20 system (CNS) disorders, e.g., mental or neurological disorders, e.g., anxiety, can have a sleep disorder component, e.g., sleep deprivation. Thus, "treating a sleep disorder" also includes treating a sleep disorder component of other disorders, e.g., CNS disorders. Further, treating the sleep disorder component of CNS disorders can also have the beneficial effect of ameliorating other symptoms associated with the disorder. For example, in some subjects
25 experiencing anxiety coupled with sleep deprivation, treating the sleep deprivation component also treats the anxiety component. Thus, the present invention also includes a method of treating such medical disorders.

- For example, sleep disorders associated with mental disorders include psychoses, mood disorders, anxiety disorders, panic disorder, addictions, and the like. Specific mental disorders
30 include, for example, depression, obsessive compulsive disorder, affective neurosis/disorder, depressive neurosis/disorder, anxiety neurosis; dysthymic disorder, behavior disorder, mood disorder, schizophrenia, manic depression, delirium, and alcoholism.

Sleep disorders associated with neurological disorders include, for example, cerebral degenerative disorders, dementia, parkinsonism, Huntington's disease, Alzheimer's, fatal

129

familial insomnia, sleep related epilepsy, electrical status epilepticus of sleep, and sleep-related headaches. Sleep disorders associated with other medical disorders include, for example, sleeping sickness, nocturnal cardiac ischemia, chronic obstructive pulmonary disease, sleep-related asthma, sleep-related gastroesophageal reflux, peptic ulcer disease, and fibrositis syndrome.

5 In some circumstances, sleep disorders are also associated with pain, e.g., neuropathic pain associated with restless leg syndrome; migraine; hyperalgesia, fibromyalgia, pain; enhanced or exaggerated sensitivity to pain, such as hyperalgesia, causalgia and allodynia; acute pain; burn pain; atypical facial pain; neuropathic pain; back pain; complex regional pain syndromes I and II; arthritic pain; sports injury pain; pain related to infection, e.g., HIV, post-polio syndrome, and post-herpetic neuralgia; phantom limb pain; labor pain; cancer pain; post-chemotherapy pain; post-stroke pain; post-operative pain; neuralgia; conditions associated with visceral pain including irritable bowel syndrome, migraine and angina.

10 Other sleep disorders include, for example, short sleeper, long sleeper, subwakefulness syndrome, fragmentary myoclonus, sleep hyperhidrosis, menstrual-associated sleep disorder, pregnancy-associated sleep disorder, terrifying hypnagogic hallucinations, sleep-related neurogenic tachypnea, sleep-related laryngospasm, and sleep choking syndrome.

Insomnia is typically classed into sleep onset insomnia, where a subject takes more than 30 minutes to fall asleep; and sleep maintenance insomnia, where the subject spends more than 20 30 minutes awake during an expected sleep period, or, for example, waking before the desired wake-up time with difficulty or an inability to get back to sleep. The disclosed compounds may be effective in treating sleep onset and sleep maintenance insomnias, insomnia resulting from circadian rhythm adjustment disorders, or insomnia resulting from CNS disorders. A one embodiment is treating a subject for a circadian rhythm adjustment disorder. Another 25 embodiment is treating a subject for insomnia resulting from a mood disorder. In other embodiments, a subject is treated for sleep apnea, somnambulism, night terrors, restless leg syndrome, sleep onset insomnia, and/or sleep maintenance insomnia; or more preferably, sleep onset insomnia or sleep maintenance insomnia. The disclosed compounds may be effective for treating sleep onset insomnia. The disclosed compounds may also be effective for treating 30 sleep maintenance insomnia.

The dosage regimen utilizing the compounds is selected in accordance with a variety of factors including type, species, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition to be treated; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular compound or salt thereof employed. An ordinarily

skilled physician or veterinarian can readily determine and prescribe the effective amount of the drug required to prevent, counter or arrest the progress of the condition.

Oral dosages of the present invention, when used for the indicated effects, will range between about 0.05 to 5000 mg/day orally. Effective amounts of the disclosed compounds typically range between about 0.01 mg/kg per day and about 100 mg/kg per day, and preferably between 0.1 mg/kg per day and about 10 mg/kg/day. Techniques for administration of the disclosed compounds of the invention can be found in *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995).

For example, in some embodiments, an acid salt of a compound containing an amine or other basic group is obtained by reacting the compound with a suitable organic or inorganic acid, such as hydrogen chloride, hydrogen bromide, acetic acid, perchloric acid and the like. Compounds with a quaternary ammonium group also contain a counter anion such as chloride, bromide, iodide, acetate, perchlorate and the like. Other examples of such salts include hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, methanesulfonates, nitrates, maleates, acetates, citrates, fumarates, tartrates (e.g., (+)-tartrates, (-)-tartrates or mixtures thereof including racemic mixtures), succinates, benzoates and salts with amino acids such as glutamic acid.

Salts of compounds containing a carboxylic acid or other acidic functional group are prepared by reacting with a suitable base. Such a pharmaceutically acceptable salt is made with a base which affords a pharmaceutically acceptable cation, which includes alkali metal salts (especially sodium and potassium), alkaline earth metal salts (especially calcium and magnesium), aluminum salts and ammonium salts, as well as salts made from physiologically acceptable organic bases such as trimethylamine, triethylamine, morpholine, pyridine, piperidine, picoline, dicyclohexylamine, N, N'-dibenzylethylenediamine, 2-hydroxyethylamine, bis-(2-hydroxyethyl)amine, tri-(2-hydroxyethyl)amine, procaine, dibenzylpiperidine, N-benzyl- β -phenethylamine, dehydroabietylamine, N,N'-bisdehydroabietylamine, glucamine, N-methylglucamine, collidine, quinine, quinoline, and basic amino acid such as lysine and arginine.

In some embodiments, certain compounds and their salts also exist in the form of solvates, for example hydrates, and the present invention includes each solvate and mixtures thereof.

In an embodiment, the compounds described herein, and the pharmaceutically acceptable salts thereof are used in pharmaceutical preparations in combination with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. Suitable pharmaceutically acceptable carriers include inert solid fillers or diluents and sterile aqueous or organic solutions. The compounds

will be present in such pharmaceutical compositions in amounts sufficient to provide the desired dosage amount in the range described herein. Techniques for formulation and administration of the disclosed compounds of the invention can be found in *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, above.

5 Typically, the compound is prepared for oral administration, wherein the disclosed compounds or salts thereof are combined with a suitable solid or liquid carrier or diluent to form capsules, tablets, pills, powders, syrups, solutions, suspensions and the like.

The tablets, pills, capsules, and the like contain from about 1 to about 99 weight percent of the active ingredient and a binder such as gum tragacanth, acacias, corn starch or gelatin; 10 excipients such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch or alginic acid; a lubricant such as magnesium stearate; and/or a sweetening agent such as sucrose, lactose, saccharin, xylitol, and the like. When a dosage unit form is a capsule, it often contains, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil.

In some embodiments, various other materials are present as coatings or to modify the 15 physical form of the dosage unit. For instance, in some embodiments, tablets are coated with shellac, sugar or both. In some embodiments, a syrup or elixir contains, in addition to the active ingredient, sucrose as a sweetening agent, methyl and propylparabens as preservatives, a dye and a flavoring such as cherry or orange flavor, and the like.

For some embodiments relating to parental administration, the disclosed compounds, or 20 salts, solvates, or polymorphs thereof, can be combined with sterile aqueous or organic media to form injectable solutions or suspensions. Injectable compositions are preferably aqueous isotonic solutions or suspensions. The compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain 25 other therapeutically valuable substances. The compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1 to 75%, preferably about 1 to 50%, of the active ingredient.

For example, injectable solutions are produced using solvents such as sesame or peanut oil or aqueous propylene glycol, as well as aqueous solutions of water-soluble 30 pharmaceutically-acceptable salts of the compounds. In some embodiments, dispersions are prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols and mixtures thereof in oils. Under ordinary conditions of storage and use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms. The terms "parenteral administration" and "administered parenterally" as used herein means modes of administration other than enteral and topical administration,

usually by injection, and includes, without limitation, intravenous, intramuscular, intraarterial, intrathecal, intracapsular, intraorbital, intracardiac, intradermal, intraperitoneal, transtracheal, subcutaneous, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subarachnoid, intraspinal and intrasternal injection and infusion.

5 For rectal administration, suitable pharmaceutical compositions are, for example, topical preparations, suppositories or enemas. Suppositories are advantageously prepared from fatty emulsions or suspensions. The compositions may be sterilized and/or contain adjuvants, such as preserving, stabilizing, wetting or emulsifying agents, solution promoters, salts for regulating the osmotic pressure and/or buffers. In addition, they may also contain other
10 therapeutically valuable substances. The compositions are prepared according to conventional mixing, granulating or coating methods, respectively, and contain about 0.1 to 75%, preferably about 1 to 50%, of the active ingredient.

In some embodiments, the compounds are formulated to deliver the active agent by pulmonary administration, e.g., administration of an aerosol formulation containing the active
15 agent from, for example, a manual pump spray, nebulizer or pressurized metered-dose inhaler. In some embodiments, suitable formulations of this type also include other agents, such as antistatic agents, to maintain the disclosed compounds as effective aerosols.

A drug delivery device for delivering aerosols comprises a suitable aerosol canister with a metering valve containing a pharmaceutical aerosol formulation as described and an
20 actuator housing adapted to hold the canister and allow for drug delivery. The canister in the drug delivery device has a headspace representing greater than about 15% of the total volume of the canister. Often, the polymer intended for pulmonary administration is dissolved, suspended or emulsified in a mixture of a solvent, surfactant and propellant. The mixture is maintained under pressure in a canister that has been sealed with a metering valve.

25 For nasal administration, either a solid or a liquid carrier can be used. The solid carrier includes a coarse powder having particle size in the range of, for example, from about 20 to about 500 microns and such formulation is administered by rapid inhalation through the nasal passages. In some embodiments where the liquid carrier is used, the formulation is administered as a nasal spray or drops and includes oil or aqueous solutions of the active
30 ingredients.

Also contemplated are formulations that are rapidly dispersing dosage forms, also known as "flash dose" forms. In particular, some embodiments of the present invention are formulated as compositions that release their active ingredients within a short period of time, e.g., typically less than about five minutes, preferably less than about ninety seconds, more

133

preferably in less than about thirty seconds and most preferably in less than about ten or fifteen seconds. Such formulations are suitable for administration to a subject *via* a variety of routes, for example by insertion into a body cavity or application to a moist body surface or open wound.

5 Typically, a "flash dosage" is a solid dosage form that is administered orally, which rapidly disperses in the mouth, and hence does not require great effort in swallowing and allows the compound to be rapidly ingested or absorbed through the oral mucosal membranes. In some embodiments, suitable rapidly dispersing dosage forms are also used in other applications, including the treatment of wounds and other bodily insults and diseased states in
10 which release of the medicament by externally supplied moisture is not possible.

"Flash dose" forms are known in the art; see for example, effervescent dosage forms and quick release coatings of insoluble microparticles in U.S. Pat. Nos. 5,578,322 and 5,607,697; freeze dried foams and liquids in U.S. Pat. Nos. 4,642,903 and 5,631,023; melt spinning of dosage forms in U.S. Pat. Nos. 4,855,326, 5,380,473 and 5,518,730; solid, free-
15 form fabrication in U.S. Pat. No. 6,471,992; saccharide-based carrier matrix and a liquid binder in U.S. Pat. Nos. 5,587,172, 5,616,344, 6,277,406, and 5,622,719; and other forms known to the art.

The loxapine analogs of the invention are also formulated as "pulsed release" formulations, in which the analog is released from the pharmaceutical compositions in a series
20 of releases (*i.e.*, pulses). The loxapine analogs are also formulated as "sustained release" formulations in which the analog is continuously released from the pharmaceutical composition over a prolonged period.

Also contemplated are formulations, *e.g.*, liquid formulations, including cyclic or acyclic encapsulating or solvating agents, *e.g.*, cyclodextrins, polyethers, or polysaccharides
25 (*e.g.*, methylcellulose), or more preferably, polyanionic β -cyclodextrin derivatives with a sodium sulfonate salt group separate from the lipophilic cavity by an alkyl ether spacer group or polysaccharides. In one embodiment, the agent is methylcellulose. In another embodiment, the agent is a polyanionic β -cyclodextrin derivative with a sodium sulfonate salt separated from the lipophilic cavity by a butyl ether spacer group, *e.g.*, CAPTISOL® (CyDex, Overland,
30 KS). One skilled in the art can evaluate suitable agent/disclosed compound formulation ratios by preparing a solution of the agent in water, *e.g.*, a 40% by weight solution; preparing serial dilutions, *e.g.*, to make solutions of 20%, 10, 5%, 2.5%, 0% (control), and the like; adding an excess (compared to the amount that can be solubilized by the agent) of the disclosed

compound; mixing under appropriate conditions, *e.g.*, heating, agitation, sonication, and the like; centrifuging or filtering the resulting mixtures to obtain clear solutions; and analyzing the solutions for concentration of the disclosed compound.

5 In addition to the therapeutic formulations described above, a therapy including the compounds of the present invention optionally includes, co-administration with one or more additional therapies, *e.g.*, drugs or physical or behavioral treatments (*e.g.*, light therapy, electrical stimulation, behavior modification, cognitive therapy, circadian rhythm modification, and the like). Such a practice is referred to as "combination therapy." The other therapy or therapies in the combination therapy include therapies recognized by one skilled in the art as
10 desirable in combination with the compound of the invention, for example, therapies known to the art or therapies which are proposed or discovered in the art for treating sleep disorders or treating diseases associated with sleep disorders, for example, therapies for any of the sleep disorders or other conditions disclosed herein. In some embodiments the compound is administered as a combination therapy whereas it is administered as a monotherapy in other
15 embodiments.

Typically, the compound is administered as a monotherapy.

One skilled in the art will appreciate that a therapy administered in combination with the compounds of the present invention is directed to the same or a different disorder target as that being targeted by the compounds of the present invention. Administration of the
20 compound of the invention is first, followed by the other therapy; or alternatively, administration of the other therapy may be first. The other therapy is any known in the art to treat, prevent, or reduce the symptoms of the targeted disorder, *e.g.*, a sleep disorder, or other disorders, *e.g.*, other CNS disorders. In addition, some embodiments of the present invention have compounds administered in combination with other known therapies for the target
25 disorder. Furthermore, the other therapy includes any agent of benefit to the patient when administered in combination with the disclosed compound.

For example, in some embodiments where the other therapy is a drug, it is administered as a separate formulation or in the same formulation as the compound of the invention. A compound of the invention is administered in combination therapy with any one or more of
30 commercially-available, over-the-counter or prescription medications, including, but not limited to antihistamines, antimicrobial agents, fungistatic agents, germicidal agents, hormones, antipyretic agents, antidiabetic agents, bronchodilators, antidiarrheal agents,

135

antiarrhythmic agents, coronary dilation agents, glycosides, spasmolytics, antihypertensive agents, antidepressants, antianxiety agents, other psychotherapeutic agents, steroids, corticosteroids, analgesics, cold medications, vitamins, sedatives, hypnotics, contraceptives, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, blood glucose lowering agents, cholesterol lowering agents, anticonvulsant agents, other antiepileptic agents, immunomodulators, anticholinergics, sympatholytics, sympathomimetics, vasodilatory agents, anticoagulants, antiarrhythmics, prostaglandins having various pharmacologic activities, diuretics, sleep aids, antihistaminic agents, antineoplastic agents, oncolytic agents, antiandrogens, antimalarial agents, antileprosy agents, and various other types of drugs. See Goodman and Gilman's The Basis of Therapeutics (Eighth Edition, Pergamon Press, Inc., USA, 1990) and The Merck Index (Eleventh Edition, Merck & Co., Inc., USA, 1989).

Examples of drugs used in combination with the compounds of the invention include, but are not limited to, AMBIEN® STILNOX® (zolpidem tartrate), indiplon, ESTORRA™ (eszopiclone), NEURONTIN® (gabapentin), LYRICA® (pregabalin), eplivanserin, SONATA® (zaleplon), ESTORRA™ (eszopiclone), ZOPICLONE™ (imovane), DESYREL™ (trazodone hydrochloride), SEROQUEL® (quetiapine fumarate), CLOZARIL® (clozapine), ZYPREXA™ (olanzapine), RISPERDAL® (risperidone), M100907 and LUNESTA™.

In one embodiment, the compounds of the invention are useful in combination with a mechanical therapy, such as CPAP. "CPAP" or "continuous positive airway pressure" is a mechanical device for the treatment for sleep apnea and other sleep-related breathing disorders (including snoring). Treatment with a CPAP device is typically administered via the nose or mouth of the patient.

Under CPAP treatment, a subject wears a tight-fitting plastic mask over the nose when sleeping. The mask is attached to a compressor, which forces air into the nose creating a positive pressure within the subject's airways. The principle of the method is that pressurizing the airways provides a mechanical "splinting" action, which prevents or lessens airway collapse and therefore, obstructive sleep apnea. Although an effective therapeutic response is observed in most subjects who undergo CPAP treatment, many subjects cannot tolerate the apparatus or pressure and refuse treatment. Moreover, recent covert monitoring studies demonstrated that long-term compliance with CPAP treatment is very poor. It is known that subjects remove their mask while sleeping.

In one aspect, the compound of the invention is administered in conjunction with a CPAP device to promote sleep. In another aspect, the compound of the invention is administered in conjunction with a CPAP device to improve sleep. In another aspect, the compound of the invention is administered in conjunction with a CPAP device to improve compliance regarding with CPAP treatment. Without wishing to be bound by theory, it is thought that by administering an effective amount of a sleep promoting compound of the invention to a subject in conjunction with CPAP treatment, the subject will sleep better and more soundly and therefore, not be as likely to remove the mask.

In one embodiment, the compound of the present invention is administered prior to the CPAP treatment. In another embodiment, the compound of the present invention is administered at substantially the same time as the CPAP treatment. In one embodiment, parallel administration of an effective amount of the compound is accomplished by adding an additional aerosol channel to the air pressure treatment portion of the CPAP device, thus administering the compound of the present invention in a nebulized form *via* the nasal or oral mask of the CPAP device. Alternatively, an effective amount of the compound can be added to the water or into the liquid reservoir that is typically part of the CPAP treatment device.

Using the CPAP mask treatment, the compound of the invention is administered in a low concentration throughout the night, or at higher concentrations, as a bolus, at different time points in the beginning and during the course of the night.

All publications and patent documents cited herein are incorporated herein by reference as if each such publication or document was specifically and individually indicated to be incorporated herein by reference. Citation of publications and patent documents is not intended as an admission that any is pertinent prior art, nor does it constitute any admission as to the contents or date of the same. The invention having now been described by way of written description, those of skill in the art will recognize that the invention can be practiced in a variety of embodiments and that the foregoing description and examples below are for purposes of illustration and not limitation of the claims that follow.

EXAMPLE 1: Synthesis of Loxapine Analogs

The compounds of the invention, and related derivatives, can be synthesized by methods known to one skilled in the art.

5

EXAMPLE 2: Sleep-Inducing Properties of Compounds of the Invention

Sleep in mammals can be divided into sleep occurring during periods of rapid eye movement (REM), accompanied by substantial brain activity, and periods of non-REM (NREM) sleep, accompanied by decreased brain activity. Typically, a normal nighttime sleep period is occupied primarily by NREM sleep, and thus NREM cumulation can serve as a measure of total sleep cumulation, *e.g.*, significantly decreased NREM can be associated with insomnia and an accumulation of "sleep debt", *e.g.*, an accumulated physiological need for sleep that tends to persist until a sufficient amount of additional sleep is accumulated. Thus, an increase in NREM associated with a treatment can indicate the treatment's effectiveness in treating insomnia.

Sleep quality can be associated with sleep continuity or sleep maintenance. For example, a subject with sleep apnea wakes up numerous times during a sleep period, *e.g.*, the subject has difficulty maintaining continuous sleep. Although such a subject can accumulate a typical night's length of sleep, *e.g.*, 8 hours, the sleep is unrefreshing or non-restorative due to the waking caused by the sleep apnea. Thus, an increase in the longest uninterrupted sleep bout (LUSB, also known as longest sleep bout) associated with a treatment can indicate the treatment's effectiveness in enhancing sleep continuity, and therefore in treating sleep maintenance insomnia.

Sleep-wakefulness, locomotor activity and body temperature are monitored in male Wistar rats treated with a test compound (*i.e.*, loxapine analog) initially at a concentration of 10 mg/kg. Higher and lower doses are assayed for select compounds (*e.g.*, as high as 45 mg/kg, and as low as necessary to establish a no-effect dose). Treatments are administered at CT-18, the peak of the activity dominated period (6 hours after lights-off), and produce soporific (sleep-inducing) effects characterized by increased non-REM sleep time, increased sleep continuity, but without evidence of REM sleep inhibition or rebound insomnia.

Sleep-wakefulness, locomotor activity and body temperature were monitored *in vivo* with certain of the disclosed sleep-inducing agents (e.g., compounds 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 17, 19, 20, 21, 23, 30, 31, 32, 39, 40, 42, 46, 50, 51, 52, 54, 56, and 58) and other compounds listed in Table 1. Adult, male Wistar rats (250 g at time of surgery, Charles River Laboratories, Wilmington MA) were anesthetized (2 % isoflourane in medical grade oxygen) and surgically prepared with a cranial implant to permit chronic electro-encephalogram (EEG) and electromyogram (EMG) recording. Body temperature and locomotor activity were monitored *via* a miniature transmitter (Mini-Mitter, Bend, OR) surgically placed in the abdomen. The cranial implant consisted of stainless steel screws (two frontal (+3.2 AP from bregma, ± 2.0 ML) and two occipital (-6.9 AP, ± 5.5 ML)) for EEG recording. Two Teflon®-coated stainless steel wires were positioned under the nuchal trapezoid muscles for EMG recording. All leads were soldered to a miniature connector prior to surgery, and gas sterilized in ethylene oxide. The implant assembly was affixed to the skull with dental acrylic. A minimum of three weeks was allowed for surgical recovery.

Each rat was permanently housed in its own individual recording cage located within separate, ventilated compartments of custom-designed stainless steel cabinets. Each cage was enhanced with a filter-top riser and low-torque swivel-commutator. Food and water were available *ad libitum*. A 24-hr light-dark cycle (12 hours light, 12 hours dark) was maintained throughout the study. Animals were undisturbed for at least 48 hours before and after treatments.

Sleep and wakefulness were determined using "SCORE-2000™" (Hypnion, Worcester, MA) – an internet-based sleep-wake and physiological monitoring system. The system monitored amplified EEG (bandpass 1-30 Hz), integrated EMG (bandpass 10-100 Hz), body temperature and non-specific locomotor activity (LMA) *via* telemetry, and drinking activity, continuously and simultaneously. Arousal states were classified on-line as non-REM (NREM) sleep, REM sleep, wake, or theta-dominated wake every 10 seconds. Total drinking and locomotor activity counts, and body temperature were quantitated and recorded each minute, using EEG feature extraction and pattern-matching algorithms. From this data, the longest uninterrupted sleep bout (LUSB) was obtained. The classification algorithm used individually-taught EEG-arousal-state templates, plus EMG criteria to differentiate REM sleep from theta-dominated wakefulness, plus behavior-dependent contextual rules (e.g., if the animal was drinking, it is awake). Drinking and locomotor activity intensity (LMA) were recorded every 10 seconds, while body temperature was recorded each minute. Locomotor activity was

detected by a telemetry receiver (Mini-Mitter) beneath the cage. Telemetry measures (LMA and body temperature) were not part of the scoring algorithm; thus, sleep-scoring and telemetry data were independent measures.

Compounds were administered at CT-18, the peak of the activity-dominated period,
5 sufficient time was allowed to view the time course of the treatment effect before lights-on (6 hours post-treatment). Compounds were suspended in sterile 0.25% or 0.5% methylcellulose (1-2 ml/kg). Treatments were administered orally as a bolus.

A parallel group study design was employed. Vehicle controls were drawn from a large pool ($N > 200$): a subset of the pooled vehicle controls was selected, based on computerized
10 matching with the 24-hour pre-treatment baseline of the active treatment group.

The results of NREM and LUSB parameters were measured for the loxapine derivatives such as Compounds 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 17, 19, 20, 21, 23, 30, 31, 32, 39, 40, 42, 46, 50, 51, 52, 54, 56, and 58 and other compounds listed in Table 1. Representative results are shown in Table 6.

140

Table 6: Sleep Inducing Properties* of Compounds

#	dose	NREM	LUSB
1	1		6.0 ± 2.3
	3	39 ± 6	18.8 ± 3.0
	10		19.7 ± 6.7
2	1		
	3		
	10	33 ± 7	12.6 ± 3.4
3	1		
	3		
	10	32 ± 8	6.1 ± 1.8
5	1		
	3		13.5 ± 4.0
	10	38 ± 9	8.7 ± 3.3
6	1		
	3		10.5 ± 1.7
	10	46 ± 5	17.0 ± 5.0
7	1		
	3		
	10	27 ± 9	11.3 ± 3.5
8	1		
	3		
	10	47 ± 10	16.7 ± 3.0
9	1		
	10	36 ± 7	17.7 ± 4.2
	30		8.9 ± 3.7
10	1		12.5 ± 3.1
	3		17.0 ± 4.9
	10	37 ± 7	14.5 ± 3.2
12	1		7.7 ± 3.2
	3		8.3 ± 3.0
	10	49 ± 10	18.1 ± 2.1
14	1		
	3		-2.9 ± 1.8
	10	26 ± 7	5.1 ± 1.4
17	1		
	3		
	10	39 ± 10	5.0 ± 2.0
19	1		
	3		18.6 ± 3.3
	10	44 ± 6	11.7 ± 4.0
20	1		
	3		
	10	-11 ± 5	4.7 ± 2.3
40	3		5.6 ± 2.1
	10	30 ± 7	7.6 ± 4.2
	30	43 ± 4	16.4 ± 2.9
#	dose	NREM	LUSB
21	1		
	3		9.9 ± 1.8
	10	49 ± 5	9.2 ± 3.4
23	1		
	3		4.8 ± 2.6
	10	28 ± 7	9.6 ± 2.0
30	1		
	3		9.2 ± 3.3
	10	30 ± 7	10.7 ± 2.4
31	1		
	3		17.5 ± 7.6
	10	42 ± 8	20.7 ± 2.9
32	1		
	3		
	10	34 ± 8	16 ± 2.6
39	1		
	3		
	10	33 ± 5	12.2 ± 2.7
42	1		
	3		
	10	14 ± 7	4.8 ± 2.7
46	1		4.1 ± 1.6
	3		17 ± 4.4
	10	50 ± 8	11.1 ± 3.7
50	1		
	3		
	10	-11 ± 6	3.4 ± 2.6
51	1		
	3		
	10	49 ± 9	10.1 ± 3.6
52	1		
	3		
	10	24 ± 6	15.9 ± 2.3
54	1		
	3		
	10	23 ± 6	11.1 ± 2.9
56	1		
	3		
	10	20 ± 4	11.7 ± 2.3
58	1		
	3		
	10	34 ± 8	12.2 ± 2.5

* dose is in mg/kg; NREM and LUSB are in minutes.

EXAMPLE 3: Irwin Screen Side Effects

The Irwin screen can provide useful information on potential side effects of compounds on general physiological and behavioural functions. The screen is conducted by administering the test compounds orally in 0.25% aqueous methylcellulose using male Wistar rats, a frequently used species in such studies and for which background data are readily available.

The Irwin screen tests for numerous parameters in animals that have been administered the test compound. For example, the screen can include: in-cage effects, e.g., dispersion, respiratory rate, locomotor activity, restlessness, fighting, alertness, apathy, and exophthalmus; in-arena effects, e.g., transfer arousal, spatial locomotion, ptosis, startle, tail elevation, piloerection, touch escape, positional passivity, catalepsy, tightening reflex, visual placing, grip strength, pinna, corneal, pain response, and wire manoeuvre; parameters observed in handling, e.g., cyanosis, cutaneous blood flow, hypothermia, body tone, pupil size, light-pupil response, lacrimation, grooming, red staining, salivation, and provoked biting; general scores e.g., fearfulness, irritability, abnormal gait, abnormal body carriage, tremors, twitches, convulsions, bizarre behaviour, writhing, vocalisation, diarrhoea, number of defaecations, number of urinations, moribund, lethality, and abnormalities detected. Further details can be found in Irwin, S; *Comprehensive observational assessment: I a. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioural and physiological state of the mouse. Psychopharmacologia (Berl.)* 13: 222-257, 1968, the entire teachings of which are incorporated herein by reference.

Irwin screening of the disclosed sleep-inducing agents are performed by Covance (Princeton, NJ) according to Irwin, above; Covance Standard Operating Procedure (current revision of SOP PHARM 8.10); relevant regulatory authority guidelines ICH (International Committee for Harmonization) Guideline (Topic S7A; CPMP/ICH/539/00) on Safety Pharmacology Studies for human pharmaceuticals (November 2000); and all procedures carried out on live animals are subject to the provisions of United Kingdom Law, in particular the Animals (Scientific Procedures) Act, 1986, which obliges all UK laboratories to maintain a local ethical review process to ensure that all animal use in the establishment is carefully considered and justified; that proper account is taken of all possibilities for reduction, refinement or replacement and that high standards of accommodation and care are achieved.

All chemicals used are purchased from Colorcon, Ltd, Dartford Kent, UK unless otherwise noted and are of ACS reagent grade purity or higher. All test compound formulations are

prepared on the day of dosing by Covance Harrogate Dispensary. The test compounds are formulated in 0.25% aqueous methylcellulose at the highest concentration required. Lower doses are obtained by serial dilution of the highest concentration using 0.25% aqueous methylcellulose. Dose levels are expressed in terms of the amount of test compound administered without regard to purity or active content. All formulations are stored at room temperature (nominally 10 to 30 °C) in sealed containers and protected from light.

An adequate number of male Wistar (CrI:WI(Glx/BRL/Han) BR:WH) rats are obtained from Charles River Ltd. (Margate, Kent, United Kingdom). The rats are approximately 5 weeks of age and weigh between 150 and 170 g on arrival. The animals are housed in groups of no more than six in polypropylene cages (33 x 15 x 13 cm) or (45 x 28 x 20 cm) with solid floors and Grade 10 woodflakes (Datesand Ltd., Cheshire, United Kingdom) as bedding. The cages are cleaned and dried before use. Aspen chew blocks are placed within the cages as a form of environmental enrichment. Routinely, holding rooms are maintained within acceptable limits for temperature and relative humidity (nominally 19 to 25 °C and 40% to 70%, respectively). These rooms are illuminated by fluorescent light for 12 hours out of each 24 hour cycle and designed to receive at least 15 fresh air changes per hour. Diet (RM1.(B).SQC. (Special Diets Services Ltd. Witham, United Kingdom) and water from the mains tap supply are provided *ad libitum* (except during handling). These are routinely analysed for specific constituents and are not found to contain any biological or chemical entity which might interfere with the test system. On arrival, all animals are examined for ill-health. Animals are acclimatised for a period of at least 5 days. During this time, animals are identified by their cage labels. A veterinary examination is performed before the start of any experimental procedures to ensure their suitability for the study. Prior to the start of the study, animals are allocated randomly to treatment groups and individually tail-marked as they come to hand. At the end of the study, the animals are euthanized.

Each animal receives a single oral administration of vehicle or test article, using a constant dose of 1 mg/kg. Individual doses are based on individual body weights, obtained on the day of dosing.

The Irwin screen parameters above are systematically assessed in accordance with the relevant controls. In general, drug-induced changes, absent in normal animals, are scored using increasing integers with '0' being normal (+/-, present/absent may also be used). Parameters present in normal animals are scored using an integer that allows for increases and decreases to be recorded. Detailed observations are performed at 30, 60, 90, 180 and 300

minutes post-dose. The animals are kept for a 7-day post-dose period during which time they are observed daily for gross signs of toxicity and mortality.

EXAMPLE 4: hERG Side Effects of Disclosed Agents

5

The cardiac potassium channel, hERG, is responsible for the rapid delayed rectifier current (IKr) in human ventricles. This channel has been selected for evaluation because inhibition of IKr is the most common cause of undesirable cardiac action potential prolongation by non-cardiac drugs. Increased action potential duration causes prolongation of the QT interval that
10 has been associated with a dangerous ventricular arrhythmia, *torsade de pointes* (Brown, AM; Rampe, D. (2000). Drug-induced long QT syndrome: is hERG the root of all evil?; and Pharmaceutical News 7, 15-20; Rampe, D; Roy, ML; Dennis, A; Brown, AM. (1997), the entire teachings of which are incorporated herein by reference). hERG channels were expressed in a human embryonic kidney (HEK293) cell line that lacks endogenous IKr.
15 Expression in a mammalian cell line is preferable to transient expression in *Xenopus* oocytes because the latter shows a consistent 10-100 fold lower sensitivity to hERG channel blockers. See also, for example: A mechanism for the pro-arrhythmic effects of cisapride (Propulsid): high affinity blockade of the human cardiac potassium channel hERG. FEBS Lett. 417, 28-32; Weirich, J; Antoni, H. (1998); Rate-dependence of anti-arrhythmic and pro-arrhythmic
20 properties of class I and class III anti-arrhythmic drugs. Basic Res Cardiol 93 Suppl 1, 125-132; and Yap, YG; Camm, AJ. (1999); and Arrhythmogenic mechanisms of non-sedating antihistamines. Clin. Exp. Allergy 29 Suppl 3, 174-181. The entire teachings of the preceding articles are incorporated herein by reference.

The *in vitro* effects of the disclosed sleep-inducing agents on the hERG (human ether-à-go-go-related gene) channel current (IKr, the rapidly activating, delayed rectifier cardiac potassium current) were determined by ChanTest (Cleveland, OH) according to Standard Operating
25 Procedures of ChanTest.

All chemicals used were purchased from Sigma (St. Louis, MO) unless otherwise noted and were of ACS reagent grade purity or higher. Stock solutions of test articles and terfenadine
30 (positive control) were prepared using dimethyl sulfoxide (DMSO) and stored frozen. Test article and positive control concentrations were prepared by diluting stock solutions into a HEPES (N-[2-hydroxyethyl]piperazine-N'-[2-ethanesulfonic acid])-buffered physiological

saline (HB-PS) solution (composition in mM): NaCl, 137; KCl, 4.0; CaCl₂, 1.8; Mg Cl₂, 1; HEPES, 10; Glucose, 10; pH adjusted to 7.4 with NaOH (prepared weekly and refrigerated until use). Since previous results have shown that 0.3% DMSO does not affect channel current, all test and control solutions will contain 0.1% DMSO. If the final DMSO concentration must be greater than 0.3%, to reach a specified test article concentration, a separate vehicle control test with an $n > 2$ was performed at the highest final DMSO concentration. Test and control solutions were prepared from stock solutions on a daily basis.

Cells used were human embryonic epithelial kidney cells (HEK293; source strain, American Type Culture Collection, Manassas, VA; sub-strain, ChanTest, Cleveland, OH), transformed with adenovirus 5 DNA and transfected with hERG cDNA. Stable transfectants were selected by coexpression with the G418-resistance gene incorporated into the expression plasmid. Selection pressure was maintained by including G418 in the culture medium. Cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium / Nutrient Mixture F-12 (D-MEM/F-12) supplemented with 10% fetal bovine serum, 100 U/mL penicillin G sodium, 100 µg/mL streptomycin sulfate and 500 µg/mL G418.

Data acquisition and analyses were performed using the suite of pCLAMP programs (Axon Instruments, CA). Steady state was a limiting constant rate of change with time (linear time dependence) before and after test article application. The decrease in current amplitude upon reaching steady state was used to calculate the percent block relative to control.

All experiments were performed at room temperature (18 °C – 24 °C). Each cell acted as its own control. One concentration (10 µM) of each test article was applied to cells expressing hERG ($n \geq 3$, where n = the number cells). Duration of exposure to each concentration was limited to the time necessary to reach steady-state block, but no longer than 10 minutes. One concentration of the positive control article (60 nM terfenadine) was applied to two cells ($n \geq 2$). Cells were transferred to the recording chamber and superfused with HB-PS solution. Pipette solution for whole cell recordings were (composition in mM): potassium aspartate, 130; Mg Cl₂, 5; EGTA (ethylene glycol tetraacetate), 5; ATP(adenosine triphosphate), 4; HEPES, 10; pH adjusted to 7.2 with KOH. Pipette solution was prepared in batches, aliquoted, stored frozen, and a fresh aliquot thawed each day. Patch pipettes were made from glass capillary tubing using a P-97 micropipette puller (Sutter Instruments, CA). A commercial patch clamp amplifier was used for whole cell recordings. Before digitization, current records were low-pass filtered at one-fifth of the sampling frequency.

Onset and steady state block of hERG current due to test article were measured using a pulse pattern with fixed amplitudes (depolarization: +20 mV for 2 s; repolarization: -50 mV for 2 s) repeated at 10 s intervals, from a holding potential of -80 mV. Peak tail current was measured during the 2 s step to -50 mV. A steady state was maintained for at least 30 seconds before applying test article or positive control. Peak tail currents were measured until a new steady state was achieved.

Table 7 shows the % blocking of the hERG channel at the indicated concentrations for various disclosed sleep inducing agents. Typically, values of about 10% or less are regarded as desirable, values from about 12% to about 30% can be acceptable if the compound has strong sleep-inducing performance and no other significant side effects; and values greater than about 30% are regarded as undesirable.

Table 7: hERG Blocking

Compound	hERG at 10 micromolar	Compound	hERG at 10 micromolar
1	6.2%	30	4.50%
2	19%	31	3.80%
3	3.8%	32	1.60%
4	8%	35	0.10%
5	36%	39	61.40%
6	27%	40	5.6%
7	42.8%	42	5.80%
8	49%	44	65.90%
9	59%	46	20.40%
10	14%	50	45.00%
12	7.20%	51	32%
14	0.30%	52	19.80%
17	30.10%	54	6.10%
19	9.90%	56	0.30%
20	5.30%	58	0.20%
21	0%	72	10.90%
23	8.90%	86	86.90%

EXAMPLE 5: Specificity for H1 Histamine Receptors

Binding assays were performed using the disclosed sleep-inducing agents and derivatives selected from those listed in Table 1 in competitive binding assays with known standards for the H1 histamine receptor, and the M1, M2, and M3 muscarinic receptors, alpha 1 and alpha 2 receptors, and D1 and D2 receptors.

The histamine H1 assays are described in Chang, et al., Heterogeneity of Histamine H₁-Receptors: Species Variation in [³H]Mepyramine Binding of Brain Membranes. *Journal of Neurochemistry*. 32: 1653-1663 (1979); Martinez-Mir, M.I., Pollard, H., Moreau, J., et al. Three Histamine Receptors (H₁, H₂, and H₃) Visualized in the Brain of Human and Non-Human Primates. *Brain Res.* 526: 322-327 (1990); Haakama, E.E.J., Leurs, R. and Timmerman, H. Histamine Receptors: Subclasses and Specific Ligands. *Pharmac. Ther.* 47: 73-104 (1990). The muscarinic assays are described in Buckley, N.J., Bonner, T.I., Buckley, C.M., and Brann, M.R. Antagonist Binding Properties of Five Cloned Muscarinic Receptors Expressed in CHO-K1 Cells. *Mol. Pharmacol.* 35: 469-476 (1989). The assays were performed according to the preceding articles, with the following modifications. Chemical reagents in the following were obtained from Sigma, St. Louis, MO.

For the histamine H1 assays, the receptors were obtained from bovine cerebellar membrane tissue, with a B_{max} (receptor number) of 6.2 femtomol/mg tissue (wet weight) and a KD (binding affinity) of 1.3 nM. A radioactive ligand ([³H]pyrilamine (15-25 Ci/mmol), K_i 1.9 nM, final concentration 2.0 nM) was employed, and 10 μM triprolidine (K_i 3.3 nM) was employed as a non-specific determinant, reference compound, and positive control. The receptor and the radioactive ligand were combined with the test compound at a range of test compound concentrations from about 10⁻¹⁰ to about 10⁻⁶ M, and the mixture was incubated out in 50 mM Na-KPO₄ (pH 7.5) at 25 °C for 60 minutes. The reaction was terminated by rapid vacuum filtration onto glass fiber filters. Radioactivity from the displaced radioactive ligand trapped onto the filters was determined and compared to control values in order to measure any interactions of the test compound with the histamine H1 binding site.

For the muscarinic assays, the receptors were obtained from human recombinant receptors expressed in CHO cells (PerkinElmer, Inc., Wellesley, MA). The radioactive ligand employed was [³H]-scopolamine, N-methyl chloride (80-100 Ci/mmol). (-)-Methylscopolamine bromide, 1.0 μM, was employed as the non-specific determinant, reference compound, and positive

147

control. After incubation, reactions were terminated by rapid vacuum filtration onto glass fiber filters. Radioactivity from the displaced radioactive ligand trapped onto the filters was determined and compared to control values in order to measure any interactions of the test compound with the respective receptor.

- 5 For the M1 receptor assay, the B_{max} (receptor number) was 4.2 picomol/mg protein, and the K_D (binding affinity) of the receptor was 0.05 nM. The radioactive ligand was employed at a final concentration 0.5 nM, while the (-)-methyloscopamine bromide had a K_i of 0.09 nM. The receptor and the radioactive ligand were combined with the test compound at a range of test compound concentrations from about 10^{-12} to about 10^{-5} M, incubated in Dulbecco's
10 Phosphate Buffered Saline (PBS) for 60 minutes at 25 °C, and worked up as described above.

- For the M2 receptor assay, the B_{max} (receptor number) was 2.1 picomol/mg protein, and the K_D (binding affinity) of the receptor was 0.29 nM. The radioactive ligand was employed at a final concentration 0.5 nM, while the (-)-methyloscopamine bromide had a K_i of 0.3 nM. The receptor and the radioactive ligand were combined with the test compound at a range of test
15 compound concentrations from about 10^{-12} to about 10^{-5} M, incubated in Dulbecco's Phosphate Buffered Saline (PBS) for 60 minutes at 25 °C, and worked up as described above.

- For the M3 receptor assay, the B_{max} (receptor number) was 4.0 picomol/mg protein, and the K_D (binding affinity) of the receptor was 0.14 nM. The radioactive ligand was employed at a final concentration 0.2 nM, while the (-)-methyloscopamine bromide had a K_i of 0.3 nM. The
20 receptor and the radioactive ligand were combined with the test compound at a range of test compound concentrations from about 10^{-12} to about 10^{-5} M, incubated in 50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) containing 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA for 60 minutes at 25 °C, and worked up as described above.

- Adenosine, purinergic A_1 binding assay was performed according to published
25 procedures. See, e.g., Bruns, *et al.*, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 335(1): 59-63 (1987), with minor modifications; and Ferlany, *et al. Drug Dev. Res.* 9: 85-93 (1986).

Adenosine, purinergic A_2 binding assay was performed according to published procedures. See, e.g., Jarvis, *et al.*, *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 251(3): 888-93 (1989) with modifications; and Bruns, *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 29(4): 331-46 (1986) with modifications

- 30 Dopamine, D_1 (human recombinant) binding assay was performed according to published procedures. See, e.g., Jarvie, *et al. J. Recept Res.*, 13(1-4): 573-90 (1993); and Billard, *et al. Life Sciences*, 35(18): 1885-93 (1984), with modifications

Dopamine, D₁ (human recombinant) binding assay was performed according to published procedures. See, e.g., Jarvie, *et al. J. Recept Res.*, 13(1-4): 573-90 (1993); and Gundlach, *et al. Life Sciences*, 35(19): 1981-8 (1984) with modifications

5 Binding to H₁ can be an indication of the desired sleep-inducing activity of the compound. Binding to muscarinic receptors shows non-specific binding, and can indicate anti-cholinergic activity which can result in undesired side effects, e.g., the side effects of many known antihistamines, e.g., blurred vision, dry mouth, constipation, urinary problems, dizziness, anxiety, and the like. A decrease in the binding of the compounds to the M₁-M₃ receptors, relative the binding of the compound to the H₁ receptor, is an indication of the
10 greater specificity of the compound for the histamine receptor over the muscarinic receptor. Moreover, a drug with increased specificity for the histamine receptor would possess less anti-cholinergic side effects.

Table 8 shows the inhibition constant K_i in nM for H₁ and the muscarinic receptors. It can be seen that the disclosed compounds are highly specific for H₁ over the muscarinic
15 receptors. Thus, the disclosed compounds can be expected to exhibit good sleep-inducing performance with limited side effects associated with muscarinic receptor inhibition.

149

Table 8: Specificity for H1 Histamine Receptors

CMPD #	H1 (bovine)	M1	M2	M3	Alpha1	Alpha2	D1	D2
1	40.3 ¹	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000 rat and human	>10,000 rat and human
2	51.4	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
3	7.33	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	4920	1180
4		>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000 ³
5	23.9	>10,000	>10,000	>10,000	3020	>10,000	4520	1810
6	13.8	>10,000	>10,000	>10,000	2730	>10,000	7170	98.1
7	217	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	1730	222
8	11.7	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	3350	434
9	36	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	1120	53.3
10	39.8	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	3180	1870
12	137	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	5220	1240
14	283	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	942	>10,000
17	12	>10,000	>10,000	>10,000	1890		3450	883
19	39.5	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	6800	3180
20	76.8	>10,000	>10,000	>10,000	1980	>10,000	1930	1580
21	57.2	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
23	135	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
30	90.6	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	5080	>10,000
31	239;337;244	>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	873	2200
32	3770	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
35		>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
39	98.7	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
40	22.8 ²	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000 rat and human	>10,000 rat 1870 in human
42	1120	>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
44	41.4	>10,000		>10,000	>10,000	>10,000		
46	18.8	>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
48	27.1	>10,000		>10,000	>10,000			
50	31.8	>10,000	>10,000	>10,000	595	1,950	1140	360
51	27.8	>10,000	>10,000	>10,000	148	986	1040	170
52	55.4	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000		>10,000
54	40.4	>10,000	>10,000		1210	5820	4970	1080
56	117	>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
58		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	2000	4030
72		>10,000		>10,000	>10,000		514	470

¹ 11.5 in rat, 23.7 in human; ² 58.8 in rat, 31.7 in human; ³ 2730 in rat

130

EXAMPLE 6: Evaluation of Loxapine Analogs

5 The following pharmacokinetic parameters are computed from the individual plasma concentrations of the modified antihistamine compound using a noncompartmental approach and appropriate validated pharmacokinetic software (*e.g.*, WinNonlin Professional). Concentration values reported as BLQ are set to zero. If concentration data are available, interim calculations are done (non-QC.d data) between periods if possible. Dose escalation does not depend on pharmacokinetic calculations.

10 Descriptive statistics, including mean, standard deviation, coefficient of variation, geometric mean, median, minimum and maximum are computed for each pharmacokinetic parameter by dose group. Descriptive statistics for natural-log transformed AUC(0-t), AUC(0-inf), and Cmax are provided for each dose level. In addition, mean and median concentration versus time graphs are provided.

15 Dose proportionality following study medication is explored by analyzing natural log-transformed pharmacokinetic variables AUC(0-t), AUC(0-inf), and Cmax with a linear model including the natural log-transformed dose as covariates. Dose proportionality is concluded if the 95% confidence interval for the slope of the covariate includes the value of 1. Dose linearity for AUC(0-t), AUC(0-inf), and Cmax is also explored by a linear model. *See, e.g.*,
20 Gibaldi and Perrier, *Pharmacokinetics*, Second Ed., Marcel Dekker: New York, New York (1982). Nominal sample collection times were used in calculations, except where actual sampling times fell outside the protocol-specified acceptable time ranges. The following parameters were estimated:

- | | | |
|----|--|--|
| | C_{max} | Maximum plasma concentration. |
| 25 | T_{max} | Time to maximum concentration. |
| | C_{max} and T_{max} | were reported directly from the concentration-time data. |
| | AUC_{0-t} | Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last time point with measurable concentrations, estimated by linear trapezoidal rule. |
| 30 | AUC_{0-∞} | Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity, calculated using the formula:
$AUC_{0-∞} = AUC_{0-t} + C_t / \lambda_z$
Where C _t is the last measurable concentration in plasma and λ _z is the terminal phase elimination rate constant estimated using log-linear |

151

- 5
- regression during the terminal elimination phase. The number of points used in λ_z calculation was determined by visual inspection of the data describing the terminal phase. At least the last three time points with measurable values were used in λ_z calculation. The number of points used in λ_z calculation is based on the best correlation (r_2 adjusted) obtained for the time points describing the terminal elimination phase. A r_2 adjusted value for the regression line is considered to accurately define the terminal elimination phase if the value is >0.7 .
- 10
- $T_{1/2}$

CL

V_z

Elimination half-life, determined by $\ln(2) \lambda_z$.
Systemic clearance; for intravenous bolus or infusion, calculated using the formula: $CL = \text{Dose} / AUC_{0-\infty}$ Report CL/F , where F = Absolute bioavailability, for all other routes of administration.
Volume of distribution for all routes of administration, calculated using the formula: $V_z = CL / \lambda_z$ CL/F is used to calculate V_z/F for extravascular routes of administration.
- 15

Pharmacokinetic analysis is performed using WinNonlin Professional Edition (Pharsight Corporation, Version 3.3 or 4.1). Descriptive statistics such as mean and standard deviation are calculated in Microsoft Excel (Version 8.0e).

- 20
- Metabolism of test articles in monkey and human cryopreserved hepatocytes was assayed as follows:

MATERIALS

Materials	Manufacturer, lot number and exp. Date
Hepatocytes from Cellzdirect	Monkey
	Human
Williams E medium	Sigma W1878, exp 2004-11
Foetal calf serum	Fisher BW 14-501F, lot 01104637, exp 17 Feb 10
0.45 Trypan Blue	Biowhittaker 17-942E, lot 01104637, exp Jan 14
Test Material Stock Solution	CB-1/III/6
DMSO	Fisher BP231-100, lot 041215, exp 12 Jul 09
10 mM ethoxycoumarin in methanol	PSLB 22-A-15, exp 9-25-04
ACN	Fisher A998-4, lot 041181, exp 6/07
Formic Acid	Fisher 032879, exp 03-14-06

Pre-Incubation Preparation:

Sample is diluted with DMSO, to prepare 100 μM and 10 μM stocks. 0.1% formic acid in acetonitrile is prepared by the addition of 1 mL formic acid per 1L acetonitrile (store RT for 3 months). 10 minute, 60 and 120 minute 96 well quenching plates are prepared with 150 μL acetonitrile + 0.1% formic acid in each well. Store on ice or refrigerated.

Next, hepatocytes are thawed and 100 μL of cell suspension is placed into a microfuge tube with 100 μL 0.4% Trypan Blue solution and gently mix by inversion. A small amount of the stained cell suspension (approximately 15 μL) is placed into a clean hemacytometer with a coverslip. The hemacytometer is placed onto the stage of the microscope and the focus and power are adjusted until a single counting square fills the field. The number of cells in the four outside corner subdivided squares of the hemacytometer are counted. Viable cells are opalescent, round, and pale with a darker outline. Non-viable cells are dark, opaque blue.

The % viability is calculated as the number of viable cells divided by the total of cells X 100.

The viable cell density and total number of viable cells are calculated:

Viable cell Density (D) = Mean 3 of viable cells counted (C) $\times 10^4 \times 2$; Total number of viable cells (E) = D $\times 26$ (resuspension volume). The additional media required to achieve a concentration of 1×10^6 cells/mL is calculated:

Volume of additional medium = $\frac{\text{total viable cells (E)} - 26 \text{ mL}}{1 \times 10^6}$

Cells are diluted accordingly and stored at room temperature.

Incubations

198 μL of hepatocytes are transferred to relevant wells on dosing plate. The remaining hepatocyte suspension is combined and placed in a suitable container of near boiling water and left for 5 minutes to inactivate the cells (for inactive controls and standard curve preparation).

198 μL of inactive hepatocytes are transferred to control wells and 198 μL of blank media are transferred to buffer control wells. Plates are preincubated for at least 15 min. Reactions are started 2 μL of appropriate test compound dilution from dosing plate. Plates are incubated in an incubator set at 37 $^{\circ}\text{C}$ for approximately 10 minutes, then 50 μL of incubate is removed to 10 a minute quenching plate containing 150 μL acetonitrile + 0.1% formic acid and stored refrigerated or on ice. Following 60 minutes, 50 μL of incubate is removed to 60 minute quenching plate containing 150 μL acetonitrile + 0.1% formic acid and stored

refrigerated or on ice. Following 120 minutes, 50 μ L of incubate is removed to 120 minute quenching plate containing 150 μ L acetonitrile + 0.1% formic acid and stored refrigerated or on ice. The remaining 50 μ L is frozen in incubation plates. Tubes are then centrifuged at -4°C at $\sim 1400 \times g$ for ~ 10 minutes. 100 μ L of supernatant is diluted with 100 μ L water in analysis plates, plates are stored frozen at -20°C prior to analysis.

Preparation of Standard Curves

0.1 μM standard is prepared by the addition of 2 μ L of 10 μM dosing solutions to 198 μ L of inactive hepatocytes in standard prep plate. 150 μ L acetonitrile + 0.1% formic acid is added to the standard quenching plate. 150 μ L of 0.1 μM standard is transferred into one column of a standard plate. 75 μ L inactive hepatocytes is added to remaining wells. 75 μ L from 0.1 μM standard is transferred into adjacent well in column in the plate, and mixed well by titration. Serial dilution is continued. 75 μ L is removed from final standard (all wells contain 75 μ L). Plates are incubated at approximately 37°C for 10 minutes. 50 μ L is transferred into standard quench plate containing 150 μ L acetonitrile + 0.1% formic acid. Plates are centrifuged along with samples and dilute supernatant 1:1 with water as above. Samples are stored frozen at $\sim 20^{\circ}\text{C}$.

For compound 5, the hepatocytes remaining 120 minutes after treatment at 1 μM , was 75.105 for primate and 90.405 for human.

EXAMPLE 7: Clinical Evaluation of Loxapine Analogs

The goal of a human clinical trial is to collect data on the effects of loxapine derivatives. Such data includes, for example, clinical signs and symptoms from physical exam, adverse events, laboratory safety (e.g., hematology, serum clinical chemistry, urinalysis), vital signs (e.g., blood pressure, heart rate, temperature, respiratory rate), and electrocardiogram (ECG) data.

The clinical trials are conducted as follows:

I. Subject Selection

A minimum of 18 subjects are used (2 enrollment groups of 9 subjects each). Subject candidates fulfilling the following inclusion criteria are eligible for participation in the study:

- Healthy adult male subjects, 18-45 years of age.
- Weighing at least 60 kg and within 15% of their ideal weights (see Table of Desirable Weights of Adults, Metropolitan Life Insurance Company, 1983).

- Medically healthy subjects with clinically insignificant screening results (e.g., laboratory profiles, medical histories, ECGS, physical exam).

Subject candidates fulfilling one of the following exclusion criteria are ineligible for participation in the study:

- 5 • History or presence of significant cardiovascular, pulmonary, hepatic, renal, hematologic, gastrointestinal, endocrine, immunologic, dermatologic, neurologic, or psychiatric disease.
- History or presence of sleep disorders.
- History of chronic or seasonal allergies requiring treatment with H1 receptor antagonists (i.e., terfenadine, astemizole) within the 90 days prior to the study.
- 10 • History or presence of alcoholism or drug abuse within the past 2 years.
- Tobacco or nicotine use within the 90 days prior to the study.
- Known hypersensitivity or idiosyncratic reaction to the study drug, possible excipients of the study formulation (Captisol®, sodium saccharin, F.C.C.; glycerin, U.S.P.; orange flavor; methylcellulose 400 centipoise, U.S.P.; opurified water), or related compounds.
- 15 • Donation (standard donation amount or more) of blood or blood products within 90 days prior to the study.
- Participation in another clinical trial within 90 days prior to the first dose.
- 20 • History or presence of any disease, medical condition, or surgery, which may have an effect on drug absorption, metabolism, distribution, or excretion.
- Weight loss or gain ($\pm 10\%$) within 30 days prior to the study.
- Regular consumption of (e.g., more days than not) excessive quantities of caffeine-containing beverages (e.g., more than 5 cups of coffee or equivalent per day) within 30 days prior to the study.
- 25 • Any condition that, in the opinion of the Investigator or Sponsor makes the subject unsuitable for the study.
- Use of any prohibited prior or concomitant medications.

Each subject who completes the study screening assessments, meets all eligibility criteria, and is accepted for the study is assigned a unique identification number and receives designated doses of the modified antihistamine and placebo according to a randomization scheme. The randomization scheme is available only to the clinic pharmacy staff preparing the drug (who are not involved in the administration of the drug) and is not made available to the

135

subjects, analysts, or members of the staff responsible for the monitoring and evaluation of the adverse experiences.

Subjects may be withdrawn from the study by the Principal Investigator for the following reasons:

- 5 • Secondary occurrence of a major exclusion criteria.
- To protect their health.
- Adverse events.
- Difficulties in blood collection.
- To protect the integrity of the study.
- 10 • Protocol violation.
- Failure to comply with study directions.

The clinical report includes reasons for subject withdrawals as well as details relevant to withdrawal. Subjects withdrawn from the trial prior to study completion undergo all procedures scheduled for study completion. Subjects withdrawn due to any adverse event
15 (whether serious or non-serious) or clinically significant abnormal laboratory test values are evaluated by the Investigator, or a monitoring physician, and are treated and/or followed up until the symptoms or values return to normal or acceptable levels, as judged by the Investigator.

II. Study Restrictions

20 • Subjects do not take prescription or over-the-counter medication (including herbal products) during the 7 days preceding the study until the final sample of the final pharmacokinetic sampling period has been collected. Additionally, consumption of foods and beverages containing the following substances is prohibited as indicated:

- 25 • Methylxanthine: 72 hours before each dosing and throughout the period of sample collection, *i.e.*, caffeine beverages and equivalents (*e.g.*, chocolate bars) are prohibited.
- Alcohol: 72 hours before each dosing and throughout the period of sample collection.

All medications taken during the 30 days prior to study start are recorded. Any
30 medications taken for chronic or seasonal allergies in the 90 days prior to the study is recorded.

Pre-Study Subject Screening: The Informed Consent Form is administered at screening. Within 14 days prior to dosing, medical history and demographic data, including name, sex, age, race, body weight (kg), height (cm), alcohol use, and tobacco use are recorded.

156

Each subject receives a physical examination including complete vital signs, 12-lead ECG, and laboratory tests as specified. The laboratory tests include the following:

- a) Hematology including hemoglobin, MCV, red blood cell count, hematocrit, MCHC, white blood cell count with differential platelet count and MCH;
- 5 b) Serum Chemistry including bun, albumin, ALT (SGOT), creatinine, alkaline phosphatase, glucose, total bilirubin, creatine phosphokinase (CPK), sodium, uric acid, AST (SGOT) and triglycerides;
- c) Urinalysis including appearance and color, glucose, nitrite, pH, ketones, urobilinogen, specific gravity, bilirubin, leukocytes, protein and blood;
- 10 d) Additional Tests including HIV, urine drug screen, HbsAg, cannabinoids, HCV, benzodiazepines, HCV, amphetamines, hepatitis A (IgM), opiates, alcohol, cocaine, and continine.

Subject Management: Subjects are housed from at least 36 hours before dosing until completion of the 24-hour postdose events. They will return for a follow-up visit one week
15 following the final dose or upon early withdrawal.

Subjects remain semi-recumbent in bed for the first 4 hours following drug administration. However, should adverse events occur at any time, subjects are placed in an appropriate position or are permitted to lie down on their right side. Subjects do not engage in strenuous activity at any time during the confinement period.

20 Standard meals are provided on Day 1 and Day 2. On Day 1, subjects are required to fast for a minimum of 10 hours overnight before dosing and for at least 4 hours thereafter. However, if the option for a previous dose in the fed state is used in Period 3 of Group 2, a standard high-fat meal is given 30 minutes prior to dose. In this case, the high-fat breakfast (i.e., approximately 50% of calories from fat) consists of two eggs fried in butter, two strips of
25 bacon, two slices of buttered toast, four ounces of hash brown potatoes, and eight ounces of whole milk. Foods and beverages containing caffeine or equivalent (e.g., chocolate bars) are prohibited during confinement.

Water is not permitted from 2 hours before until 2 hours after dosing. Water is allowed at all other times. Standard meals are provided at approximately 4 and 9 hours after dosing,
30 and at appropriate times thereafter.

III. Drug Administration

Subjects receive the dose for each period as assigned according to the randomization schedule for dosing sequence for each dose (enrollment) group. Subjects receive the assigned dose in a glass dosing cup, and within each dose group, all doses, active and placebo, are

157

administered at the same volume to maintain the double-blind. Subjects are instructed to swallow the dose.

A total of 240 mL of water is given with dosing. A designated portion of the water (assigned by pharmacist based on dosing volume) is added to the emptied dosing cup, swirled to rinse, and swallowed by the subject. This process is repeated twice and then the remainder of the water is consumed by the subject.

The starting dose for the first human dose level is based on the toxicity and safety profiles in the preclinical studies. The equivalent body surface area conversion from human to rat is 1/6 (Toxicological Handbook, Michael J. Dereleko, CRC press, Boca Raton, FL). Based on NOAEL of 30 mg/kg/day for rat and body surface equivalent criteria, the equivalent dose in an individual of 60 kg is 300 mg/day ($1/6 \times 30 \text{ mg/kg/day}$ [rat NOAEL] $\times 60 \text{ kg}$). Based on NOAEL dose in rat (30 mg/kg/day), the dose of 3 mg is approximately 1/10 of the NOAEL dose in rats. The highest dose proposed of 160 mg is also below the NOAEL in rats.

If a dose limiting toxicity (Grade 3 or 4 according to the grade scale modified from the WHO Common Toxicity Criteria - Appendix I) deemed to be related to the study medication is observed in any 2 of the 6 subjects at any dose level, dose escalations are stopped, and the prior dose is considered the maximum tolerated dose (MTD).

If one subject at any dose level experiences a dose limiting toxicity, the Principal Investigator (in consultation with the Sponsor) decides, using good clinical judgment, whether to proceed to the next dose level as planned, or to adjust the next dose level downward from the dose planned. This consultation is done for all groups following the previous dose group to decide whether to proceed with planned doses or to adjust doses downward. Additionally, the planned doses may be substituted with intermediate doses if emerging safety or tolerability issues become apparent (*i.e.*, there does not have to be a Grade 3 or 4 event) from the preceding dose that suggests the need to escalate more slowly.

Dose increments is only permitted if, in the opinion of the Principal Investigator, adequate safety and tolerability have been demonstrated at the previous lower dose. In all cases, the Principal Investigator uses good clinical judgment to decide whether to adjust the dose or to stop the study based on an assessment of all factors relevant to the safety of the subjects.

The Principal Investigator reviews check-in data (*e.g.*, physical examination results, vital signs, questionnaire, and clinical laboratory results (*e.g.*, serum chemistry, hematology, urinalysis, and urine drug screen)) for clinically significant changes since screening or the

158

previous period. The Principal Investigator determines if the subject will be dosed or withdrawn for the study based on this review.

IV. Clinical Observation

A hematology panel, a serum chemistry panel and a urinalysis is performed at screening, at each check-in, 24 hours following each dose, and one week following the final dose, or upon early withdrawal. Blood samples (approximately 7 mL) are collected from an indwelling intravenous catheter into evacuated glass tubes containing sodium heparin predose and at 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, and 24 hours postdose. Urine samples are collected predose and during the 0-8 hour interval each period. Samples collected during the interval are not pooled. Each void is considered a sample. The voiding times are at will, not scheduled (with the exception of the predose void and the void at the end of the 8 hour interval).

Vital signs are measured during the screenings. When the time of vital signs coincides with an ECG only, the vital signs are taken 10 minutes prior to the ECG. When the time of vital signs coincides with a blood draw or a blood draw and ECG, the vital signs are taken 10 minutes prior to the blood draw. Respirations and temperature is monitored at check-in, 24 hours following each dose, and one week following the final dose, or upon early withdrawal. Single measurements of blood pressure and heart rate are taken after a minimum of 5 minutes in a semi-recumbent position. Measurements taken during study confinement are monitored with an AVS machine at check-in; 0 (predose); 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18, and 24 hours postdose; and one week following the final dose, or upon early withdrawal. For any heart rate measurement greater than 100 beats per minute, the heart rate will be rechecked two minutes later. On Day 1, at approximately 24 hours prior to dosing, 3 measurements of blood pressure and heart rate, taken 2 minutes apart, are taken as described as described above.

A standard 12-lead ECG is performed for each subject at screening, on Day 1 at times coinciding with Day 1 times of 1 hours prior to dose and 1, 1.5, 2, 3, 4, and 6 hours postdose; on Day 1 at 1 hour predose and 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, and 24 hours postdose; and one week following the final dose or upon early withdrawal. Additional ECGs may be performed at other times if deemed necessary. All standard 12-lead ECGs are recorded for 10 seconds. Timing and registration technique for ECGs is standardized for all subjects. Subjects should be lying down for at least 1 minute prior to each 12-lead ECG evaluation. The Principal Investigator evaluates PR, QRS, QT, and QTc intervals. When the time of ECGs coincides with a blood draw, the ECG will be taken following the draw.

159

A physician examines each subject at screening, each check-in, 24 hours following each dose, and one week following the final dose, or upon early withdrawal. Additional examinations are performed at other times if deemed necessary.

5 Immediately before vital signs measurements 1 hour predose and at 1, 2, 6, and 24 hours postdose (the vital signs are taken 10 minutes prior to the blood draw designated at these times), subjects are presented a visual analogue scale and asked to draw a vertical mark across a 100 mm line at the point ranging between Very Sleepy and Alert/Wide Awake, which best describes their level of alertness at that time.

10 The subjects are instructed to inform the study physician or staff of any adverse events or intercurrent illnesses experienced during the trial. Additionally, a specific inquiry regarding adverse events is conducted prior to dosing, at 2, 4, 8, and 24 hours postdose, and one week following the final dose, or upon early withdrawal. Questions are posed in a non-specific manner so as not to bias the response.

15 Any subject who has any adverse event (whether serious or non-serious) or clinically significant abnormal laboratory test values is evaluated by the Investigator, or a monitoring physician, and is treated and/or followed up until the symptoms or values return to normal or acceptable levels, as judged by the Investigator. A physician, either on-site or at a nearby hospital emergency room, administers treatment of any serious adverse events. Where appropriate, medical tests and examinations are performed to document resolution of event(s).
20 Outcome is classified as, e.g., resolved, improved, unchanged, worse, fatal, or unknown (lost to follow-up).

V. Reporting

All adverse events occurring during the clinical trial are recorded. Adverse events are coded using MedDRA (version 4.1). An adverse event/experience (AE) is any unwarranted
25 medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product that does not necessarily have a causal relationship with this treatment (ICH/WHO). An adverse event (AE) is, therefore, any unfavorable and unintended sign, (including, for example, an abnormal laboratory finding), symptom, or disease temporally associated with the use of a medical product, whether or not considered related to the medical product
30 (ICH/WHO).

The Investigator reviews each event and assesses its relationship to drug treatment (*i.e.*, unrelated, unlikely, possibly, probably, almost certainly). Each sign or symptom reported is graded on a 3-point severity scale (mild, moderate, or severe) and the date and time of onset, time relationship to drug dosing, duration, and outcome of each event is noted. The following

160

definitions for rating severity are used: (1) Mild: The adverse event is easily tolerated and does not interfere with daily activity; (2) Moderate: The adverse event interferes with daily activity, but the subject is still able to function; (3) Severe: The adverse event is incapacitating and requires medical intervention.

- 5 If any of the above adverse events are serious, special procedures are followed. All serious adverse events are reported to the Sponsor within 24 hours and followed by written reports within 48 hours, whether or not the serious events are deemed drug-related.

 A Serious Adverse Event (SAE) is any untoward medical occurrence that, at any dose, results in death, is life-threatening, results in permanently disability or incapacitation, requires
10 inpatient hospitalization, prolongs inpatient hospitalization, is a congenital anomaly, may jeopardize the subject or may require intervention to prevent one or more of the other outcomes listed above.

VI. Pharmacokinetics

 The following pharmacokinetic parameters are computed from the individual plasma
15 concentrations of the modified antihistamine compound using a noncompartmental approach and appropriate validated pharmacokinetic software (e.g., WinNonlin Professional). Concentration values reported as BLQ are set to zero. If concentration data are available, interim calculations are done (non-QC.d data) between periods if possible. Dose escalation does not depend on pharmacokinetic calculations.

- 20 Descriptive statistics, including mean, standard deviation, coefficient of variation, geometric mean, median, minimum and maximum are computed for each pharmacokinetic parameter by dose group. Descriptive statistics for natural-log transformed AUC(0-t), AUC(0-inf), and Cmax are provided for each dose level. In addition, mean and median concentration versus time graphs are provided.

25 Dose proportionality following study medication is explored by analyzing natural log-transformed pharmacokinetic variables AUC(0-t), AUC(0-inf), and Cmax with a linear model including the natural log-transformed dose as covariates. Dose proportionality is concluded if the 95% confidence interval for the slope of the covariate includes the value of 1. Dose linearity for AUC(0-t), AUC(0-inf), and Cmax is also explored by a linear model.

VII. Assessment of Safety

30

 A by-subject treatment-emergent adverse event data listing including verbatim term, preferred term, treatment, severity, and relationship to treatment is provided.

 The number of subjects experiencing adverse events and number of adverse events is summarized by dose level using frequency counts.

161

Safety data including laboratory evaluations and vital signs assessments is summarized by dose level and time point of collection. Descriptive statistics are calculated for quantitative safety data and frequency counts are compiled for classification of qualitative safety data. In addition, a mean change from baseline table is provided for vital signs and a shift table
5 describing out of normal range shifts is provided for clinical laboratory results.

ECG results are classified as normal and abnormal and summarized using frequency counts by dose group and time point of collection. Descriptive statistics are calculated for PR, QRS, QT, and QTc intervals.

Changes in physical exams are described in the text of the final report.

10 Heart rate data are summarized by treatment group and time point using descriptive statistics, as will individual change from baseline values. Mean change from baseline results are used to compare active dose groups to placebo at each time point. Data from six completed subjects per dose level should provide 80% certainty to detect a difference of 20 beats per minute. An interim analysis is completed following each period.

15 **VIII. Assessment of Efficacy**

VAS sedation scores are summarized by time point of collection for each dose level using descriptive statistics.

EXAMPLE 8: Preclinical Evaluation of Loxapine Analogs

20

Prior to human clinical testing of compounds, pre-clinical testing is performed. Pre-clinical evaluation includes the following tests:

i. Preclinical Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion

25 The compound is administered to rats, dogs, and cynomolgus monkeys at a dose of approximately 3 mg/kg orally and intravenously. Plasma samples were collected from all species for pharmacokinetic analysis. The Tmax and half life (in hours) is measured in the rat, dog, and monkey. Percent protein bound in rat and human plasma is also measured.

The brains are collected from rats after oral administration to determine brain levels of the parent drug.

30 Cytochrome P450 inhibition is studied *in vitro*. In addition, the *in vitro* rate of metabolism in rat, dog, monkey, and human hepatocyte cultures is determined for each compound.

ii. Cardiac Effects Focus

[62]

The primary toxicological issue studied during the clinical candidate selection phase of the project is QT interval prolongation. Historically, H1 antagonists have been associated with this effect. QT prolongation in rare instances can evolve into life-threatening cardiac arrhythmias. The best *in vitro* test to predict the likelihood of a compound causing QT
5 prolongation, the hERG binding assay, was the test system chosen to study the potential of a compound to produce this effect. The human hERG channel, transfected to a stable cell line, is studied electrophysiologically and the percent inhibition of the channel current is reported.

To determine if a compound can produce any changes in QT interval, the compound is studied in telemetered Beagle dogs. Dogs are implanted with devices to continuously monitor
10 ECG and arterial blood pressure. Dogs (groups of 4) are studied in a Latin square cross-over design, with each dog receiving 3 different doses and a placebo. Two studies are conducted with doses of 0.3, 1, 3, 10, and 30 mg/kg.

iii. Acute Rat Study

The purpose of this study is to evaluate the toxicity and maximum tolerated dose
15 (MTD) of the test articles when given *via* oral gavage to rats. Male Cri: CD®(SD)IGS BR rats (3/group) are assigned to 5 groups. At initiation of dosing, animals are approximately 7 weeks old with body weights ranging from 172 to 206 g. Each group receives either 50, 100, 150, 200, or 250 mg/kg of the compound once daily for 5 days. All surviving animals are sacrificed on Day 6. Assessment of toxicity is based on mortality, clinical observations, and body weight
20 data.

iv. Acute Dog Study

The purpose of this study is to evaluate the toxicity and the maximum-tolerated dose (MTD) of the compound when given at escalating doses *via* oral gavage to dogs. Two male purebred Beagles are assigned to the study. At initiation of dosing, animals are at least 6
25 months old with body weights ranging from 8.0 to 10.9 kg. Dogs receive dose preparations containing the compound once daily for 5 days in escalating doses of 25, 50, or 75 mg/kg.

The dogs are observed at 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, and 2.0 hours $\pm$ 5 minutes and 4, 6, 8, and 24 hours $\pm$ 15 minutes postdose. They are weighed on Days 1 and 6.

Electrocardiograms are performed and blood pressures are taken prior to dosing and at
30 1, 4, and 24 hours after the 40 mg/kg dose on Day 5.

Based on the range and severity of the clinical signs observed, the MTD is calculated for the compound.

v. 14-Day Rat Study with Recovery Study

The purpose of this study is to evaluate the toxicity of the compound when administered *via* oral gavage to rats for at least 14 days and to assess the reversibility, persistence, or delayed occurrence of any effects after a recovery period of up to 14 days.

Male and female Crl:CD®(SD)IGS BR rats are assigned to seven groups, four main study groups and three groups for toxicokinetics. Each group receives dose preparations containing 0.25% methylcellulose, 400 cps in 200 mM acetate buffer, or 10, 30, or 150 mg of test article/kg of body weight (mg/kg/day) at a dose volume of 5 mL/kg.

Assessment of toxicity is based on mortality, clinical and ophthalmic observations, body weights, food consumption, clinical pathology, organ weights, and macroscopic and microscopic findings. Blood samples are collected for toxicokinetic evaluation.

14-Day Dog Study with Recovery Phase

The toxicity and the toxicokinetics of a compound of the invention when administered daily *via* oral gavage (Phase 1) or capsules (Phase 2) to dogs for at least 14 days is determined. The reversibility, persistence, or delayed occurrence of observable effects following a 7-day (Phase 1) or 14-day (Phase 2) recovery period is also assessed. Doses of 3, 10, 30, and 70 mg/kg/day are studied. All Phase 1 and 2 dogs survived until scheduled sacrifice.

The above compounds and protocols are useful in the pre-clinical evaluation of loxapine compounds of the invention.

EXAMPLE 9: Evaluation of Analgesic Activity

The analgesic activity of a loxapine analog following oral administration is analyzed. Analgesic activity is assessed by abdominal spasm tests in the rat and mouse. Analgesic activity is also assessed using the tail clip test in the mouse, tail flick test in the rat, Randall-Selitto test in the rat and comparisons are made with a vehicle control group. Reference compounds ASA (acetylsalicylic acid) and morphine are also included for comparison.

The tail clip and tail flick test provide useful information about the central analgesic activity of the test article. The Randall-Selitto test provides information on the compound's ability to modify a hyperalgesic state and the abdominal spasm test provides information on the peripheral analgesic activity of the test article. The test article is administered by oral gavage, this being the intended clinical route of administration. The dose levels employed are expected to encompass the efficacy dose and provide an adequate safety margin.

Test article, reference compound and irritant formulation

164

All formulations are prepared on each day of dosing. The test article is formulated in 0.25% (w/v) MC at the highest concentration required. Lower doses are obtained by serial dilution of the highest concentration using 0.25% (w/v) MC. The reference compound, acetylsalicylic acid, is formulated in 0.25% (w/v) MC at the required concentrations.

- 5 Brewer's yeast is formulated in water for injection at the required concentration. Acetic acid is diluted with water for injection to provide the required concentration for administration.

Dose levels will be expressed in terms of the amount of test article I reference compound/irritant administered without regard to purity or active content.

Animals

- 10 An adequate number of male Crl:CD-1(ICR)BR mice and Wistar rats are obtained from Charles River (UK) Ltd., Margate, Kent. The mice are approximately 4 weeks of age and weigh between 18 and 22 g on arrival. The rats are approximately 5 weeks of age and weigh between 150 and 170 g on arrival. The age and weight of the animals at the start of the study is documented in the raw data and final report.

- 15 The animals are housed in groups appropriate to the size of caging used, in cages that conform to the Code of Practice for the housing and care of animals used in the Scientific Procedures Act (Home Office Animals Scientific Procedures Act 1986). Bedding is provided on a weekly basis to each cage by use of clean Aspen wood chips (Dates and Ltd, Manchester, UK). The bedding is analyzed for specific contaminants and the results retained
20 on file at Covance. The cages are cleaned and dried before use. Aspen chew blocks are placed within the cages as a form of environmental enrichment. Routinely, holding rooms are maintained within acceptable limits for temperature and relative humidity (nominally 19 to 25 °C and 40 to 70%, respectively). These rooms are illuminated by fluorescent light for 1.2 hours out of each 24 hour cycle and designed to receive at least 15 fresh air changes per
25 hour.

- RM1.(E).SQC., (Special Diets Services Ltd., Witham, UK) and water from the mains tap supply will be provided *ad libitum*, except where specified below. These are routinely analyzed for specific constituents and are not known to contain any biological or chemical entity which might interfere with the test system. The treatment groups employed for the
30 study are as shown in Table 9:

Table 9 Treatment Groups.

165

Group	Treatment	Dose level (mg/kg)	conc. (mg/mL)	# of animals
5	1 Vehicle	-	-	8
	2 Loxapine	3	0.3	8
	Analog			
	3 Loxapine	10	1.0	8
	Analog			
10	4 Loxapine	30	3.0	8
	Analog			
	5 Morphine	100	10.0	8

Measurements of pressure is taken from the left and right hind paws of each animal immediately prior to administration of vehicle, test article or reference compound and at 30, 60, 120 and 240 minutes post-oral administration. The order of the pressure measurements is left paw followed by right paw.

Abdominal Spasm Test in the Rat

Each animal receives a single administration of vehicle, test article or reference compound by oral gavage, using a constant dose volume 10mg/kg. Individual dose volumes are based on individual body weights obtained on the day of dosing. The treatment groups are shown in Table 10.

Table 10 Treatment Groups.

Group	Treatment	Dose level (mg/kg)	Conc. (mg/mL)	# of animals
25	1 Vehicle	-	-	6
	2 Loxapine	3	0.3	6
	Analog			
	3 Loxapine	10	1.0	6
	Analog			
30	4 Loxapine	30	3.0	6
	Analog			
	5 ASA	100	10.0	6

Forty-five minutes following oral administration each animal receives a 1mL intraperitoneal injection of 1% acetic acid. Animals are immediately placed into individual observation chambers and the number of abdominal spasms elicited over the subsequent 25-minute period is recorded.

Abdominal Spasm Test in the Mouse

166

Each animal receives a single administration of vehicle, test article or reference compound by oral gavage, using a constant dose volume 10mL/kg. Individual dose volumes are based on individual body weights obtained on the day of dosing. The treatment groups are shown in Table 11.

5 **Table 11 Treatment Groups.**

Group	Treatment	Dose level (mg/kg)	Conc. (mg/mL)	# of animals
10	1 Vehicle	-	-	6
	2 Loxapine	3	0.3	6
	Analog			
	3 Loxapine	10	1.0	6
	Analog			
	4 Loxapine	30	3.0	6
15	Analog			
	5 ASA	100	10.0	6

Forty-five minutes following oral administration each animal receives a 0.25mL intraperitoneal injection of 0.5% acetic acid. Animals are immediately placed into individual observation chambers and the number of abdominal spasms elicited over the subsequent 25-minute period is recorded.

Terminal Procedures

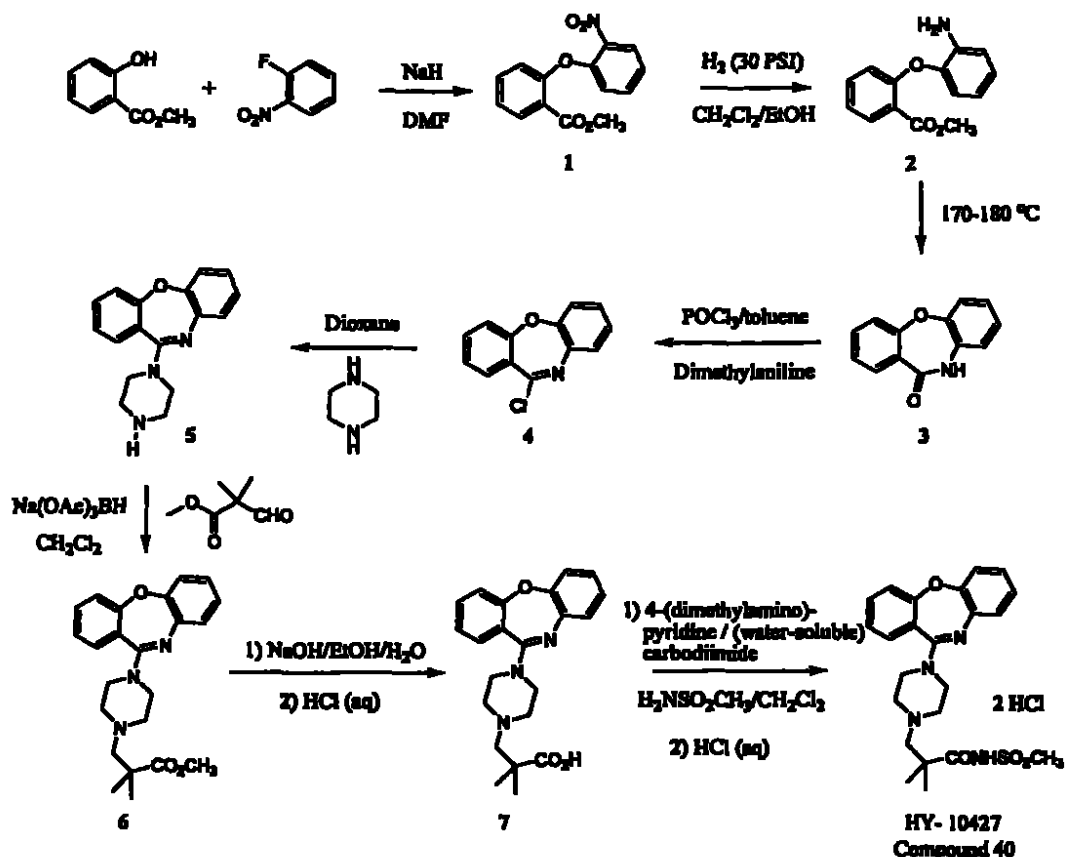
At the end of each test, the animals are humanely killed by a Schedule 1 compound (e.g.e.g., exposure to carbon dioxide gas in a rising concentration followed by dislocation of the neck) and discarded without necropsy. If an animal showed any sign of serious discomfort during the study it is sacrificed immediately and humanely. Any animal found dead or killed prematurely during the study is subjected to a necropsy. A macroscopic examination is performed, after opening the thoracic and abdominal cavities, by observing the appearance of the tissues *in situ*. Any abnormalities are recorded.

EXAMPLE 10: Synthesis of Acylsulfonamides

The synthesis of acylsulfonamide Compound 40 is summarized in Scheme I. This procedure is applicable as a general synthesis of acylsulfonamides from the corresponding acids described herein.

167

Scheme I



- 5 The treatment of tricyclic 10H-Dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-one (3) with phosphorous oxychloride in the presence of N,N-dimethylaniline in toluene provided imidoyl chloride(4), which was converted to 11-Piperazin-1-yl-dibenzo[b,f] [1,4]oxazepine (5) upon reaction with excess piperazine. Reductive amination of the tricyclic amidine (5) with 2-carbomethoxy 2-methyl propionaldehyde gave alkylated piperazine (6), which was purified over silica gel. Basic hydrolysis of the methyl ester of 5 in aqueous ethanol followed by acidification gave the carboxylic acid (7). The carboxylic acid (7) was converted to the acyl methyl sulfonamide by coupling with methanesulfonamide using the water-soluble carbodiimide, EDCI in dichloromethane with dimethylamino pyridine as a catalyst. Acidification of the coupling product gave the desired acylsulfonamide Compound 40 (HY-10427) as the bis-HCl salt.
- 10
- 15

Other Embodiments

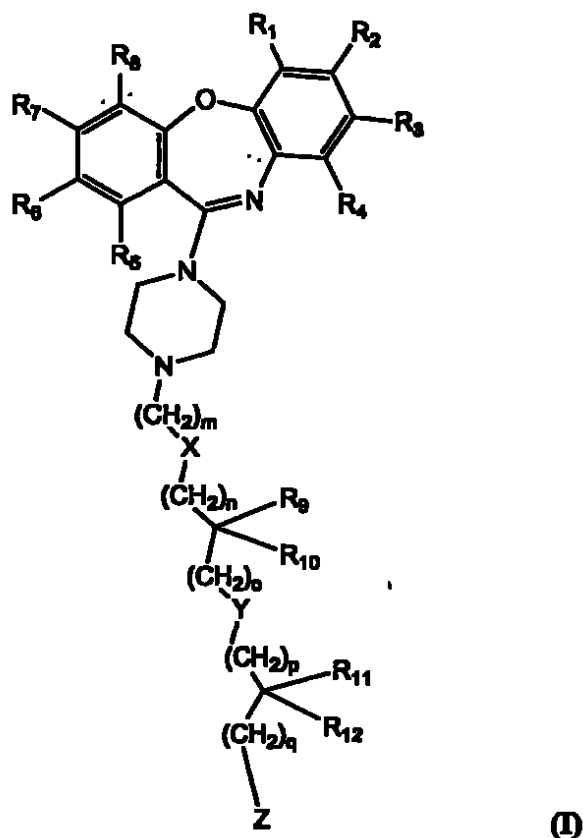
168

While the invention has been described in conjunction with the detailed description thereof, the foregoing description is intended to illustrate and not limit the scope of the invention, which is defined by the scope of the appended claims. Other aspects, advantages, and modifications are within the scope of the following claims. It will be understood by those skilled in the art that various changes in form and details may be made therein without departing from the scope of the invention encompassed by the appended claims.

169

What is claimed is:

1. A method of modulating sleep in a subject, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of Formula I to a subject in need thereof:



- 5 or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein:

m, n, o, p, q are, independently, an integer from 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

X and Y are, independently, absent, O, S, C(O), SO, or SO₂;

- 10 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7,$ and R_8 are, independently, selected from H, F, Cl, Br, OH, CH₃, CF₃, C₂-C₆ straight chain alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ heterocyclyl, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, C₁-C₆ hydroxyalkyl, and C₁-C₆ alkoxy;

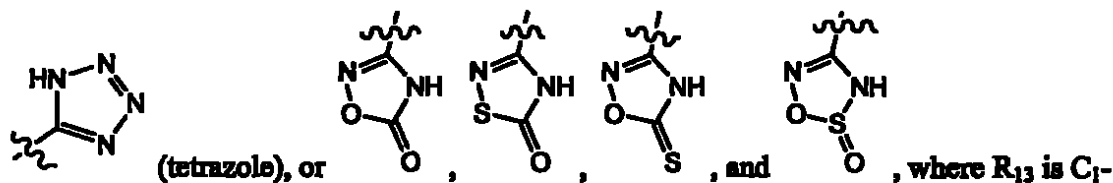
- 15 any hydrogen in the CH₂ groups in the linker is optionally substituted with H, F, Cl, OH, Br, CF₃, CH₃, C₂-C₆ straight chain alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ heterocyclyl, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, C₁-C₆ hydroxyalkyl; or C₁-C₆ alkoxy;

170

R_9 , R_{10} , R_{11} , and R_{12} are, independently, H, C_1 - C_6 straight chain alkyl, C_2 - C_6 branched alkyl, or

R_9 and R_{10} together with the carbon to which they are attached, are absent or are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms, or R_{11} and R_{12} together with the carbon to which they are attached are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms, or substituents on two different carbon atoms are connected to form a ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms;

Z is selected from CO_2H , CO_2R_{13} , $CONR_{14}R_{15}$, $CONHS(O)_2$ -alkyl, $CONHS(O)_2$ -cycloalkyl, $CONHS(O)_2$ -heteroalkyl, $CONHS(O)_2$ -aryl, $CONHS(O)_2$ -heteroaryl, $S(O)_2NHCO$ -alkyl, $S(O)_2NHCO$ -cycloalkyl, $S(O)_2NHCO$ -heteroalkyl, $S(O)_2NHCO$ -aryl, $S(O)_2NHCO$ -heteroaryl, $CONHS(O)_2NH$ -alkyl, $CONHS(O)_2NH$ -cycloalkyl, $CONHS(O)_2NH$ -heteroalkyl, $CONHS(O)_2NH$ -aryl, $CONHS(O)_2N$ -heteroaryl, SO_3H , SO_2H , $S(O)NHCO$ -alkyl, $S(O)NHCO$ -aryl, $S(O)NHCO$ -heteroaryl, $P(O)(OH)_2$, $P(O)OH$,



C_6 alkyl, and R_{14} and R_{15} are, independently, hydrogen or lower alkyl,

further wherein the compound has one or more of the following characteristics:

- (i) an inhibition constant (K_i) with regard to H1 receptor binding of less than 500 nM;
- (ii) a K_i with regard to off target binding to an off target selected from M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ and $\alpha 2$ that is more than 5 times greater than the K_i with regard to the H1 receptor;
- (iii) a nonREM peak time value that is greater than 55% nonREM sleep per hour by the third hour after said compound is administered to a subject;
- (iv) a cumulative total increase in nonREM sleep not less than 20 minutes for compound doses that produce maximum sleep consolidation;
- (v) a longest sleep bout that is greater than 13 minutes in duration;
- (vi) net longest sleep bout post treatment is greater than or equal to 3 minutes when adjusted using a baseline value obtained at least 24 hours prior to administration of said compound to a subject;
- (vii) an average sleep bout that is greater than 5 minutes at absolute peak;

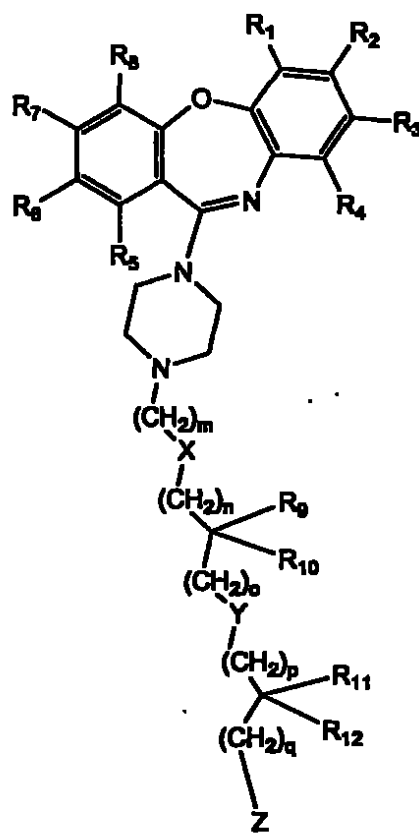
171

- (viii) administration of said compound to a subject does not produce appreciable amounts of rebound insomnia;
- (ix) administration of said compound to a subject does not appreciably inhibit REM sleep; and
- 5 (x) administration of said compound to a subject does not disproportionately inhibit locomotor activity relative to the normal effects of sleep,
- provided that when Z is COOH or COOR₁₃ and R₆ is H or halogen, R₁-R₅, and R₇-R₁₂ are not each hydrogen, further provided that when m is zero, X is absent.
2. The method of claim 1, wherein R₆ is methyl, methoxymethylene, methoxy, or
- 10 hydroxy.
3. The method of claim 1, wherein the at least one of R₁ - R₈ is independently methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.
4. The method of claim 1, wherein the at least 2 of R₁ - R₈ are independently methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.
- 15 5. The method of claim 3, wherein R₂ is methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.
6. The method of claim 3, wherein R₃ is methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo, or hydroxy.
7. The method of claim 3, wherein R₇ is methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro,
- 20 chloro, bromo, or hydroxy.
8. The method of claim 5, wherein R₂ and R₆ are, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.
9. The method of claim 6, wherein R₃ and R₆ are, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.
- 25 10. The method of claim 6, wherein R₃ and R₇ are, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.
11. The method of claim 1, wherein R₉ and R₁₀ and the carbon to which they are attached are absent.

172

12. The method of claim 1, wherein R_{11} and R_{12} are each methyl.
13. The method of claim 1, wherein R_{11} and R_{12} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms.
14. The method of claim 1, wherein Z is selected from COOH, tetrazole, and -
5 C(O)NHSO₂-alkyl.
15. The method of claim 1, wherein the compound is selected from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 10 82, 83, 84, 85, 86, 87, and 88.
16. The method of claim 1, wherein the compound is selected from 1, 12, 13, 40, 61, 62, 63, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, and 84.
17. The method of claim 1, wherein the sleep modulation is selected from decreasing the time to sleep onset, increasing the average sleep bout length, and increasing the maximum
15 sleep bout length.
18. The method of claim 1, wherein the sleep modulation treats a sleep disorder.
19. The method of claim 18, wherein the sleep disorder is selected from circadian rhythm abnormality, insomnia, parasomnia, sleep apnea syndrome, narcolepsy and hypersomnia.
20. The method of claim 1, wherein the compound of Formula I, or pharmaceutically
20 acceptable salt thereof, is administered as a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable excipient.
21. The method of claim 1, wherein the compound of Formula I, or pharmaceutically acceptable salt thereof, is co-administered with one or more additional therapies.
22. The method of claim 1, wherein the subject is a human.
- 25 23. A compound of Formula I:

173



(I)

or a pharmaceutically effective salt thereof, wherein

m, n, o, p, q are, independently, an integer from 0, 1, 2, 3, 4, 5, or 6;

X and Y are, independently, absent, O, S, C(O), SO, or SO₂;

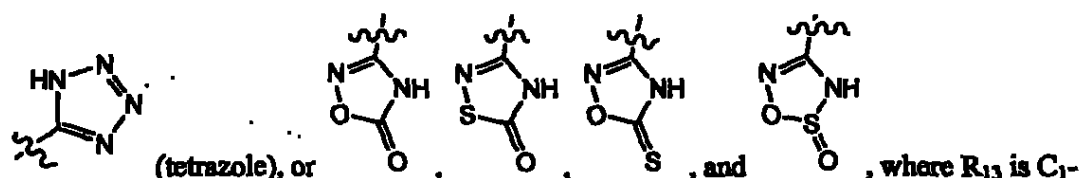
5 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, and R₈ are, independently selected from H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, C₂-C₆ straight chain alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ heterocyclyl, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, C₁-C₆ hydroxyalkyl, and C₁-C₆ alkoxy;

10 any hydrogen in the CH₂ groups in the linker is optionally substituted with H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, C₂-C₆ straight chain alkyl, C₃-C₆ branched alkyl, C₃-C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ heterocyclyl, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, C₁-C₆ hydroxyalkyl, or C₁-C₆ alkoxy;

15 R₉, R₁₀, R₁₁, and R₁₂ are, independently, H, C₁-C₆ straight chain alkyl, C₂-C₆ branched alkyl, or R₉ and R₁₀ together with the carbon to which they are attached, are absent or are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms, or R₁₁ and R₁₂ together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms, or substituents on two different carbon atoms are connected to form a ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms;

174

- Z is selected from CO_2H , CO_2R_{13} , $\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, $\text{CONHS}(\text{O})_2\text{-alkyl}$, $\text{CONHS}(\text{O})_2\text{-cycloalkyl}$, $\text{CONHS}(\text{O})_2\text{-heteroalkyl}$, $\text{CONHS}(\text{O})_2\text{-aryl}$, $\text{CONHS}(\text{O})_2\text{-heteroaryl}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO-alkyl}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO-cycloalkyl}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO-heteroalkyl}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO-aryl}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCO-heteroaryl}$, $\text{CONHS}(\text{O})_2\text{NH-alkyl}$, $\text{CONHS}(\text{O})_2\text{NH-cycloalkyl}$, $\text{CONHS}(\text{O})_2\text{N-heteroalkyl}$, $\text{CONHS}(\text{O})_2\text{N-aryl}$, $\text{CONHS}(\text{O})_2\text{N-heteroaryl}$, SO_3H , SO_2H , $\text{S}(\text{O})\text{NHCO-alkyl}$, $\text{S}(\text{O})\text{NHCO-aryl}$, $\text{S}(\text{O})\text{NHCO-heteroaryl}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{P}(\text{O})\text{OH}$,

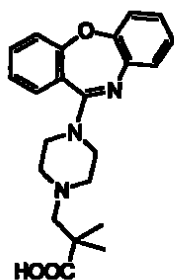


- where R_{13} is $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, and R_{14} and R_{15} are, independently, hydrogen or lower alkyl, provided that when Z is COOH or COOR_{13} and R_6 is H or halogen, then $\text{R}_1\text{-R}_5$, and $\text{R}_7\text{-R}_{12}$ are not each hydrogen; further provided that when m is zero, X is absent.

24. The compound of claim 23, wherein R_6 is methyl, methoxymethylene, methoxy or hydroxy.
25. The compound of claim 23, wherein at least one of $\text{R}_1\text{-R}_8$ is a non-hydrogen substituent and the remaining $\text{R}_1\text{-R}_8$ are hydrogen.
26. The compound of claim 23, wherein at least two of $\text{R}_1\text{-R}_8$ are non-hydrogen substituents, and the remaining $\text{R}_1\text{-R}_8$ are hydrogen.
27. The compound of claim 25, wherein R_2 is methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.
28. The compound of claim 25, wherein R_3 is methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.
29. The compound of claim 25, wherein R_7 is methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.
30. The compound of claim 27, wherein R_2 and R_6 are, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.
31. The compound of claim 28, wherein R_3 and R_6 are, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.

175

32. The compound of claim 28, wherein R_3 and R_7 are, independently, methyl, methoxy, methoxymethylene, fluoro, chloro, bromo or hydroxy.
33. The compound of claim 23, wherein R_9 and R_{10} together with the carbon to which they are attached are absent.
- 5 34. The compound of claim 23, wherein R_{11} and R_{12} are each methyl.
35. The compound of claim 23, wherein R_{11} and R_{12} , together with the carbon to which they are attached, are connected to form a spiro ring of size 3, 4, 5, 6, or 7 atoms.
36. The compound of claim 23, wherein Z is selected from COOH, tetrazole, and -C(O)NHSO₂-alkyl.
- 10 37. A compound selected from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, and 88.
38. The compound of claim 37, wherein the compound is selected from 1, 12, 13, 40, 61, 15 62, 63, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, and 84.
39. A compound having the formula of Compound 1:



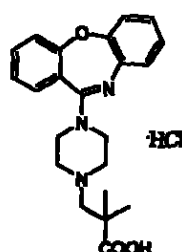
, or a salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof.

40. The compound of claim 39, wherein Compound 1 is a solvate.
41. The compound of claim 39, wherein Compound 1 is a hydrate.
- 20 42. The compound of claim 39, wherein the Compound 1 is a pharmaceutically acceptable salt.
43. The compound of claim 42, wherein the salt is an acid addition salt.

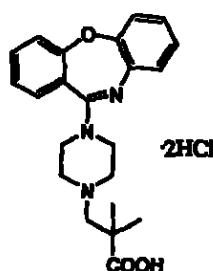
176

44. The compound of claim 43, wherein the salt is a hydrochloride salt.

45. The compound of claim 44, wherein the compound is:



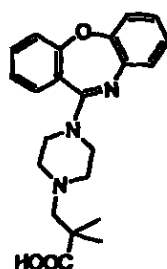
46. The compound of claim 44, wherein the compound is:



5

47. The compound of claim 39, wherein the compound is a prodrug.

48. A composition comprising a compound of the formula:



or a salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof, and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

10

49. The composition of claim 48, wherein the compound is a solvate.

50. The composition of claim 48, wherein the compound is a hydrate.

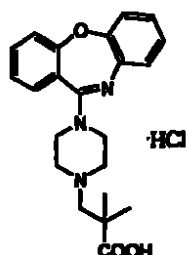
51. The composition of claim 48, wherein the compound is a pharmaceutically acceptable salt.

52. The composition of claim 51, wherein the salt is an acid addition salt.

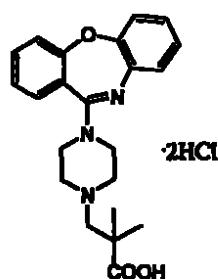
177

53. The composition of claim 51, wherein the salt is a hydrochloride salt.

54. The composition of claim 53, wherein the composition is:

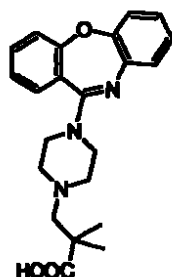


55. The pharmaceutical composition of claim 53, wherein the composition is:



5

56. A method of modulating sleep in a subject, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of the compound:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug thereof.

10

57. The method of claim 56, wherein the sleep modulation is selected from decreasing the time to sleep onset, increasing the average sleep bout length, and increasing the maximum sleep bout length.

58. The method of claim 56, wherein the sleep modulation treats a sleep disorder.

59. The method of claim 58, wherein the sleep disorder is selected from circadian rhythm abnormality, insomnia, parasomnia, sleep apnea syndrome, narcolepsy and hypersomnia.

178

60. The method of claim 56, wherein the compound or pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug, is administered as a pharmaceutical composition comprising at least one pharmaceutically acceptable excipient.

5 61. The method of claim 56, wherein the compound or pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, or prodrug, is co-administered with one or more additional therapies.

62. The method of claim 56, wherein the subject is a human.

ANÁLOGOS DE LOXAPINA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a métodos para el
5 tratamiento de trastornos del sueño y a composiciones
útiles en ese tipo de métodos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La dificultad para conciliar el sueño o para
10 permanecer dormido es una cuestión médica significativa que
se presenta por diversas razones. Algunas veces, estos
problemas surgen de condiciones endógenas, como por
ejemplo, apnea del sueño o insomnio. Otras veces, estos
problemas surgen de tensiones exógenas, como por ejemplo,
15 el efecto dañino de los esquemas de trabajo por turnos y
del efecto "diferencias de horario". Ya sea causada por una
fuente endógena o exógena, la dificultad para conciliar el
sueño o para permanecer dormido puede originar problemas de
adormecimiento, lo que deteriora la salud, la calidad de
20 vida y la seguridad de aquellos afectados.

Los tratamientos farmacéuticos existentes para
inducir el sueño incluyen sedantes o hipnóticos, como por
ejemplo, benzodiazepina y derivados de barbiturato. Estos
tratamientos tienen diversos inconvenientes, entre los que
25 se incluyen, insomnio de rebote, inicio retardado de los

efectos sedantes deseados, persistencia de los efectos sedantes después del periodo de sueño deseado y efectos colaterales originados por la actividad no específica, como por ejemplo, deficiencias psicomotoras y de memoria, 5 miorrelajación y arquitectura del sueño perturbada, incluida la inhibición del sueño REM (*Rapid Eye Movement*, Movimiento rápido del globo ocular). Además, los sedantes e hipnóticos pueden volverse un hábito, pueden perder su eficacia después de un uso prolongado y pueden 10 metabolizarse más lentamente por algunas personas.

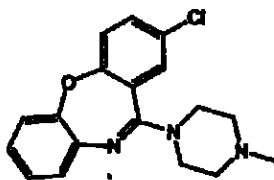
Por consiguiente, los médicos a menudo recomiendan o prescriben antihistaminas como un tratamiento más moderado para los trastornos del sueño cuando los hipnóticos son menos apropiados. Sin embargo, muchas 15 antihistaminas tienen una gama de efectos colaterales. Estos efectos colaterales incluyen la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma de un individuo, así como efectos colaterales en el sistema central nervioso (SNC), como por ejemplo, disminución del tono muscular y 20 párpados caídos. Por último ese tipo de compuestos pueden unirse a receptores muscarínicos, lo cual produce efectos colaterales anticolinérgicos, como por ejemplo, visión borrosa, boca seca, estreñimiento, problemas urinarios, mareo y ansiedad.

25 Como resultado, existe la necesidad de

tratamientos que promuevan el sueño con efectos colaterales reducidos. Además, si bien los compuestos inductores del sueño conocidos son eficaces para tratar el insomnio al inicio del sueño, es decir, la dificultad de un individuo en conciliar el sueño, hoy día no existen fármacos indicados para el tratamiento del insomnio para mantener el sueño, es decir, mantener el sueño de un individuo durante todo un periodo de sueño normal después de quedarse dormido. Por consiguiente, también existe la necesidad de tratamientos farmacéuticos mejorados para mantener el sueño en un individuo que necesite de dicho tratamiento.

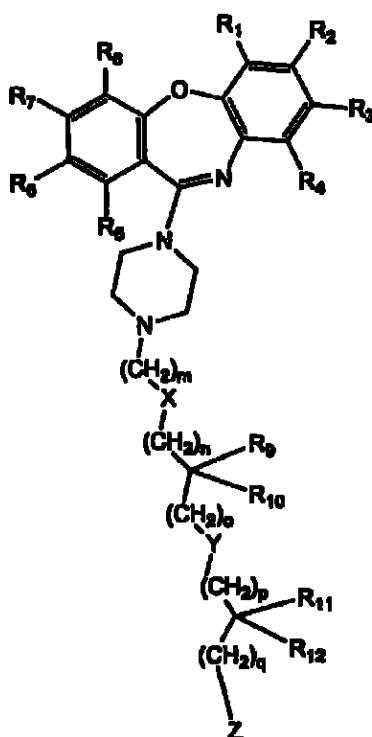
SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a análogos de loxapina y a su uso para modular el sueño. La loxapina (LOXAPACTM, LOXITANETM) es un agente antipsicótico tricíclico de dibenzoxacepina usado en el manejo de las manifestaciones de esquizofrenia. La loxapina (2-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil) dibenz [b,f] [1,4] oxazepina) tiene la siguiente estructura:



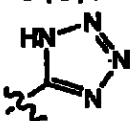
En un aspecto de la invención se refiere a un

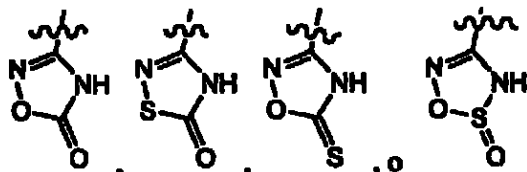
método para modular el sueño en un individuo al administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I:



5

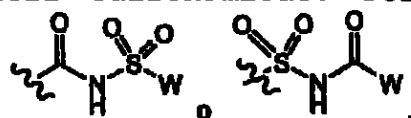
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
 m, n, o, p y q son, de manera independiente, un número entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; X e Y están, de manera independiente, ausentes o son O, S, C(O), SO o SO₂; R₁, R₂,
 10 R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son, de manera independiente, H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, alquilo de cadena lineal C₂-C₆, alquilo ramificado C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo C₃-C₇, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, hidroxialquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; cualquier hidrógeno en

los grupos CH_2 en el ligador es opcionalmente sustituido con H, F, Cl, OH, Br, CF_3 , CH_3 , alquilo de cadena lineal $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquilo ramificado $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, heterociclilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, OCH_3 , OCF_3 , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, hidroxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$; R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son, de manera independiente, H, alquilo de cadena lineal $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo ramificado $\text{C}_2\text{-C}_6$, o R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen, se ausentan o se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos, o R_{11} y R_{12} junto con el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos, o sustituyentes en dos distintos átomos de carbono se conectan para formar un anillo de tamaño 3, 4, 5, 6 ó 7; Z se selecciona de CO_2H , CO_2R_{13} (donde R_{13} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$) $\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$ (donde R_{14} y R_{15} son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo inferior) $\text{CONHS(O)}_2\text{-alquilo}$, $\text{CONHS(O)}_2\text{-cicloalquilo}$, $\text{CONHS(O)}_2\text{-heteroalquilo}$, $\text{CONHS(O)}_2\text{-arilo}$, $\text{CONHS(O)}_2\text{-heteroarilo}$, $\text{S(O)}_2\text{NHCO-alquilo}$, $\text{S(O)}_2\text{NHCO-cicloalquilo}$, $\text{S(O)}_2\text{NHCO-heteroalquilo}$, $\text{S(O)}_2\text{NHCO-arilo}$, $\text{S(O)}_2\text{NHCO-heteroarilo}$, $\text{CONHS(O)}_2\text{NH-alquilo}$, $\text{CONHS(O)}_2\text{NH-cicloalquilo}$, $\text{CONHS(O)}_2\text{NH-heteroalquilo}$, $\text{CONHS(O)}_2\text{NH-arilo}$, $\text{CONHS(O)}_2\text{NH-heteroarilo}$, SO_3H , SO_2H , S(O)NHCO-alquilo , S(O)NHCO-arilo , $\text{S(O)NHCO-heteroarilo}$, P(O)(OH)_2 , P(O)OH ,  (tetrazol),



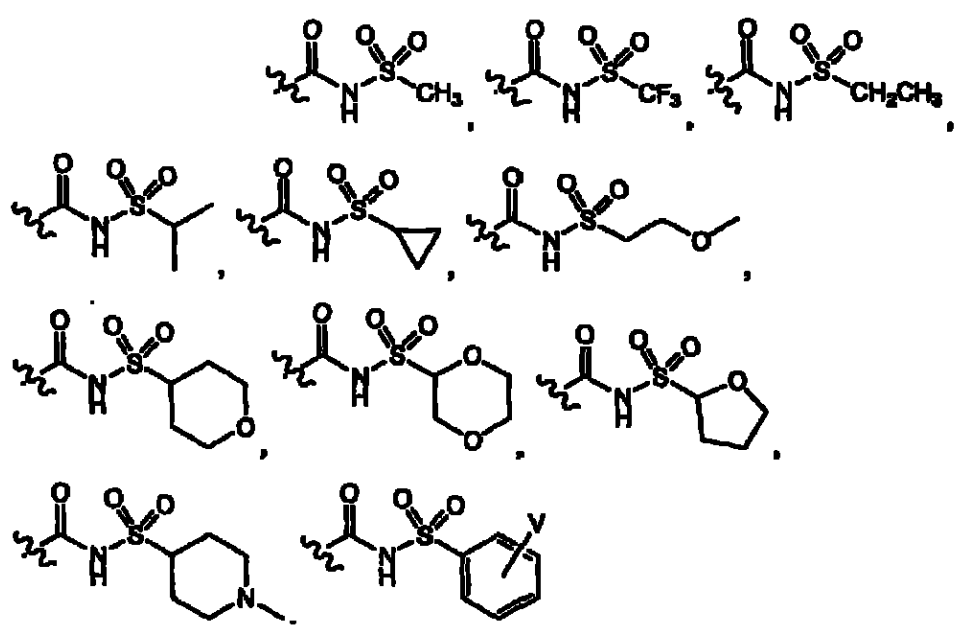
, , , , , siempre y cuando Z sea COOH o COOR₁₃ y R₆ sea H o halógeno, R₁-R₅ y R₇-R₁₂ cada uno no sea hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté ausente.

5 En una modalidad, Z es una sulfonamida. Los ejemplos de sulfonamidas incluyen acil sulfonamidas. Por

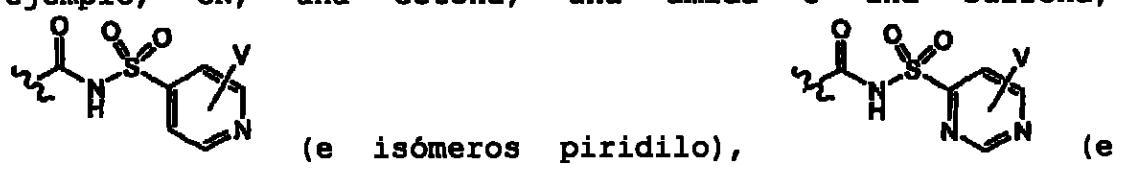


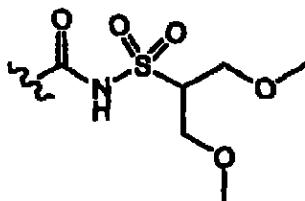
ejemplo, Z puede tener la fórmula

donde W es un sustituyente elegido según sea necesario para modular los efectos del área superficial polar de la entidad Z de manera que se obtenga el nivel deseado de absorción oral, penetración al SNC y el índice de excreción en la orina o bilis. Ejemplos de sustituyentes W útiles para este propósito incluyen un grupo alquilo (que opcionalmente contenga un doble o triple enlace o un heteroátomo sustituido, por ejemplo, CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃), un grupo cicloalquilo (que opcionalmente contenga un doble enlace), un grupo heterociclilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, ambos opcionalmente sustituidos, como por ejemplo, aquellos mostrados a continuación:



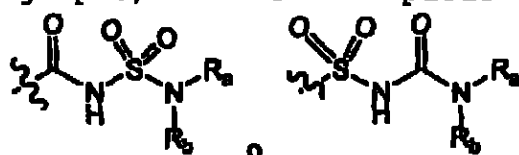
donde V es una o más cadenas secundarias seleccionadas para modular el valor de pKa de la entidad acilsulfonamida, o para afectar las propiedades físicas o metabólicas del compuesto. Los ejemplos de cadenas secundarias de V incluyen halógenos, como por ejemplo, F, Cl o Br; grupos alcoxi C₁-C₆, como por ejemplo, OCH₃ o OCH₂CH₃; grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, como por ejemplo, CH₃, CF₃ o ciclopropilo; alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con heteroátomo, como por ejemplo, CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃; grupos extrayentes de electrones, como por ejemplo, CN, una cetona, una amida o una sulfona,



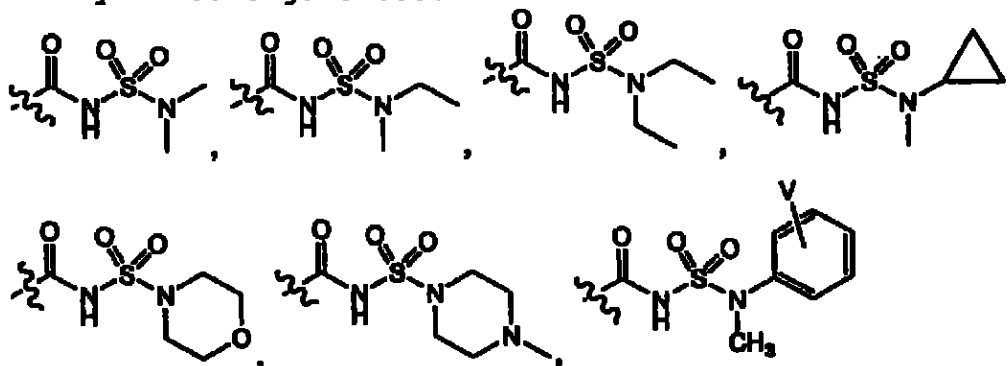


isómeros pirimidina) y

En una modalidad, Z es una sulfamida. Los ejemplos de sulfamidas incluyen acil sulfamidas. Por ejemplo, Z puede tener la fórmula



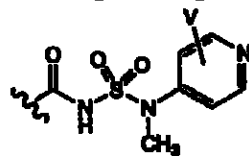
, donde R_a y R_b son, de manera independiente, por ejemplo un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterociclilo, un grupo árido o un grupo heteroarilo, opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen los siguientes:



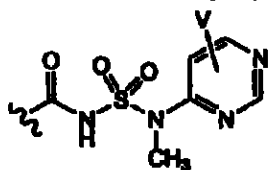
(donde V es un halógeno, como por ejemplo, F, Cl o Br; alcoxi C_1-C_6 , como por ejemplo, OCH_3 o OCH_2CH_3 ; alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , como por ejemplo, CH_3 , CF_3 o ciclopropilo; alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con heteroátomo, como por ejemplo, CH_2OCH_3 o $CH_2OCH_2CH_3$; un

grupo extrayente de electrones, como por ejemplo, CN, una

cetona, una amida o una sulfona,



(e isómeros



piridilo) o

(e isómeros pirimidina).

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula I

5 para emplearse en los métodos de la presente invención

tienen una o más de las siguientes características: una

constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del

receptor H1 menor de 500 nM; una K_i con respecto a la unión

fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado

10 de M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que es mayor de 500 nM y/o

mayor de 5 veces que la K_i con respecto al receptor H1; un

valor pico de tiempo de sueño no REM (*Non Rapid Eye*

Movement, sin movimiento rápido del globo ocular) que es

mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora

15 después de que se administre el compuesto a un individuo;

un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no

menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que

producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de

sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un

20 lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es

mayor o igual a 3 minutos cuando se ajusta usando un valor

de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I para emplearse en los métodos de la presente invención tienen una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 300 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que es mayor de 1 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a

3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia
obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración
del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio
que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la
5 administración del compuesto a un individuo no produce
cantidades apreciables de insomnio de rebote; la
administración del compuesto a un individuo no inhibe de
manera apreciable el sueño REM; y la administración del
compuesto a un individuo no inhibe de manera
10 desproporcionada la actividad locomotora en relación con
los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I
para emplearse en los métodos de la presente invención
tiene una o más de las siguientes características: una
15 constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del
receptor H1 menor de 150 nM; una K_i con respecto a la unión
fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado
de M1, M2 y M3 que es mayor de 10 μ M; un valor pico de
tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% de sueño no REM
20 por hora por la tercera hora después de que se administre
el compuesto a un individuo; un incremento total
acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos
para las dosis del compuesto que producen la consolidación
máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor
25 de 17 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo

posterior al tratamiento es mayor o igual a 5 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 6 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de 10 manera desproporcionada la actividad locomotora ni la tonalidad motora en relación con los efectos normales del sueño.

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_6 no es 15 hidrógeno ni halógeno. En otra modalidad, en el compuesto usado en el método de la presente invención, R_6 es metilo, metoxi, metoximetileno (CH_2OCH_3) o hidroxil. En otra modalidad, en el compuesto usado en el método de la presente invención, R_6 es metilo, metoxi, metoximetileno, 20 fluoro, cloro, bromo o hidroxil.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_1 - R_5 y R_7 - R_8 son cada uno hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, por lo menos 25

uno de R_1-R_8 es un sustituyente que no es hidrógeno y el resto de R_1-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto usado en el método de la presente invención, por o menos uno de R_1-R_8 no hidrógeno es de manera independiente metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, por lo menos dos de R_1-R_8 son sustituyentes que no son hidrógeno, y el resto de R_1-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto usado en el método de la presente invención, por lo menos 2 de R_1-R_8 de no hidrógeno son de manera independiente metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, por lo menos tres de R_1-R_8 son sustituyentes que no son hidrógeno, y el resto de R_1-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto usado en el método de la presente invención, por lo menos 3 R_1-R_8 de no hidrógeno son de manera independiente metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_2 es un sustituyente que no es hidrógeno. Por ejemplo, R_2 es, por

ejemplo, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_3 es un
5 sustituyente que no es hidrógeno. Por ejemplo, R_3 es, por ejemplo, metoxi, metilo, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_7 es un
10 sustituyente que no es hidrógeno. Por ejemplo, R_7 es, por ejemplo, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_2 y R_3 son
15 sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_2 y R_3 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_2 y R_6 son
20 sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_2 y R_6 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_2 y R_7 son
25 sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_2 y R_7

son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_3 y R_6 son
5 sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_3 y R_6 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_3 y R_7 son
10 sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_3 y R_7 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_6 y R_7 son
15 sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_6 y R_7 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_6 es
20 metoxi, y R_1 - R_5 y R_7 - R_8 son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_2 es metilo o metoxi, y R_1 y R_3 - R_8 son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_3 es
25

144
193

metilo, y R_1-R_2 y R_4-R_8 son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_7 es metoxi, y R_1-R_6 y R_8 son hidrógeno.

5 En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, por lo menos uno de R_2 , R_6 y R_7 no es hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, por lo menos uno de R_2 , R_6 y R_7 es fluoro, metilo
10 o metoxi.

 En una modalidad, R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen están ausentes. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, R_{11} y R_{12} son cada uno metilo. En otra modalidad,
15 en el compuesto usado en el método de la presente invención, R_{11} y R_{12} son cada uno etilo. En otra modalidad, en el compuesto usado en el método de la presente invención, R_{11} y R_{12} , junto con el carbono al cual están
unidos, se conectan para formar un anillo espiro de tamaño
20 3 a 7. El anillo espiro es, por ejemplo, un anillo de ciclopropilo.

 En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención, q es cero. En otra modalidad, q es cero, y R_9 y R_{10} junto con el carbono
25 al cual se unen están ausentes. En otra modalidad, q es

as
194

cero, R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen están ausentes, X y Y están ausentes. En otra modalidad, q es cero, R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen están ausentes, X y Y están ausentes, y la suma de m, n, o y p es 1 ó 2.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I usado en el método de la presente invención se selecciona de los Compuestos 1-88. Por ejemplo, el compuesto usado en los métodos de la presente invención es el Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 u 88.

En otra modalidad, el compuesto usado en los métodos de la presente invención es el Compuesto 1, 12, 13, 40, 61, 62, 63, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83 u 84.

En una modalidad, se usa el método para modular el sueño al administrar un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo, se emplea el método para disminuir el tiempo para iniciar el sueño, incrementar la duración del lapso de sueño promedio y/o para incrementar la duración del lapso máximo de sueño. En otra modalidad, se emplea el método de

46
145

la presente invención para tratar un trastorno del sueño al administrar un compuesto de la Fórmula I. El trastorno del sueño es, por ejemplo, anormalidad del ritmo circadiano, insomnio, parasomnia (como por ejemplo, sonambulismo, pavor nocturno, alteración del comportamiento por sueño REM, bruxismo durante el sueño y enuresis durante el sueño), un trastorno de apnea del sueño, como por ejemplo, apnea del sueño central, apnea del sueño obstructiva y apnea del sueño mixta, síndrome de apnea del sueño, narcolepsia o hipersomnia.

En una modalidad, se emplea el método de la presente invención para tratar una anormalidad del ritmo circadiano. En otra modalidad, se emplea el método de la presente invención para tratar el insomnio, entre los que se incluyen, insomnio extrínseco, insomnio psicofisiológico, insomnio por altitud, síndrome de piernas inquietas, trastorno de mioclonia nocturna, insomnio dependiente a medicación, insomnio dependiente a drogas, insomnio dependiente a alcohol e insomnio asociado con trastornos mentales. En otra modalidad, se emplea el método de la presente invención para tratar la apnea del sueño. En otra modalidad, se emplea el método de la presente invención para tratar la narcolepsia. En otra modalidad, se emplea el método de la presente invención para tratar la hipersomnia.

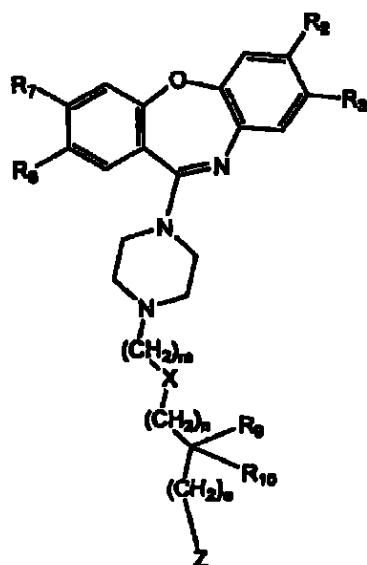
197
196

En una modalidad, en el método de la presente invención el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una composición farmacéutica que incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, en el método de la presente invención el compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con una o más terapias adicionales.

En otra modalidad, el individuo tratado con el método de la presente invención es seleccionado del ser humano, animales de compañía, animales de granja, animales de laboratorio y animales salvajes. En una modalidad, el individuo es un ser humano.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la modulación del sueño en un individuo al administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula II:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
 m, n y o son, de manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, X está ausente, O, S, C(O), SO ó SO₂; R₂, R₃, R₆ y R₇ son,
 5 de manera independiente, seleccionados de H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ciclopropilo, OCH₃, OCF₃, CH₃OCH₃ y CH₂OCH₂CH₃; R₉ y R₁₀ son, de manera independiente, H, alquilo de cadena lineal C₁-C₆, alquilo ramificado C₂-C₆, o R₉ y R₁₀ junto con el carbono al cual están unidos, se
 10 conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos; Z es COOH, COOR₁₃ (donde R₁₃ es alquilo C₁-C₆), CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo, CONHS(O)₂-arilo, CONHS(O)₂-heteroarilo, S(O)₂NHCO-alquilo, S(O)₂NHCO-heteroalquilo, S(O)₂NHCO-arilo, S(O)₂NHCO-heteroarilo,
 15 CONHS(O)₂NH-alquilo; CONHS(O)₂NH-heteroalquilo; CONHS(O)₂NH-arilo; CONHS(O)₂NH-heteroarilo; o tetrazol, siempre y

198

cuando Z sea COOH o COOR₁₃ y R₆ sea H o halógeno, R₁-R₅ y R₇-R₁₂ cada uno no sea hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté ausente.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula II para emplearse en los métodos de la presente invención tienen una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 500 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, α1 y α2 que es mayor de 500 nM y/o mayor de 5 veces que la K_i con respecto al receptor H1; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la

200
199

administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula II para emplearse en los métodos de la presente invención tienen una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 300 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que es mayor de 1 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de .55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce

201
200

cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula II para emplearse en los métodos de la presente invención tienen una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 150 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2 y M3 que es mayor de 10 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 17 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 5 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 6 minutos en un pico absoluto; la administración del

202
201

compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de
5 manera desproporcionada la actividad locomotora ni la tonalidad motora en relación con los efectos normales del sueño.

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_6 no es H,
10 F, Cl o Br. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_6 es metilo, metoxi, metoximetileno o hidroxilo.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_2-R_3 y R_7
15 son cada uno hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_2-R_3 y R_6-R_7 son de manera independiente hidrógeno, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxilo. En otra modalidad, en el compuesto de la
20 Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_2 es un sustituyente que no es hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_3 es un sustituyente que no es hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la
25 Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_6

202

es un sustituyente que no es hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_7 es un sustituyente que no es hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_2 y R_3 son sustituyentes que no son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_2 y R_6 son sustituyentes que no son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_2 y R_7 son sustituyentes que no son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_3 y R_6 son sustituyentes que no son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_3 y R_7 son sustituyentes que no son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_6 y R_7 son sustituyentes que no son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_6 es metoxi, y R_2 , R_3 y R_7 son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_2 es metilo o metoxi, y R_3 , R_6 y R_7 son hidrógeno.

201.
263

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_3 es metilo, y R_2 , R_6 y R_7 son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, en donde R_7 es metoxi, y R_2 , R_3 y R_6 son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_9 y R_{10} son cada uno metilo. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_9 y R_{10} son cada uno etilo. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, R_9 y R_{10} , junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro de tamaño 3 a 7. Por ejemplo, el anillo espiro es, por ejemplo, un anillo de ciclopropilo.

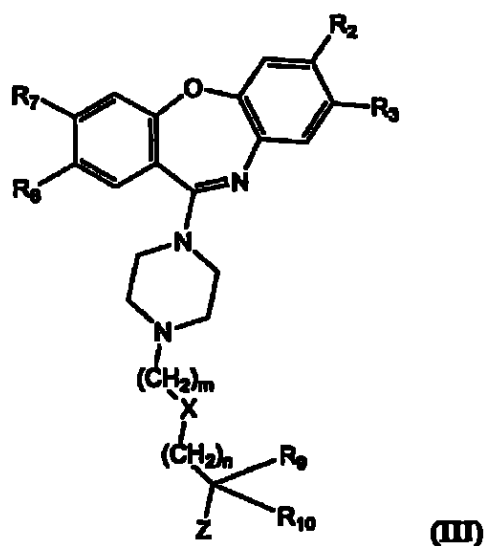
En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, o es cero. En otra modalidad, o es cero, y X está ausente. En otra modalidad, o es cero, X está ausente, y la suma de m y n es 1 ó 2.

En una modalidad, se emplea el método de la presente invención para modular el sueño al administrar un compuesto de la Fórmula II, por ejemplo, se emplea el método para disminuir el tiempo para iniciar sueño,

205
204

incrementar la duración del lapso de sueño promedio y/o para incrementar la duración del lapso máximo de sueño. En otra modalidad, se emplea el método de la presente invención para tratar un trastorno del sueño al administrar
 5 un compuesto de la Fórmula II. El trastorno del sueño es, por ejemplo, anormalidad del ritmo circadiano, insomnio, parasomnia, síndrome de apnea del sueño, narcolepsia o hipersomnia.

En otro aspecto, la presente invención se refiere
 10 a un método para modular el sueño en un individuo al administrársele una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula III:



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
 m y n son, de manera independiente, 0, 1, 2, 3 ó 4, X está

206
205

ausente, O, S, C(O), SO o SO₂; R₂, R₃, R₆ y R₇ son, de manera independiente, seleccionados de H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, CH₂OCH₃ y CH₂OCH₂CH₃; R₉ y R₁₀, son, de manera independiente, H, alquilo de cadena lineal C₁-C₆;
5 alquilo ramificado C₂-C₆, o R₉ y R₁₀, junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos; Z se selecciona de CO₂H, CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-cicloalquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo, CONHS(O)₂-arilo, CONHS(O)₂-heteroarilo y
10 tetrazol; siempre y cuando Z sea COOH y R₆ sea H, F, Cl o Br, R₂, R₃, R₇ y R₉-R₁₀ cada uno no sea hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté ausente.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula III para emplearse en los métodos de la presente invención
15 tienen una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 500 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, α1 y α2 que es mayor de 500 nM y/o
20 mayor de 5 veces que la K_i con respecto al receptor H1; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos
25 de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la

207
206

consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia
5 obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la
10 administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

15 En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula III para emplearse en los métodos de la presente invención tienen una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 inferior de 300 nM; una K_i con respecto a la
20 unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que es mayor de 1 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo;
25 un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no

208
207

menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula III para emplearse en los métodos de la presente invención tiene una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 150 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2 y M3 que es mayor de 10 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total

209
208

acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 17 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 5 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 6 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora ni la tonalidad motora en relación con los efectos normales del sueño.

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula III usado en el método de la presente invención, R_6 no es H, F, Cl o Br. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III usado en el método de la presente invención, R_2 , R_3 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III usado en el método de la presente invención, R_2 , R_3 y R_6-R_7 son de manera independiente H, F, Cl, Br, metilo, metoxi, metoximetileno o hidroxilo. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula

210
709

III usado en el método de la presente invención, R_6 es metoxi.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III usado en el método de la presente invención, R_6 es metoxi, y R_2 , R_3 y R_7 son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III usado en el método de la presente invención, R_2 es metilo o metoxi, y R_3 , R_6 y R_7 son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III usado en el método de la presente invención, R_3 es metilo, y R_2 , R_6 y R_7 son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III usado en el método de la presente invención, en donde R_7 es metoxi, y R_2 , R_3 y R_6 son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III usado en el método de la presente invención, R_9 y R_{10} son cada uno metilo. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III usado en el método de la presente invención, R_9 y R_{10} , junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro de tamaño 3.

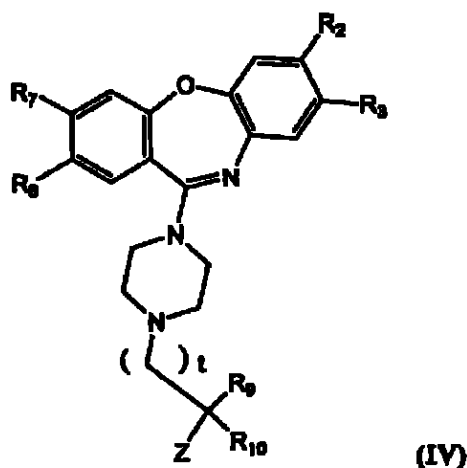
En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula III usado en el método de la presente invención, X está ausente. En otra modalidad, X está ausente, y la suma de m y n es 1 ó 2.

En una modalidad, se usa el método para modular

24211

el sueño al administrar un compuesto de la Fórmula III, por ejemplo, se emplea el método para disminuir el tiempo para iniciar el sueño, incrementar la duración del lapso de sueño promedio y/o para incrementar la duración del lapso máximo de sueño. En otra modalidad, se emplea el método de la presente invención para tratar un trastorno del sueño al administrar un compuesto de la Fórmula III. El trastorno del sueño es, por ejemplo, anormalidad del ritmo circadiano, insomnio, parasomnia, síndrome de apnea del sueño, narcolepsia o hipersomnia.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la modulación del sueño en un individuo al administrársele una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: t es 1, 2, 3 ó 4; R₂, R₃, R₆ y R₇ son, de manera

212

independiente, H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OH, OCH₃, CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃; R₉-R₁₀ son H, CH₃, CH₂CH₃, o R₉ y R₁₀, junto con el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos; y Z se
5 selecciona de CO₂H, CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-cicloalquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo, CONHS(O)₂-arilo, CONHS(O)₂-heteroarilo, o tetrazol; siempre y cuando Z sea COOH y R₆ sea H, F, Cl o Br, R₂, R₃, R₇ y R₉-R₁₀ cada uno no sea hidrógeno.

10 En una modalidad, los compuestos de la Fórmula IV para emplearse en los métodos de la presente invención tienen una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 500 nM; una K_i con respecto a la unión
15 fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, α1 y α2 que es mayor de 500 nM y/o mayor de 5 veces que la K_i con respecto al receptor H1; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de
20 que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño
25 neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a

2B
212

3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia
obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración
del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio
que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la
5 administración del compuesto a un individuo no produce
cantidades apreciables de insomnio de rebote; la
administración del compuesto a un individuo no inhibe de
manera apreciable el sueño REM; y la administración del
compuesto a un individuo no inhibe de manera
10 desproporcionada la actividad locomotora en relación con
los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula IV
para emplearse en los métodos de la presente invención
tienen una o más de las siguientes características: una
15 constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del
receptor H1 menor de 300 nM; una K_i con respecto a la unión
fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado
de M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que es mayor de 1 μ M; un
valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55%
20 del sueño no REM por hora por la tercera hora después de
que se administre el compuesto a un individuo; un
incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos
de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la
consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo
25 que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño

neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula IV para emplearse en los métodos de la presente invención tienen una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 150 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2 y M3 que es mayor de 10 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor

215
214

de 17 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 5 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 6 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora ni la tonalidad motora en relación con los efectos normales del sueño.

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula IV usado en el método de la presente invención, t es 1 ó 2.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula IV usado en el método de la presente invención es seleccionado del compuesto de las Fórmulas IVa, IVb, IVc, IVd y IVe.

En una modalidad, se emplea el método de la presente invención para modular el sueño al administrar un compuesto de la Fórmula IV, por ejemplo, se emplea el método para disminuir el tiempo para iniciar el sueño, incrementar la duración del lapso de sueño promedio y/o para incrementar la duración del lapso máximo de sueño. En otra modalidad, se emplea el método de la presente

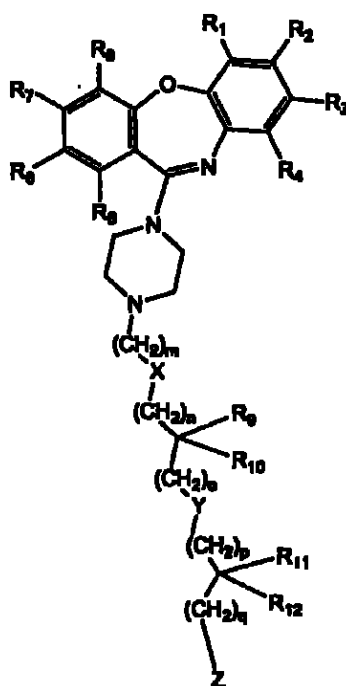
216
75

invención para tratar un trastorno del sueño al administrar un compuesto de la Fórmula IV. El trastorno del sueño es, por ejemplo, anormalidad del ritmo circadiano, insomnio, parasomnia, síndrome de apnea del sueño, narcolepsia o
5 hipersomnia.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la modulación del sueño en un individuo al administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1, 2,
10 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78,
15 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 u 88.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I:

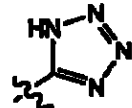
247
246

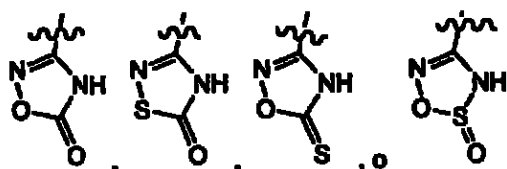


(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
 m, n, o, p y q son, de manera independiente, un número
 5 entero 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; X y Y están, de manera
 independiente, ausentes o son O, S, C(O), SO o SO₂; R₁, R₂,
 R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son, de manera independiente, H, F,
 Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, alquilo de cadena lineal C₂-C₆,
 alquilo ramificado C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo
 10 C₃-C₇, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃,
 hidroxialquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆; cualquier hidrógeno en
 los grupos CH₂ en el ligador es sustituido de manera
 opcional con H, F, Cl, OH, Br, CF₃, CH₃, alquilo de cadena
 lineal C₂-C₆, alquilo ramificado C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₇,
 15 heterociclilo C₃-C₇, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃,

22728

CH₂OCH₂CH₃, hidroxialquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆; R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son, de manera independiente, H, alquilo de cadena lineal C₁-C₆, alquilo ramificado C₂-C₆, o R₉ y R₁₀ junto con el carbono al cual se unen se ausentan o se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos, o R₁₁ y R₁₂ junto con el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos, o sustituyentes en dos distintos átomos de carbono se conectan para formar un anillo de tamaño 3, 4, 5, 6 ó 7; Z se selecciona de CO₂H, CO₂R₁₃ (donde R₁₃ es alquilo C₁-C₆) CONR₁₄R₁₅ (donde R₁₄ y R₁₅ son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo inferior) CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-cicloalquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo, CONHS(O)₂-arilo, CONHS(O)₂-heteroarilo, S(O)₂NHCO-alquilo, S(O)₂NHCO-cicloalquilo, S(O)₂NHCO-heteroalquilo, S(O)₂NHCO-arilo, S(O)₂NHCO-heteroarilo, CONHS(O)₂NH-alquilo, CONHS(O)₂NH-cicloalquilo, CONHS(O)₂NH-heteroalquilo, CONHS(O)₂NH-arilo, CONHS(O)₂NH-heteroarilo, SO₃H, SO₂H, S(O)NHCO-alquilo, S(O)NHCO-arilo, S(O)NHCO-heteroarilo, P(O)(OH)₂, P(O)OH,  (tetrazol),

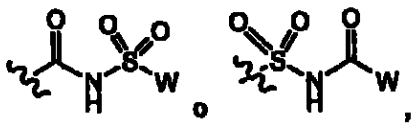


, , , , siempre y cuando Z sea COOH o COOR₁₃ y R₆ sea H o halógeno, R₁-R₅ y R₇-R₁₂ cada uno no sea

2124

hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté ausente.

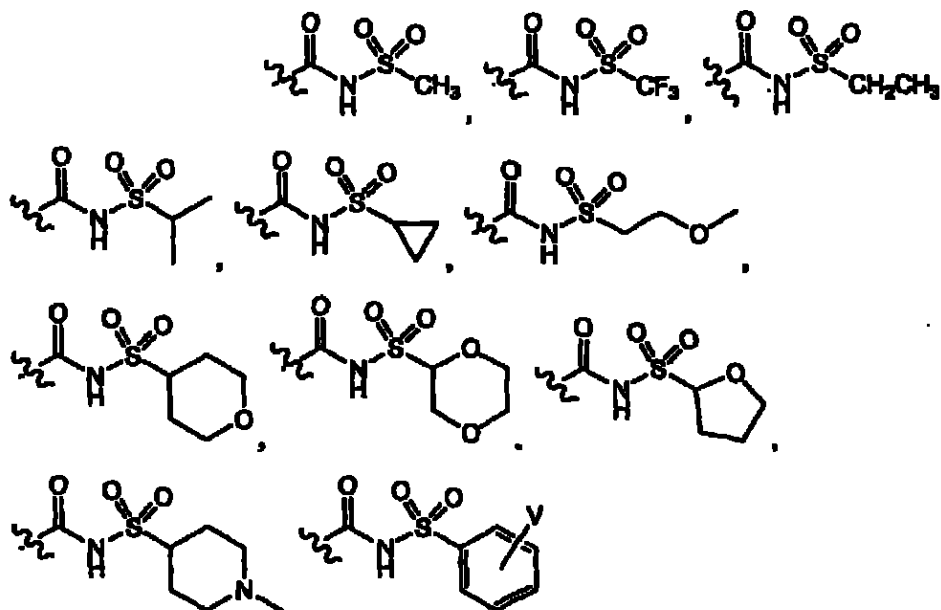
En una modalidad, Z es una sulfonamida. Los ejemplos de sulfonamidas incluyen acil sulfonamidas. Por

5 ejemplo, Z puede tener la fórmula 

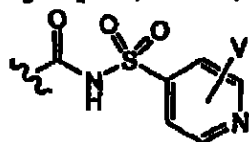
donde W es un sustituyente elegido según sea necesario para modular los efectos del área superficial polar de la entidad Z de manera que se obtenga el nivel deseado de absorción oral, penetración al SNC y el índice de excreción en la orina o bilis. Ejemplos de sustituyentes W útiles para este propósito incluyen un grupo alquilo (que opcionalmente contenga un doble o triple enlace o un heteroátomo sustituido, por ejemplo, CH_2OCH_3 o $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), un grupo cicloalquilo (que opcionalmente contenga un doble enlace), un grupo heterociclilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, ambos sustituidos de manera opcional, como por

15 ejemplo, aquellos mostrados a continuación:

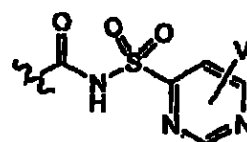
24220



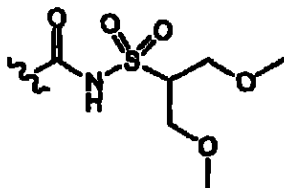
donde V es una o más cadenas secundarias seleccionadas para modular el valor de pKa de la entidad acilsulfonamida, o para afectar las propiedades físicas o metabólicas del compuesto. Los ejemplos de cadenas secundarias de V incluyen halógenos, como por ejemplo, F, Cl o Br; grupos alcoxi C₁-C₆, como por ejemplo, OCH₃ u OCH₂CH₃; grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, como por ejemplo, CH₃, CF₃ o ciclopropilo; alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con heteroátomo, como por ejemplo, CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃; grupos extrayentes de electrones, como por ejemplo, CN, una cetona, una amida o una sulfona,



(e isómeros piridilo),

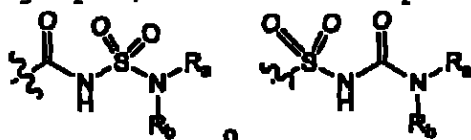


(e

221
220

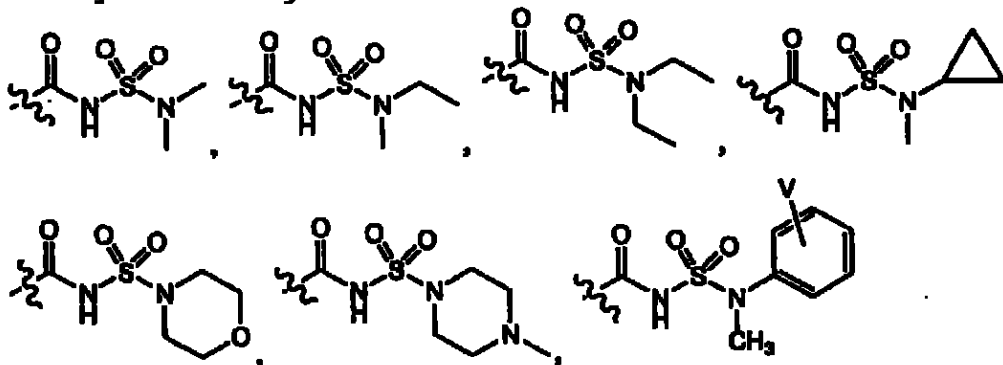
isómeros pirimidina) y

En una modalidad, Z es una sulfamida. Los ejemplos de sulfamidas incluyen acil sulfamidas. Por ejemplo, Z puede tener la fórmula



5

, donde R_a y R_b son, de manera independiente, por ejemplo un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterociclilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, sustituido opcionalmente. Los ejemplos incluyen los siguientes:



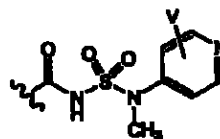
10

(donde V es un halógeno, como por ejemplo, F, Cl o Br; alcoxi C_1-C_6 , como por ejemplo, OCH_3 u OCH_2CH_3 ; alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 , como por ejemplo, CH_3 , CF_3 o ciclopropilo; alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con heteroátomo, como por ejemplo, CH_2OCH_3 o $CH_2OCH_2CH_3$; un grupo extrayente de electrones, como por ejemplo, CN, una

15

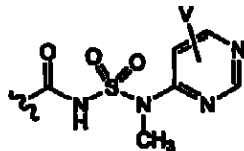
222
221

cetona, una amida o una sulfona,



(e isómeros

piridilo) o



(e isómeros pirimidina).

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_6 no es hidrógeno ni halógeno. En otra modalidad, en el
5 compuesto de la Fórmula I, R_6 es metilo, metoxi, metoximetileno o hidroxilo.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_1-R_5 y R_7-R_8 son cada uno hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula
10 I, por lo menos uno de R_1-R_8 es un sustituyente que no es hidrógeno y el resto de R_1-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos uno de R_1-R_8 que no es hidrógeno es de manera independiente metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxilo.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula
15 I, por lo menos dos de R_1-R_8 son sustituyentes que no son hidrógeno, y el resto de R_1-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos uno de R_1-R_8 que no es hidrógeno es de manera independiente metilo, metoxi, metoximetileno,
20 fluoro, cloro, bromo o hidroxilo.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, por lo menos tres de R_1-R_8 son sustituyentes que no son

2233

hidrógeno, y el resto de R_1-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos tres de R_1-R_8 que no son hidrógeno son de manera independiente metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

- 5 En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_2 es un sustituyente que no es hidrógeno. Por ejemplo, R_2 es, por ejemplo, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_3 es un sustituyente que no es hidrógeno.
- 10 Por ejemplo, R_3 es, por ejemplo, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_7 es un sustituyente que no es hidrógeno. Por ejemplo, R_7 es, por ejemplo, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro,
- 15 bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_2 y R_3 son sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_2 y R_3 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto
- 20 de la Fórmula I, R_2 y R_6 son sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_2 y R_6 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_2 y R_7 son sustituyentes que no son
- 25 hidrógeno. Por ejemplo, R_2 y R_7 son, por ejemplo, de manera

224
223

independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_3 y R_6 son sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_3 y R_6 son, por ejemplo, de manera

5 independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_3 y R_7 son sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_3 y R_7 son, por ejemplo, de manera

10 independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_6 y R_7 son sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_6 y R_7 son, por ejemplo, de manera

15 independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 y R_7-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_2 es metilo o metoxi, y R_1 y R_3-R_8 son hidrógeno. En otra

modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_3 es metilo, y R_1-R_2 y R_4-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, en el

20 compuesto de la Fórmula I, R_7 es metoxi, y R_1-R_6 y R_8 son hidrógeno.

En una modalidad, por lo menos uno de R_2 , R_6 y R_7 no es hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos uno de R_2 , R_6 y R_7 es fluoro, metilo o metoxi.

25 En una modalidad, R_9 y R_{10} junto con el carbono al

225
~~224~~

cual se unen están ausentes. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula I, R_{11} y R_{12} son cada uno metilo. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son cada uno etilo. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} , junto con el carbono al cual están
5 unidos, se conectan para formar un anillo espiro de tamaño 3 a 7. El anillo espiro es, por ejemplo, un anillo de ciclopropilo.

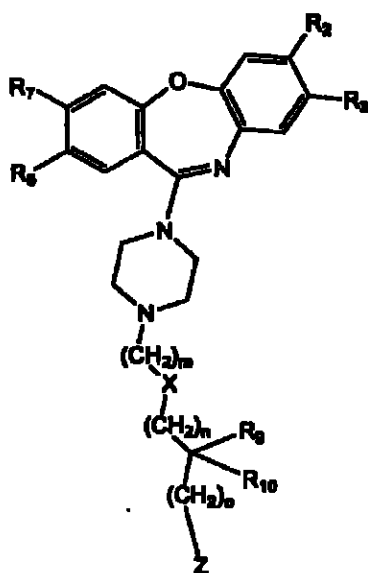
En una modalidad, q es cero. En otra modalidad, q es cero, y R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen
10 están ausentes. En otra modalidad, q es cero, R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen están ausentes, X y Y están ausentes. En otra modalidad, q es cero, R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen están ausentes, X y Y están ausentes, y la suma de m , n , o y p es 1 ó 2.

15 En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I es seleccionado de los Compuestos 1-88.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I es seleccionado de los Compuestos 1, 12, 13, 40, 61, 62, 63, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83 y 84.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula II:

226
225



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
 m, n y o son, de manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó
 5 6, X está ausente, O, S, C(O), SO o SO₂; R₂, R₃, R₆ y R₇ son,
 de manera independiente, H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, CH₂CH₃,
 CH(CH₃)₂, ciclopropilo, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃; R₉ y
 R₁₀, son, de manera independiente, H, alquilo de cadena
 lineal C₁-C₆; alquilo ramificado C₂-C₆, o R₉ y R₁₀ junto con
 10 el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un
 anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos; Z es
 COOH, COOR₁₃ (donde R₁₃ es alquilo C₁-C₆) CONHS(O)₂-alquilo,
 CONHS(O)₂-heteroalquilo, CONHS(O)₂-arilo, CONHS(O)₂-
 heteroarilo, S(O)₂NHCO-alquilo, S(O)₂NHCO-heteroalquilo,
 15 S(O)₂NHCO-arilo, S(O)₂NHCO-heteroarilo, CONHS(O)₂NH-alquilo;
 CONHS(O)₂NH-heteroalquilo; CONHS(O)₂NH-arilo; CONHS(O)₂NH-
 heteroarilo; o tetrazol, siempre y cuando Z sea COOH o

227
276

COOR₁₃ y R₆ sea H o halógeno, R₁-R₅ y R₇-R₁₂ cada uno no sea hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté ausente.

5 En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R₆ no es hidrógeno ni halógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R₆ es metilo, metoxi, metoximetileno o hidroxí.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R₂-R₃ y R₇ son cada uno hidrógeno.

10 En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R₂-R₃ y R₆-R₇ son de manera independiente hidrógeno, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

15 En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R₂ es un sustituyente que no es hidrógeno. Por ejemplo, R₂ es, por ejemplo, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R₃ es un sustituyente que no es hidrógeno. Por ejemplo, R₃ es, por ejemplo, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R₇ es un sustituyente que no es hidrógeno. Por ejemplo, R₇ es, por ejemplo, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R₂ y R₃ son sustituyentes que no son hidrógeno.

20

25

227
227

Por ejemplo, R_2 y R_3 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R_2 y R_6 son sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_2 y R_6 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R_2 y R_7 son sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_2 y R_7 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R_3 y R_6 son sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_3 y R_6 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R_3 y R_7 son sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_3 y R_7 son, por ejemplo, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R_6 y R_7 son sustituyentes que no son hidrógeno. Por ejemplo, R_6 y R_7 son, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R_6 es metoxi, y R_2 , R_3 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R_2 es

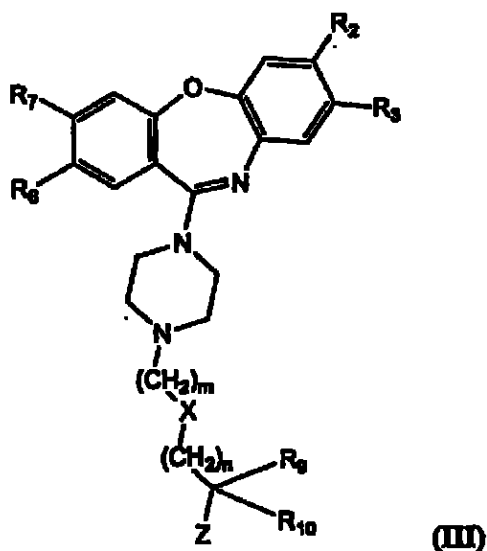
229
228

metilo o metoxi, y R_3 , R_6 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R_3 es metilo, y R_2 , R_6 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R_7 es metoxi, y R_2 , R_3 y R_6 son hidrógeno.

En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, R_9 y R_{10} son cada uno metilo. En otra modalidad, R_9 y R_{10} son cada uno etilo. En otra modalidad, R_9 y R_{10} , junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro de tamaño 3 a 7. El anillo espiro es, por ejemplo, un anillo de ciclopropilo.

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, o es cero. En otra modalidad, o es cero, y X está ausente. En otra modalidad, o es cero, X está ausente, y la suma de m y n es 1 ó 2.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
 m y n son, de manera independiente, 0, 1, 2, 3 ó 4, X está
 ausente, O, S, C(O), SO o SO₂; R₂, R₃, R₆ y R₇ son, de manera
 5 independiente, seleccionados de H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃,
 CH₂CH₃, CH(CH₂)₂, OCH₃, CH₂OCH₃ y CH₂OCH₂CH₃; R₉ y R₁₀, son, de
 manera independiente, H, alquilo de cadena lineal C₁-C₆;
 alquilo ramificado C₂-C₆ o R₉ y R₁₀, junto con el carbono al
 cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro
 10 del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos; Z se selecciona de
 CO₂H, CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-cicloalquilo, CONHS(O)₂-
 heteroalquilo, CONHS(O)₂-arilo, CONHS(O)₂-heteroarilo y
 tetrazol; siempre y cuando Z sea COOH y R₆ sea H, F, Cl o
 Br, por lo tanto cada uno de R₂, R₃, R₇ y R₉-R₁₀ no son
 15 hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté
 ausente.

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula

231
230

III, R₆ no es hidrógeno o F, Cl o Br.

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula III, R₆ no es hidrógeno o F, Cl o Br y R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno.

5 En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula III, R₂, R₃, R₆ y R₇ son, de manera independiente, hidrógeno, halógeno, metilo, metoximetileno, metoxi o hidroxí.

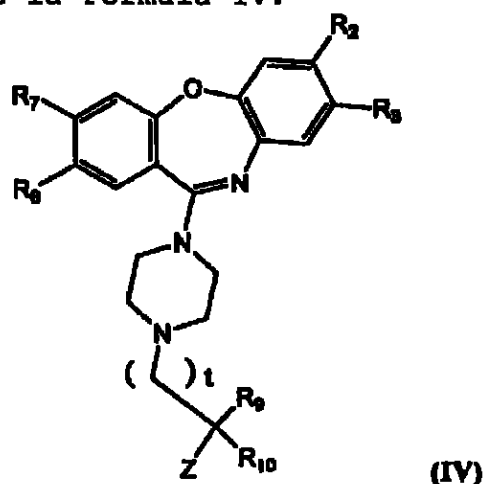
10 En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula III, R₆ es metoxi. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III, R₆ es metoxi, y R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III, R₂ es metilo o metoxi, y R₃, R₆ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III, R₃ es metilo,
15 y R₂, R₆ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III, R₇ es metoxi, y R₂, R₃ y R₆ son hidrógeno.

- En otra modalidad, en el compuesto de la Fórmula III, R₉ y R₁₀ son cada uno metilo. En otra modalidad, R₉ y
20 R₁₀, junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro de tamaño 3, por ejemplo, un anillo de ciclopropilo.

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula III, X está ausente. En otra modalidad, X está ausente, y
25 la suma de m y n es 1 ó 2.

232
231

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula IV:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
t es 1, 2, 3 ó 4; R₂, R₃, R₆ y R₇ son, de manera independiente, H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OH, OCH₃, CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃; R₉-R₁₀ son H, CH₃, CH₂CH₃, o R₉ y R₁₀, junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un
10 anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos; y Z se selecciona de CO₂H, CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-cicloalquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo y tetrazol; siempre y cuando Z sea COOH y R₆ sea H, F, Cl o Br, por lo tanto cada uno de R₂, R₃, R₇ y R₉-R₁₀ no sea hidrógeno, además siempre y
15 cuando m sea cero y X esté ausente.

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula IV, t es 1 ó 2.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula IV

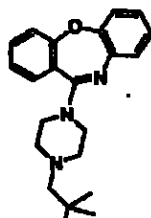
233
251

es seleccionado de un compuesto de la Fórmula IVa, IVb, IVc, IVd o IVe.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado de los Compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 u 88.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto seleccionado de los Compuestos 1, 12, 13, 40, 61, 62, 63, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83 y 84.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula del Compuesto

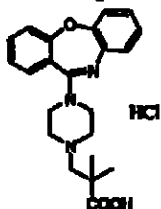


1: CC(C)(C)CN1CCN(C1)C2=CN3C(=C2)C(=C4C=CC=CC=C4O3)C5=CC=CC=C5, o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo. Por ejemplo, la presente invención se refiere a un solvato del Compuesto 1. En una modalidad, la presente invención se refiere a un hidrato del Compuesto 1. En otra modalidad, la presente invención se refiere a un profármaco del Compuesto 1.

234
752

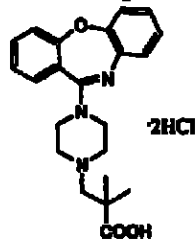
En otra modalidad, la presente invención se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1. Por ejemplo, la sal puede ser una sal de adición ácida, como por ejemplo, la sal de clorhidrato.

5 En un aspecto, la presente invención se refiere



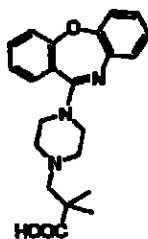
al compuesto:

En otro aspecto, la presente invención se refiere



al compuesto:

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de la fórmula:



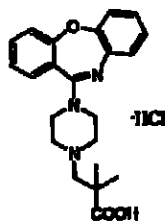
15 , (Compuesto 1) o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la composición incluye un solvato del Compuesto 1. En otra modalidad, la composición incluye un hidrato del Compuesto 1. En una modalidad, la composición incluye un profármaco

235
733

del Compuesto 1. En otra modalidad, la composición incluye una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1. Por ejemplo, la sal puede ser una sal de adición ácida. Una modalidad de una sal de adición ácida es una sal de

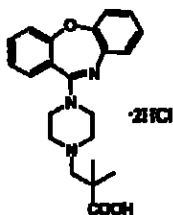
5 clorhidrato.

En una modalidad, la invención se refiere a



una composición de y a por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la invención se refiere a una

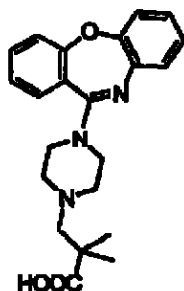


10 composición de y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para modular el sueño en un individuo, al administrar al individuo que necesite del método una

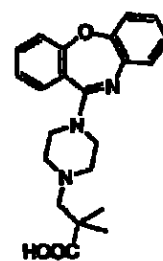
15 cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto 1:

236
234



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco del mismo. Por ejemplo, el individuo es un ser humano. En una modalidad, la modulación del sueño se selecciona de, por ejemplo, disminuir el tiempo para
5 iniciar el sueño, incrementar la duración del lapso de sueño promedio e incrementar la duración del lapso máximo de sueño. En una modalidad, la modulación de sueño trata un trastorno del sueño. Los ejemplos de trastorno del sueño incluyen anormalidad del ritmo circadiano, insomnio,
10 parasomnia, síndrome de apnea del sueño, narcolepsia e hipersomnia.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para modular el sueño en un individuo, al administrar a un individuo que necesite del método una



15 cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto 1:
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco del mismo como una composición farmacéutica que incluye por lo menos un excipiente farmacéuticamente

237
235

aceptable. Por ejemplo, el individuo es un ser humano.

En una modalidad, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente del mismo, solvato, hidrato o profármaco se coadministra con una o más terapias adicionales para modular el sueño en un individuo. Por ejemplo, el individuo es un ser humano.

La descripción anterior describe más ampliamente las características más importantes de la presente invención con el fin de que la descripción detallada de la misma que a continuación se presenta pueda comprenderse, y con el fin de que las presentes contribuciones a la técnica puedan apreciarse de una manera mejor. Otros objetivos y características de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada considerada junto con los ejemplos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En la siguiente descripción anexa se presentan detalles de una o más modalidades de la invención. Aunque en la práctica o valoración de la presente invención se puede usar cualquier método y material similares o equivalentes a aquellos descritos en esta divulgación, ahora se describirán los métodos y materiales preferidos. Otras características, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción. En la

238
236

especificación, las formas singulares también incluyen el plural, a menos que el contexto claramente dicte algo distinto. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en esta divulgación
5 tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por alguien de experiencia ordinaria en la técnica a la cual pertenece esta invención. En el caso de conflicto, la presente especificación tendrá prioridad.

Definiciones

10 Por conveniencia, ciertos términos usados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones anexas se recolectan en este punto.

 El término "tratamiento" o "tratar", incluye cualquier efecto, como por ejemplo, la disminución,
15 reducción, modulación o eliminación, que origine el mejoramiento de la condición, enfermedad, trastorno, etc. El término "tratamiento" o "tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, la disminución, reducción, modulación o eliminación, que origine la mejoría de la condición,
20 enfermedad, trastorno, etc. El término "Tratamiento" de un estado de enfermedad incluye: (1) prevenir el estado de enfermedad, es decir, causando que no se desarrollen los síntomas clínicos del estado de enfermedad en un individuo que pueda estar expuesto o predispuesto al estado de
25 enfermedad, pero que aún no experimente o muestre síntomas

234
237

del estado de enfermedad; (2) inhibir el estado de enfermedad, es decir, interrumpir el desarrollo del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos; o (3) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar la regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos. El término "estado de enfermedad" significa cualquier enfermedad, condición, síntoma o indicación.

El término "alquilo" incluye grupos alifáticos saturados, incluidos los grupos alquilo de cadena lineal (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo), grupos alquilo de cadena ramificada (por ejemplo, isopropilo, tert-butilo, isobutilo), grupos cicloalquilos (por ejemplo, grupos alicíclicos), (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilos sustituidos con alquilo, grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. El término "alquilo" además incluye grupos alquilo que tienen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fosforo que reemplazan a uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburos, por ejemplo, CH_2OCH_3 o $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ sustituidos con heteroátomos. En ciertas modalidades, un alquilo de cadena ramificada o de cadena lineal tienen seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ para

240
238.

cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada), y en otras modalidades cuatro o menos átomos de carbono. De modo similar, los cicloalquilos tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo, y en otras modalidades
5 tienen cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El término "C₁-C₆" incluye grupos que contienen 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. El término "C₂-C₆" incluye grupos alquilo que contienen 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

El término "alquilo" también incluye tanto
10 "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", este último se refiere a entidades alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un átomo de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburos. Estos sustituyentes pueden incluir, por
15 ejemplo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo,
20 dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (entre los que se incluyen, -NH₂, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (entre los que se incluyen, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino,
25 carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo,

241
2259

alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos,
alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamida, nitro,
trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo,
o una entidad aromática o heteroaromática. Los
5 cicloalquilos pueden estar sustituidos, por ejemplo, con
los sustituyentes descritos líneas arriba. Una entidad
"alquiloarilo" o una entidad "aralquilo" es un alquilo
sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo
(bencilo)). El término "alquilo" también incluye las
10 cadenas secundarias de aminoácidos naturales y no
naturales.

El término "arilo" incluye grupos con
aromaticidad, entre los que se incluyen, grupos aromáticos
de 5 y 6 miembros "no conjugados" o de un solo anillo que
15 pueden incluir 0, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, así como
sistemas multicíclicos o "conjugados" con por lo menos un
anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilos incluyen,
benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol,
isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol,
20 isooxazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina y lo
similar. Aún más, el término "arilo" incluye grupos arilos
multicíclicos, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por
ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol,
benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina,
25 isoquinolina, naptridina, indol, benzofurano, purina,

240
242

benzofurano, deazapurina o indolizina. Estos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo también pueden llamarse "heterociclos de arilo", "heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático
5 puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con este tipo de sustituyentes tal como se describió líneas arriba, como por ejemplo, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato,
10 alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano,
15 amino (entre los que se incluyen, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (entre los que se incluyen, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos,
20 alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamida, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una entidad aromática o heteroaromática. Los grupos arilo también pueden estar fusionados o pueden estar formando puente con anillos alicíclicos o heterocíclicos, los cuales
25 no son aromáticos con el fin de formar un sistema

247
248

multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxifenilo).

El término "alquenilo" incluye grupos alifáticos no saturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos líneas arriba, pero que contengan por lo menos un doble enlace. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos cicloalquenilo (por ejemplo, alicíclicos) (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con un grupo alquilo o alquenilo o grupos alquenilo sustituidos con cicloalquenilo. El término "alquenilo" además incluye grupos alquenilo, que incluyan átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburos. En ciertas modalidades, un grupo alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₂-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada). De modo similar, los grupos cicloalquenilo pueden tener 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y en otra modalidad, tienen cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. El término "C₂-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen 2, 3, 4, 5 ó 6

242
245

átomos de carbono.

El término "alquenilo" también incluye tanto "alquenilos no sustituidos" como "alquenilos sustituidos", esto último se refiere a entidades alquenilo que tengan
5 sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburos. Este tipo de sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi,
10 ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (entre los que se incluyen, -NH₂,
15 alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (entre los que se incluyen, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato,
20 sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una entidad aromática o heteroaromática.

El término "alquinilo" incluye grupos alifáticos no saturados análogos en longitud y posible sustitución a
25 los alquilos descritos líneas arriba, pero que contengan

293
245

por lo menos un triple enlace. Por ejemplo, el término "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo), grupos alquinilo de cadena ramificada y grupos alquinilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término "alquinilo" además incluye grupos alquinilo que tienen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburos. En ciertas modalidades, un grupo alquinilo de cadena ramificada o cadena lineal tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₂-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada). El término "C₂-C₆" incluye grupos alquinilo que contengan 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

El término "alquinilo" también incluye tanto "alquínilos no sustituidos" como "alquínilos sustituidos", este último se refiere a entidades alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un átomo de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburos. Estos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo,

244
246

aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo,
dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo,
fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (entre los que
se incluyen, -NH_2 , alquilamino, dialquilamino, arilamino,
5 diarilamino y alquilarilamino), acilamino (entre los que se
incluyen, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino,
carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo,
alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos,
alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro,
10 trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo,
o una entidad aromática o heteroaromática.

A menos que se indique de algún otro modo el
número de carbonos, el término "alquilo inferior" incluye
un grupo alquilo, tal como se definió líneas arriba, pero
15 que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono,
en otra modalidad, un grupo alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6
átomos de carbono en su estructura de cadena principal. Las
entidades "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior"
tienen longitudes de cadena de, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6
20 átomos de carbono.

El término "acilo" incluye compuestos y entidades
que contienen el radical acilo ($\text{CH}_3\text{CO-}$) o un grupo
carbonilo. El término "acilo sustituido" incluye grupos
acilo donde uno o más de los átomos de hidrógeno son
25 reemplazados por medio, por ejemplo, de grupos alquilo,

245
247

grupos alquínilo, halógenos, hidroxilo, alquilarcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, ariloxícarboniloxi, carboxilato, alquilarcarbonilo, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaraminocarbonilo, 5 dialquilaraminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (entre los que se incluyen, -NH_2 , alquilaramino, dialquilaramino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (entre los que se incluyen, alquilarcarbonilamino, arilcarbonilamino, 10 carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una entidad aromática o heteroaromática.

15 El término "acilamino" incluye entidades en donde una entidad acilo está enlazada a un grupo amino (-C(O)N- o -NC(O)-). Por ejemplo, el término incluye los grupos alquilarcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

20 El término "aroilo" incluye compuestos y entidades con una entidad arilo o heteroarómica enlazada a un grupo carbonilo. Los ejemplos de grupos aroilo incluyen fenilcarboxi, naftilcarboxi, etc.

El término "alcóxialquilo", "alquilaraminoalquilo" 25 y "tioalcóxialquilo" incluye grupos alquilo, tal como se

246
248

describió líneas arriba, los cuales además incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre que reemplazan uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburos, por ejemplo, CH_3OCH_2- , $\text{CH}_3\text{NHCH}_2-$ ó CH_3SCH_2- .

- 5 El término "alcoxi" o "alcoxilo" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos enlazados covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi (o radicales alcoxilo) incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y
- 10 pentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos, como por ejemplo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi,
- 15 carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (entre los que se incluyen, $-\text{NH}_2$, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (entre los que se
- 20 incluyen, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro,
- 25 trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo,

247
240

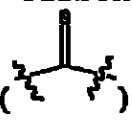
o entidades aromáticas o heteroaromáticas. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero sin limitarse a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

5 Los términos grupo "heterociclilo" o "heterocíclico" incluye estructuras de anillo cerrado, por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10-, o anillos de 4, 5, 6 ó 7 miembros, los cuales incluyen uno o más heteroátomos. En una modalidad, la estructura de anillo es un anillo de 5 ó 10 6 miembros. El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento distinto del carbono o hidrógeno. Los ejemplos de heteroátomos incluyen átomos de nitrógeno, oxígeno, azufre y fosforo.

 Los grupos heterociclilo pueden estar saturados o 15 no saturados e incluir, por ejemplo, pirrolidina, oxolano, tiolano, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas, como por ejemplo, azetidionas y pirrolidinonas, sultamas y sultonas. Los grupos heterocíclico, por ejemplo, pirrol y furano pueden tener un carácter aromático. Los 20 grupos heterocíclico incluyen una estructura fusionada de anillos, como por ejemplo, la quinolina e isoquinolina. Otros ejemplos de grupos heterocíclico incluyen piridina y purina. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con este tipo de sustituyentes, tal 25 como se describió líneas arriba, como por ejemplo,

248
250

halógeno, hidroxilo, alquylcarboniloxi, arylcarboniloxi,
 alcóxicarboniloxi, arilóxicarboniloxi, carboxilato,
 alquylcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo,
 alquiltiocarbonilo, alcóxilo, fosfato, fosfonato,
 5 fosfinato, ciano, amino (entre los que se incluyen, $-NH_2$,
 alquylamino, dialquylamino, arylamino, diarilamino y
 alquylarilamino), acilamino (entre los que se incluyen,
 alquylcarbonilamino, arylcarbonilamino, carbamoilo y
 ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio,
 10 tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo,
 sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido,
 heterociclilo, o una entidad aromática o heteroaromática.
 Los grupos heterocíclico también pueden estar sustituidos
 en uno o más átomos constituyentes con, por ejemplo, un
 15 alquilo inferior, un alquénilo inferior, un alcóxi
 inferior, un alquiltio inferior, un alquylamino inferior,
 un alquylcarboxilo inferior, un nitro, un hidroxilo, $-CF_3$,
 o $-CN$, o similares.

El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxi" incluye
 20 compuestos y entidades que contengan un átomo de carbono
 conectado con un doble enlace a un átomo de azufre .

El término "éter" incluye compuestos y entidades
 que contengan un átomo de oxígeno enlazado a dos distintos
 átomos o heteroátomos de carbono. Por ejemplo, el término

249
25

incluye "alcoxialquilo" el cual se refiere a un grupo alquilo, alqueno o alquino enlazado covalentemente a un átomo de oxígeno el cual está unido covalentemente a otro grupo alquilo.

5 El término "éster" incluye compuestos y entidades que contengan un átomo o un heteroátomo de carbono enlazado a un átomo de oxígeno el cual está unido al átomo de carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxycarboxi, como por ejemplo, metoxycarbonilo, 10 etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, etc. Los grupos alquilo, alqueno o alquino son tal como se describieron líneas arriba.

 El término "tioéter" incluye compuestos y entidades que contengan un átomo de azufre enlazado a dos 15 distintos carbonos o heteroátomos. Los ejemplos de tioéteres incluyen, pero sin limitarse a, alquiltioalquilos, alquiltioalquenos y alquiltioalquinos. El término "alquiltioalquilos" incluye compuestos con un grupo alquilo, alqueno o alquino 20 enlazado a un átomo de azufre el cual está enlazado a un grupo alquilo. De modo semejante, el término "alquiltioalquenos" y "alquiltioalquinos" se refiere a compuestos y entidades en donde un grupo alquilo, alqueno o alquino está enlazado con un átomo de azufre el cual 25 está enlazado covalentemente a un grupo alquino.

256
252

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con una entidad -OH u -O⁻.

El término "halógeno" incluye flúor, bromo, cloro, yodo, etc. El término "perhalogenado" en términos
5 generales se refiere a una entidad en donde todos los hidrógenos son reemplazados por átomos de halógeno.

El término "sustituyente que no es hidrógeno" se refiere a sustituyentes a parte del hidrógeno. Los ejemplos no restrictivos incluyen grupos alquilo, grupos alcoxi,
10 grupos halógeno, grupos hidroxilo, grupo arilo, etc.

El término "policiclilo" o "radical policíclico" se refiere a dos o más anillos cíclicos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclicos) en los cuales dos o más carbonos son
15 comunes a anillos inmediatos. Los anillos que se enlazan a través de átomos no adyacentes son llamados anillos "en puente". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con estos sustituyentes, tal como se describió líneas arriba, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo,
20 alquilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo,
25 alquenilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo,

251
53

alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino
(entre los que se incluyen, -NH₂, alquilamino,
dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino),
acilamino (entre los que se incluyen, alquilcarbonilamino,
5 arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino,
sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos,
alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro,
trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilo,
alquilarilo, o una entidad aromática o heteroaromática.

10 Un "grupo aniónico", tal como se emplea en esta
divulgación, se refiere a un grupo que tiene carga negativa
en un pH fisiológico. Los grupos aniónicos incluyen
carboxilato, sulfato, sulfonato, sulfinato, sulfamato,
tetrazolilo, fosfato, fosfonato, fosfinato o fosforotioato
15 o equivalentes funcionales de los mismos. El término
"equivalentes funcionales" de grupos aniónicos está
destinado a incluir bioisoésteres, por ejemplo,
bioisoésteres de un grupo carboxilato. Los bioisoésteres
abarcen tanto los equivalentes bioisostéricos clásicos y
20 equivalentes bioisostéricos no clásicos. En la técnica se
conocen los bioisostéricos clásicos y no clásicos (véase
por ejemplo, Silverman, R. B. *The Organic Chemistry of Drug
Design and Drug Action*, Academic Press, Inc.: San Diego,
Calif., 1992, pp. 19-23). Un ejemplo de un grupo aniónico
25 es un carboxilato.

232
251

El término "grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando se unen a un grupo reactivo en una molécula enmascaran, reducen o evitan esa reactividad. Los ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en la obra de Green y Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, (Wiley, 2ª ed. 1991); Harrison y Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); y Kocienski, *Protecting Groups*, (Verlag, 3ª ed. 2003).

El término "grupo protector amina" está destinado a significar un funcional que convierte una amina, amida u otra entidad que contenga un nitrógeno en un grupo químico diferente que sea prácticamente inerte a las condiciones de una reacción química particular. Los grupos protectores amina de preferencia se retiran con facilidad y de manera selectiva en un buen rendimiento bajo condiciones que no afecten otros grupos funcionales de la molécula. Los ejemplos de grupos protectores amina incluyen, pero sin limitarse a, formilo, acetilo, bencilo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, t-butiloxycarbonilo (Boc), p-metoxibencilo, metoximetilo, tosilo, trifluoroacetilo, trimetilsililo (TMS), fluorenil-metiloxycarbonilo, 2-trimetilsilil-etiloxycarbonilo, 1-metil-1-(4-bifenilil) etiloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo (CBZ), 2-trimetilsilil-etanosulfonil

25/3/57

(SES), grupos tritilo y grupos tritilo sustituidos, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (FMOC), nitro-veratriloxy-carbonilo (NVOC) y similares. Aquellos expertos en la técnica identifican con facilidad otros grupos protectores amina adecuados.

Los grupos protectores hidroxí representativos incluyen aquellos donde el grupo hidroxí está ya sea acilado o alquilado, como por ejemplo, bencilo y tritil éteres, así como alquil éteres, tetrahidropiranyl éteres, trialquilosilil éteres y allyl éteres.

Se entiende que los términos "compuesto estable" y "estructura estable" indican un compuesto que es suficientemente potente para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y es lo suficientemente potente para su formulación en un agente terapéutico eficaz.

En la presente especificación, por conveniencia en algunos casos la fórmula estructural del compuesto representa un cierto isómero, pero la presente invención incluye todos los isómeros, como por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, esteroisómeros, tautómeros y similares que puedan presentarse estructuralmente y una mezcla de isómeros, y no se limita a la descripción de la fórmula por conveniencia, y puede ser cualquiera del isómero o una

25A
25

mezcla de ellos. Por consiguiente, se puede presentar un átomo de carbono asimétrico en la molécula y se puede presentar un compuesto ópticamente activo y un compuesto racémico en el compuesto, pero la presente invención no se limita a ellos e incluye a cualquier otro. Además, se puede presentar un polimorfismo cristalino, pero no está limitado a ello, pero cualquier forma cristalina puede ser única o una mezcla de formas cristalinas, o un anhídrido o hidrato. Además, en el alcance de la presente invención se incluye el llamado metabolito que es producido por la degradación del presente compuesto *in vivo*.

Se deberá percibir que la estructura de algunos de los compuestos de la invención incluye átomos de carbono asimétricos (quirales). En consecuencia, se tiene que comprender que los isómeros que surgen de esta asimetría son incluidos dentro del alcance de la invención, a menos que se indique algo diferente. Se pueden obtener este tipo de isómeros en una forma prácticamente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante la síntesis esteroquímicamente controlada. Los compuestos de esta invención pueden existir en forma esteroisomérica, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas.

El término "isomerismo" significa compuestos que tiene fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en

25/1/5

su naturaleza o en la secuencia común de sus átomos o en el arreglo de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en el arreglo de sus átomos en el espacio son llamados "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son
5 imágenes idénticas de algún otro son llamados "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes idénticas que no se pueden superimponer son llamados "enantiómeros" o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos es
10 llamado un "centro quiral".

El término "isómero quiral" significa un compuesto con por lo menos un centro quiral. Tiene dos enantiómeros de quiralidad opuesta y puede existir ya sea como un enantiómero individual o como una mezcla de
15 enantiómeros. Una mezcla que contenga cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta es llamada "mezcla racémica". Un compuesto que tenga más de un centro quiral tiene dos pares enantioméricos 2^{n-1} , donde n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de
20 un centro quiral pueden existir ya sea como diastereómeros individuales o como una mezcla de diastereómeros, llamados "mezcla diastereomérica". Cuando se presenta un centro quiral, se puede caracterizar un estereoisómero mediante la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. El
25 término configuración absoluta se refiere al arreglo en el

256
153

espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los
sustituyentes unidos al centro quiral bajo consideración se
clasifican de acuerdo con la regla de secuencia de Cahn,
Ingold y Prelog. (Cahn et al, *Angew. Chem. Inter. Edit.*
5 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966,
78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612;
Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, J., *Chem.*
Educ. 1964, 41, 116).

El término "isómeros geométricos" significa los
10 diastereómeros que deben su existencia a la rotación en
bisagra alrededor de enlaces dobles. Estas configuraciones
se diferencian en sus nombres por los prefijos cis y trans,
o Z y E, los cuales indican que los grupos se encuentran en
el mismo lado o un lado opuesto del doble enlace en la
15 molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prolog.

Además, las estructuras y otros compuestos
discutidos en esta solicitud incluyen todos los isómeros
atrópicos de los mismos. Los "isómeros atrópicos" son un
tipo de estereoisómeros en los cuales los átomos de los
20 isómeros están configurados de forma diferente en el
espacio. Los isómeros atrópicos deben su existencia a una
rotación restringida causada por el impedimento de la
rotación de grandes grupos alrededor de un enlace central.
Estos isómeros atrópicos por lo habitual existen como una
25 mezcla, sin embargo, como resultado de los recientes

257.
254

avances en las técnicas de cromatografía, en casos selectos ha sido posible separar mezclas de dos isómeros atrópicos.

Los términos "polimorfos cristalinos" o "polimorfos" o "formas cristalinas" significan estructuras cristalinas en las cuales un compuesto (o una sal o solvato del mismo) puede cristalizarse en distintos arreglos de empaquetado cristalino, todos los cuales tienen la misma composición elemental. Las distintas formas cristalinas por lo habitual tienen distintos patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojo, puntos de fusión, dureza de densidad, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El solvente de recristalización, el índice de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden causar una forma cristalina dominante. Se pueden preparar polimorfos cristalinos de los compuestos mediante cristalización bajo distintas condiciones. Por ejemplo, usando distintos solventes o distintas mezclas de solvente para la recristalización; la cristalización a distintas temperaturas; varios modos de enfriamiento, fluctuando de un enfriamiento muy rápido a un enfriamiento muy lento durante la cristalización y similares. Los polimorfos también se obtienen al calentar o fundir los compuestos distintos después de un enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos es determinada por espectroscopia

258
102

de resonancia magnética nuclear de sonda sólida, espectroscopia infrarroja, calorimetría de escaneo diferencial, difracción de rayos X en polvo y otras técnicas conocidas por alguien experto en la técnica.

5 Además, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir como una forma hidratada o no hidratada (el anhidro) o como solvatos con otras moléculas solventes. Los ejemplos no limitantes de los hidratos incluyen monohidratos, 10 dihidratos, etc. Los ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

El término "tautómeros" se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren considerablemente en el arreglo de los átomos, pero que existen en equilibrio fácil y 15 rápido. Se tiene que comprender que los compuestos de las Fórmulas I-IVe pueden describirse como distintos tautómeros. Se debe también comprender que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, todas las formas tautoméricas están destinadas a estar dentro del alcance de 20 la presente invención, y al nombrar los compuestos no se excluye ninguna forma tautómera.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en una forma tautomérica que también está destinada a estar dentro del alcance de la presente 25 invención.

259
201

Los compuestos, sales y profármacos de la presente invención pueden existir en distintas formas tautoméricas, incluidas la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina y los isómeros geométricos y las mezclas de los mismos. Todas las formas tautoméricas de este tipo se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, usualmente predomina un tautómero. Aún cuando se puede describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos.

Un tautómero es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que con facilidad se convierten a partir de una forma isomérica a otra. Esta reacción produce la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado por un intercambio de dobles enlaces adyacentes y conjugados. En soluciones donde es posible la tautomerización, se logrará un equilibrio químico de los tautómeros. El índice exacto de los tautómeros depende de diversos factores, incluyendo la temperatura, el solvente y el pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles mediante las tautomerizaciones se llama tautomerismo.

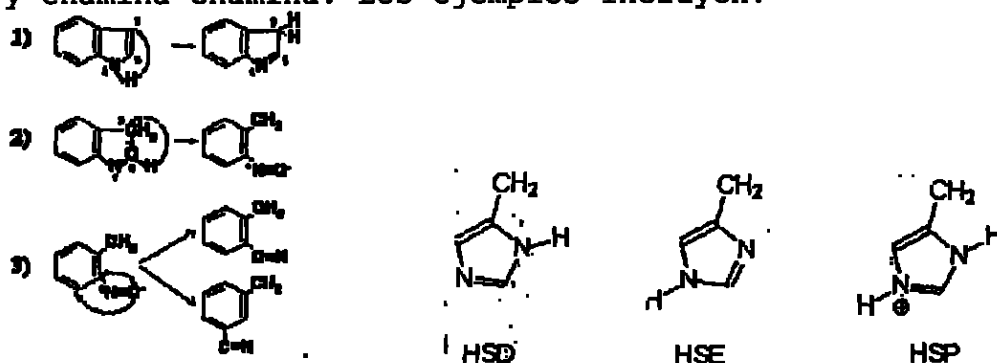
De los varios tipos de tautomerismo que son posibles, comúnmente se observan dos. En el tautomerismo ceto-enol ocurre un desplazamiento simultáneo de electrones

280
262

y de un átomo de hidrógeno. El tautomerismo anillo-cadena, es exhibido por la glucosa. Surge como resultado del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar que reacciona con uno de los grupos hidroxí (-OH) en la misma molécula para producir una forma cíclica (forma de anillo).

Las tautomerizaciones son catalizadas por: Base: 1. desprotonación; 2. formación de un anión deslocalizado (por ejemplo, un enolato); 3. protonación en una posición distinta del anión; Ácido: 1. protonación; 2. formación de un catión deslocalizado; 3. desprotonación en una posición distinta adyacente al catión.

Los pares tautoméricos comunes son: tautomerismo de cetona-enol, amida-nitrilo, lactama-lactim, amida-ácido imídico en anillos heterocíclicos (por ejemplo, en la guanina de núcleo bases, timina y citocina), amina-enamina y enamina-enamina. Los ejemplos incluyen:



El término "solvatos" significa formas de adición solventes que contienen ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas del solvente. Algunos compuestos

26/1
163

5 tienen una tendencia a atrapar un índice molar fijo de las moléculas solventes en el estado sólido cristalino, formando con ello un solvato. Si el solvente es el agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las cuales el agua retiene su estado molecular como H_2O , esta combinación es capaz de formar uno o más hidratos.

10 Como se usan en esta divulgación, el término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro, pero que difiere ligeramente en su composición (como en el reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento distinto o en la presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional). Por consiguiente, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia, pero no en estructura ni en origen al compuesto de referencia.

20 Como se define en esta divulgación, el término "derivado" se refiere a compuestos que tienen una estructura de núcleo común, y son sustituidos por varios grupos tal como se describe en esta divulgación. Por ejemplo, todos los compuestos representados por la Fórmula I son derivados de loxapina, y tienen la Fórmula I como un

262
164

núcleo común.

El término "bioisótero" se refiere a un compuesto originado del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con otro, ampliamente similar, átomo o grupo de átomos. El objetivo de un reemplazo bioisostérico es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares al compuesto de origen o patrón. El reemplazo bioisostérico puede tener una base fisicoquímica o topológica. Los ejemplos de bioisósteros del ácido carboxílico incluyen acil sulfonamidas, tetrazoles, sulfonatos y fosfonatos. Véase por ejemplo, Patani y LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176 (1996). En algunas modalidades, Z es un ácido carboxílico o un bioisótero del ácido carboxílico.

El término "compuestos similares a loxapina" o "compuestos análogos a loxapina" "compuestos similares a loxapina" o "compuestos derivados de loxapina" está destinado a incluir análogos de loxapina o antihistaminas que incluyen dos grupos arilo enlazados al mismo átomo al cual están enlazados a través de un sistema de anillo tricíclico, por ejemplo, un anillo de siete miembros que contiene oxígeno y nitrógeno (es decir, similar al de la loxapina) enlazado para colocar un anillo de piperazina.

El término "antihistamina" se refiere a un compuesto que se une a un receptor H1 y que bloquea la

263
265

actividad de la histamina, y/o reduce la actividad constitutiva del receptor.

Tal como se usa en esta divulgación, el término "trastorno del sueño" incluye condiciones reconocidas por un experto en la técnica como trastornos del sueño, por ejemplo, condiciones conocidas en la técnica o condiciones que se han propuesto como trastornos del sueño o que se han descubierto como trastornos del sueño. Un trastorno del sueño también surge en un individuo que tiene otros trastornos médicos, enfermedades o lesiones, o en un individuo que esté siendo tratado con otros medicamentos o tratamientos médicos, donde el individuo, como resultado, tiene dificultad para conciliar el sueño y/o permanecer dormido, o experimenta un sueño no reparador o un sueño no reconstituyente, por ejemplo, el individuo experimenta carencia de sueño.

El término "tratamiento de un trastorno del sueño" también incluye el tratamiento de un componente del trastorno del sueño de otros trastornos, por ejemplo, trastornos del SNC (por ejemplo, trastornos mentales o neurológicos, por ejemplo, ansiedad). Además, el término "tratamiento del trastorno del sueño" incluye el efecto benéfico de aliviar otros síntomas asociados con la enfermedad.

El término "tiempo pico de sueño no REM" se

264
265

define como una cantidad pico absoluta de sueño no REM por hora posterior al tratamiento, con la administración farmacológica que sucede en el tiempo circadiano (CT) 18, el cual es 6 horas después de estar sin luz en una rata de laboratorio nocturna cuando se aloja en un ciclo de luz-5 oscuridad (LD) 12:12 (12 horas a la luz y 12 horas a la oscuridad). Los criterios nominales de sueño no REM al 55% por hora es equivalente a 33 minutos de sueño no REM por hora.

10 Tal como se emplea en esta divulgación, el término "sueño no REM acumulativo" se define como el incremento agregado total neto en el número de minutos de sueño no REM, medido durante toda la duración de un efecto somnífero del medicamento, lo cual habitualmente, pero no
15 siempre, sucede en las primeras 6 horas posteriores al tratamiento, ajustado por el número agregado total neto de minutos de sueño no REM que se presentan durante las horas iniciales de no tratamiento correspondientes del día registrados a las primeras 24 horas, con respecto al
20 tratamiento control del vehículo.

Tal como se define en esta divulgación, el término "lapso de sueño" se refiere a un episodio discreto de sueño continuo o casi continuo, constituido por sueño no REM, sueño REM o tanto etapa de sueño no REM como sueño
25 REM, delimitados antes y después del episodio por más de

2/5
3

dos interrupciones contiguas de 10 segundos.

Tal como se emplea en esta divulgación, el término "duración del lapso de sueño más largo" se define como el número total de minutos en los cuales un animal permanece dormido (etapas de sueño no REM y/o REM) durante el episodio o "lapso" único de sueño más largo que sucede iniciando en una hora determinada posterior al tratamiento. Los criterios de medición de la "duración del lapso de sueño" asumen que el sueño se mide de manera continua en tiempos de 10 segundos, y se califica con base en el estado predominante, se computariza o de algún otro modo se determina como una etapa de sueño discreto (donde las etapas de sueño se definen como sueño no REM, sueño REM o insomnio) durante intervalos de 10 segundos que definen una etapa o periodo.

El término "duración del lapso de sueño promedio" se define como la duración promedio (en minutos) de cada lapso de sueño que inicia en una hora determinada, independiente de la duración individual de cada episodio o lapso de sueño.

El término "insomnio de rebote" se refiere a un periodo de estado de vigilia de rebote, paradójico o compensatorio que sucede después de los efectos que promueven el sueño de un agente hipnótico o somnífero.

El término "inhibición del sueño REM se define

como la reducción del tiempo del sueño REM posterior al tratamiento en CT-18(6 horas después de no estar a la luz; LD 12:12) o en un régimen CT-5(5 horas después de estar a la luz; LD 12:12). Los compuestos que reducen el tiempo de sueño REM por más de 15 minutos (con respecto al valor inicial y al ajustado para el tratamiento vehículo) cuando se administra ya sea en un régimen CT-18 o CT-5 son considerados inaceptables.

En comparación con el sueño NREM o estado de vigilia, el sueño REM causa la depresión ventilatoria y los cambios cardiovasculares episódicos. Durante el insomnio de rebote, se magnifican los efectos fisiológicos del sueño REM y se interrumpen los ciclos de sueño normal.

Tal como se define en esta divulgación, el término "inhibición desproporcionada de la actividad locomotora" es una reducción de la actividad locomotora que excede la reducción normal y esperada en la actividad conductual atribuible al sueño.

El término "terapia de combinación" (o "coterapia") incluye la administración de un compuesto de la invención y por lo menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto benéfico de la coacción de estos agentes terapéuticos. El efecto benéfico de la combinación incluye, pero sin limitarse a, la coacción farmacocinética

y farmacodinámica que causa la combinación de los agentes terapéuticos. Las combinaciones de los compuestos de la presente invención y de los otros agentes activos pueden administrarse juntas en una combinación única o por separado. Cuando se emplea la administración separada, la administración de un elemento puede ser antes, o simultánea a, o posterior a la administración de los otros agentes. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación por lo habitual se lleva a cabo durante un periodo de tiempo definido (usualmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). En una modalidad, el término "terapia de combinación" abarca la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de los regímenes de monoterapia separados que incidentalmente o arbitrariamente producen las combinaciones de la presente invención. En otra modalidad, el término "terapia de combinación" está destinado a abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico es administrado en un momento distinto, así como la administración de estos agentes terapéuticos o por lo menos dos de los agentes terapéuticos de una manera prácticamente simultánea. Se puede llevar a cabo la administración prácticamente simultánea por ejemplo, al administrar al individuo una única cápsula que tenga el

268
270

índice fijo de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas o en cápsulas únicas de cada uno de los agentes terapéuticos. Se puede efectuar la administración secuencial o prácticamente simultánea de cada agente terapéutico por medio de cualquier vía apropiada entre las que se incluyen, pero no se limitan a, las vías orales, las vías intravenosas, las vías intramusculares y la absorción directa a través de los tejidos de membrana mucosa.

Se pueden administrar los agentes terapéuticos por la misma vía o por vías distintas. Por ejemplo, se puede administrar un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada por medio de inyección intravenosa mientras que se pueden administrar por vía oral los otros agentes terapéuticos de la combinación. Alternativamente, por ejemplo, se pueden administrar todos los agentes terapéuticos por vía oral o se pueden administrar todos los agentes terapéuticos mediante inyección intravenosa. La secuencia en la cual se administran los agentes terapéuticos no es realmente crítica. El término "terapia de combinación" también abarca la administración de los agentes terapéuticos tal como se describió anteriormente en una combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y con terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía, tratamiento por radiación, o con un dispositivo médico). Donde la terapia de combinación además

269
121

comprende un tratamiento no farmacológico, se puede llevar a cabo el tratamiento no farmacológico en cualquier momento adecuado siempre y cuando se logre un efecto benéfico de la coacción de la combinación de los agentes terapéuticos y del tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, se pueden aún lograr los efectos benéficos cuando se retira temporalmente el tratamiento no farmacológico de la administración de los agentes terapéuticos, quizá por días o incluso por semanas.

Los términos "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" tal como se usa en esta divulgación se refieren a modos de administración además de la administración parenteral y tópica, por lo habitual mediante inyección, e incluyen, sin limitación, la vía intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intramedular e inyección e infusión intraesternal.

El término "pulmonar" tal como se usa en esta divulgación, se refiere a cualquier parte, tejido u órgano cuya función primaria sea el intercambio de gas con el ambiente externo, por ejemplo, intercambio de O_2/CO_2 , dentro de un paciente. El término "pulmonar" por lo habitual se refiere a los tejidos del sistema respiratorio. Por

270
232

consiguiente, la frase "administración pulmonar" se refiere a administrar las formulaciones descritas en esta divulgación a cualquier parte, tejido u órgano cuya función primaria sea el intercambio de gases con ambiente externo (por ejemplo, boca, nariz, faringe, orofaringe, laringofaringe, laringe, tráquea, carina, bronquios, bronquiolos y alvéolos). Para los propósitos de la presente invención, el término "pulmonar" también incluye un tejido o cavidad que sea contingente al sistema respiratorio, en particular, los senos nasales.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos descritos en una forma adecuada para su administración a un individuo. En una modalidad, la composición farmacéutica se encuentra a granel o en una forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas entre las que se incluyen, una cápsula, una bolsa IV, una tableta, una bomba única, un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad del ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto descrito o sales del mismo) en una dosis unitaria de la composición es una cantidad eficaz y se varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Un experto en la técnica apreciará que algunas veces es necesario hacer diversas variaciones de rutina a la dosificación dependiendo de la edad y de la condición

del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contemplan una variedad de vías, entre las que se incluyen la vía oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, rociadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En una modalidad, el compuesto activo es mezclado bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con conservadores, agentes amortiguadores o con propelentes que sean requeridos.

El término "dosis instantánea" se refiere a formulaciones de compuestos que son formas de dosificación que rápidamente se dispersan.

El término "liberación inmediata" se define como una liberación del compuesto a partir de una forma de dosificación en un periodo relativamente breve de tiempo, por lo general de hasta aproximadamente 60 minutos. El término "liberación modificada" se define para incluir una liberación retardada, liberación prolongada o una liberación en pulsos. El término "liberación en pulsos" se define como una serie de liberaciones de medicamento a partir de una forma de dosificación. El término "liberación

272
24

mantenida" o "liberación prolongada" se define como una liberación continua de un compuesto a partir de una forma de dosificación durante un periodo prolongado.

El término "individuo" incluye mamíferos, por ejemplo, humanos, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos, aves y similares), animales de granja (por ejemplo, cabras, ovejas, cerdos, caballos, aves de corral y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayos, aves y similares). Preferentemente, el individuo es el ser humano.

Tal como se usa en esta divulgación, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, portadores y/o formas de dosificación las cuales se encuentran dentro del alcance del sano juicio médico, adecuados para usarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin causar toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, correspondientes con un índice de beneficio/ riesgo razonable.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que por lo habitual es segura, no tóxica ni biológicamente ni tampoco de algún otro modo indeseable, e incluye un excipiente que es aceptable para el uso veterinario así como para el uso

-273
215

farmacéutico en humanos. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la especificación y en las reivindicaciones incluye uno o más de uno de este tipo de excipientes.

5 Los compuestos de la presente invención además son capaces de formar sales. Todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la invención reivindicada.

 El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente
10 aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto patrón.

 Tal como se usa en esta divulgación el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en esta divulgación en donde el
15 compuesto patrón se modifica al hacer las sales ácidas o bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de ácido orgánico o minerales de residuos básicos, como por ejemplo, aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos
20 ácidos, por ejemplo, ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no-tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto original, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas
25 sales convencionales no tóxicas se incluyen, pero sin

279
276

limitarse a, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados del ácido 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, 5 cítrico, edético, etanodisulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glucólico, glucolliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftóico, isetiónico, láctico, lactobiónico, 10 laurilsulfónico, maléico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamóico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicíclico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, 15 toluenosulfónico y los aminoácidos que por lo común se presentan, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

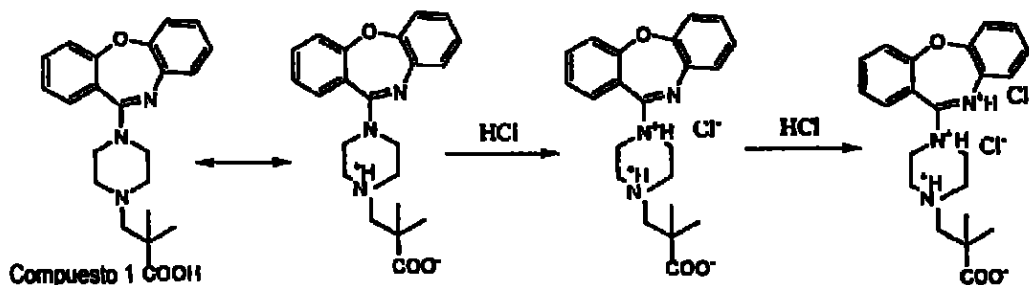
Otros ejemplos incluyen ácido hexanóico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, 20 ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]-oct-2-ene-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético 25 terciario, ácido mucónico y similares. La invención también

275
277

abarca sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto patrón es reemplazado por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metales alcalinos, un ión alcalino térreo, o un ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica, como por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Se deberá comprender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición solventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se definió en esta divulgación, de las mismas sales.

Se pueden formar las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir de un compuesto patrón que contenga una entidad básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, se puede preparar este tipo de sales al hacer reaccionar las formas de ácido libre o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se usan medios no acuosos como el éter, acetato etílico, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Por ejemplo, el esquema muestra la formación de una sal clorhídrica farmacéuticamente aceptable del compuesto patrón, Compuesto 1, con el tratamiento con ácido clorhídrico.



Se puede controlar el número de contraiones y átomos protonados asociados con la sal y depende del número de átomos ácidos/ básicos en el compuesto patrón y la cantidad de ácido que se usa para tratar el compuesto patrón. En una modalidad de la presente invención, se forma la sal de monohidróclorato del compuesto patrón con el tratamiento con ácido clorhídrico. En otra modalidad, se forma la sal de dihidróclorato del compuesto patrón con el tratamiento con ácido clorhídrico.

En *Remington's Pharmaceutical Science*, 18a ed. (Mack Publishing, Company, 1990) se encuentran listas de sales adecuadas. Por ejemplo, las sales pueden incluir, pero sin limitarse a, las sales de clorhidrato y acetato de los compuestos que contienen imina, que contienen hidroxilamina y que contienen amina alifática de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse como ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo de

27/74
27

función ácido carboxílico en un compuesto puede convertirse a su éster correspondiente, por ejemplo, metilo, etilo u otro éster. También, un grupo alcohol en un compuesto puede convertirse a su éster correspondiente, por ejemplo, un acetato, propionato u otro éster.

También se pueden preparar los compuestos de la presente invención como profármacos, por ejemplo, profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se emplean indistintamente en esta divulgación y se refieren a cualquier compuesto que libere un fármaco patrón activo *in vivo*. Dado que se sabe que estos profármacos intensifican las numerosas cualidades deseables de las sustancias farmacéuticas (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), se pueden suministrar los compuestos de la presente invención en forma de profármaco. Por consiguiente, la presente invención está destinada a cubrir a los profármacos de los compuestos actualmente reivindicados, métodos de suministro de los mismos y de las composiciones que contengan a los mismos. El término "profármacos" está destinado a incluir cualquier portador enlazado covalentemente que libere un fármaco patrón activo de la presente invención *in vivo* cuando se administra este profármaco a un individuo. Los profármacos de la presente invención se preparan al modificar los grupos funcionales presentes en el compuesto

278
28

de manera que se escindan las modificaciones, ya sea en una manipulación de rutina o *in vivo*, en el compuesto patrón. Los profármacos incluyen los compuestos de la presente invención, en donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo se une a cualquier grupo que, pueda ser escindido *in vivo*, para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxi libre o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitarse a, grupos funcionales ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, dialquilaminoacetatos, formatos, fosfatos, sulfatos y benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, grupos ésteres (por ejemplo, etil ésteres, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo) bases de N-Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y enol ésteres de grupos funcionales cetona y aldehído en los compuestos de las Fórmulas I-IVe, y similares. Véase Bundegaard, H. "*Design of Prodrugs*" p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

En la especificación, las formas singulares también incluyen el plural, a menos que el contexto claramente dicte algo distinto. A menos que se defina de algún otro modo, todos los términos técnicos y científicos

279.
281

empleados en esta divulgación tienen el mismo significado que por lo común comprendería alguien de experiencia ordinaria en la técnica a la cual pertenece esta invención. En caso de conflicto, la presente especificación tendrá
5 prioridad.

Todos los porcentajes y proporciones usados en esta divulgación, a menos que se indique algo distinto, están en peso.

El término "cantidad eficaz" de un compuesto de la invención descrita es la cantidad con la que, cuando se
10 administra a un individuo que padece una enfermedad o trastorno, se produce la regresión de la enfermedad o trastorno en el individuo. La cantidad del compuesto descrito al ser administrada a un individuo dependerá del
15 trastorno particular, el modo de administración, los compuestos coadministrados, en caso de que hubiera alguno, y de las características del individuo, como por ejemplo, estado de salud general, otras enfermedades, edad, sexo, genotipo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. El
20 técnico experimentado será capaz de determinar dosificaciones apropiadas dependiendo de estos y otros factores.

Tal como se usa en esta divulgación, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un
25 compuesto, o una combinación de compuestos, de la presente

280
102

invención eficaz cuando se administra sola o en combinación como un agente promotor del sueño. Por ejemplo, una cantidad eficaz se refiere a una cantidad del compuesto presente en una formulación o en un dispositivo médico suministrado a un paciente receptor o a un individuo suficiente para reducir la actividad biológica. La combinación de los compuestos es de forma opcional una combinación sinérgica. La sigernia, tal como se ha descrito, por ejemplo, por Chou y Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* vol. 22, pp. 27-55 (1984), se presenta cuando el efecto de los compuestos, cuando son administrados en combinaciones, es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente único. En general, un efecto sinérgico se muestra con mayor claridad en concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser, en términos de citotoxicidad inferior o de un efecto promotor del sueño incrementado, un efecto de resaca inferior o algún otro efecto benéfico de la combinación en comparación con los componentes individuales.

El término "una cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar este tratamiento para dicha enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" fluctuará

dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad, y de la edad, peso, etc., del mamífero a ser tratado.

El término "efecto farmacológico" tal como se emplea en esta divulgación abarca los efectos producidos en el individuo que logran el propósito pretendido de una terapia. En una modalidad, un efecto farmacológico significa que las indicaciones primarias del individuo que está siendo tratado se previenen, alivian o reducen. Por ejemplo, un efecto farmacológico debería ser uno que produzca la prevención, alivio o reducción de las indicaciones primarias en un individuo tratado. En otra modalidad, un efecto farmacológico significa que los trastornos o síntomas de las indicaciones primarias del individuo que está siendo tratado, se previenen, alivian o reducen. Por ejemplo, un efecto farmacológico será uno que produzca la prevención o reducción de la indicación primaria en un individuo tratado.

La invención proporciona un método para modular el sueño al administrar una cantidad eficaz de un análogo de loxapina de la invención, el cual es una entidad que antagoniza un receptor de histamina o una colección de receptores de histamina. La invención también se refiere a análogos de loxapina novedosos.

Los moduladores del sueño eficaces tienen ciertas características que corresponden con la eficacia

282
104

incrementada y con los efectos colaterales reducidos. Estas características incluyen una vida media deseada en un individuo, inicio controlado de los efectos sedantes deseados y el mínimo de efectos no detectables sobre los efectos colaterales en el sistema psicomotor u otros en el sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, déficit de memoria, tono muscular disminuido, párpados caídos o adormecimiento). Por ejemplo, los moduladores de sueño eficaces tienen una vida media en el ser humano menor de 7 horas, menor de 6 horas, menor de 5 horas, menor de 4 horas, aproximadamente 3 horas o en el intervalo de 3 a 7 horas.

Una metodología para desarrollar un modulador del sueño eficaz es estratégicamente derivar un compuesto conocido o una familia de compuestos con la actividad moduladora del sueño. La derivación de un compuesto conocido puede intensificar una o más propiedades biológicas para permitir que el compuesto resultante lleve a cabo su labor de manera mejorada. Los ejemplos de las propiedades biológicas favorables incluyen, pero sin limitarse a, la inducción de un estado de sueño o hipnótico discreto, la actividad de compuesto terapéutico por un periodo de tiempo discreto, la penetración a través de la barrera hematoencefálica en el SNC, por ejemplo, a partir de lo que se origina de la lipofilicidad de los

283
205

sustituyentes o lipofilicidad conformacional (es decir, lipofilicidad como resultado de una conformación en particular, como por ejemplo, la formación de una sal interna entre un anión carboxilato y una amina protonada),
5 la modulación de la vida media del compuesto terapéutico, una alteración de la carga, una alteración de la farmacocinética, una alteración de log P por un valor de uno o más, una selectividad del receptor incrementada, una vida media periférica reducida, la capacidad de incrementar
10 la dosificación, una eliminación periférica incrementada, una actividad antimuscarínica disminuida, un efecto anticolinérgico disminuido y cualquier combinación de estos.

La derivación de un compuesto produce una
15 variedad de efectos y puede alterar el mecanismo de acción. Por ejemplo, en algunas circunstancias, un compuesto que contenga un grupo funcional en particular, como por ejemplo, un grupo éster, ácido carboxílico o alcohol, posee una selectividad mejorada por un receptor deseado contra
20 los receptores no deseados en comparación con un compuesto sin este grupo. En otras circunstancias, el compuesto que contenga el grupo funcional particular es más activo como un agente terapéutico para tratar los trastornos del sueño que el compuesto correspondiente sin este grupo. El efecto
25 del compuesto derivado depende de la identidad de la

294
282

adición.

Al derivar un compuesto con el fin de intensificar las propiedades biológicas favorables y con el fin de disminuir los efectos colaterales indeseables, es posible implementar una estrategia con base en las interacciones o efectos mecanicistas potenciales. Por ejemplo, en algunos compuestos, la presencia de un ácido carboxílico produce la capacidad de formar un enlace iónico intramolecular que incluya el ión carboxilato correspondiente, por ejemplo, la formación de especies dipolares con un átomo de nitrógeno dentro del compuesto o la formación de puente de sal. Estas interacciones producen efectos biológicos favorables como por ejemplo, la lipofilicidad conformacional, es decir, la lipofilicidad incrementada como resultado de una conformación en particular, como por ejemplo, la formación de sal interna entre un anión carboxilato y una amina protonada. Este tipo de lipofilicidad conformacional permite la penetración a través de la barrera hematoencefálica en el SNC, a pesar de que la presencia de dos iones polares en términos generales inhibe el cruzamiento de la barrera hematoencefálica no polar. Otro beneficio de la presencia del ácido carboxílico es una capacidad mejorada del compuesto para unirse selectivamente al receptor deseado.

También se pueden derivar los compuestos de la

245
120

invención para producir profármacos. El término "profármaco" incluye una forma precursora del fármaco la cual se convierte metabólicamente *in vivo* para producir el fármaco activo. La invención además contempla el uso de profármacos los cuales se convierten *in vivo* a los compuestos moduladores del sueño usados en los métodos de la invención (Véase, por ejemplo, R. B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Capítulo 8). Se puede usar este tipo de profármacos para alterar la biodistribución (por ejemplo, para permitir que los compuestos que habitualmente no cruzan la barrera hematoencefálica lo hagan) o la farmacocinética del compuesto modulador del sueño. Por ejemplo, se puede esterificar un grupo aniónico, por ejemplo, un carboxilato, sulfato o sulfonato, por ejemplo, con un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo metilo) o un grupo fenilo para producir un éster. Cuando se administra un éster a un individuo, se escinde el éster, por vía enzimática o no enzimática, reductiva o hidrolíticamente, para revelar el grupo aniónico. Este éter puede ser cíclico, por ejemplo, un sulfato o sulfona cíclica o se pueden esterificar dos o más entidades aniónicas a través de un grupo enlazante. Se puede esterificar un grupo aniónico con entidades (por ejemplo, ésteres de aciloximetilo) que se escindan para revelar un compuesto

206
10

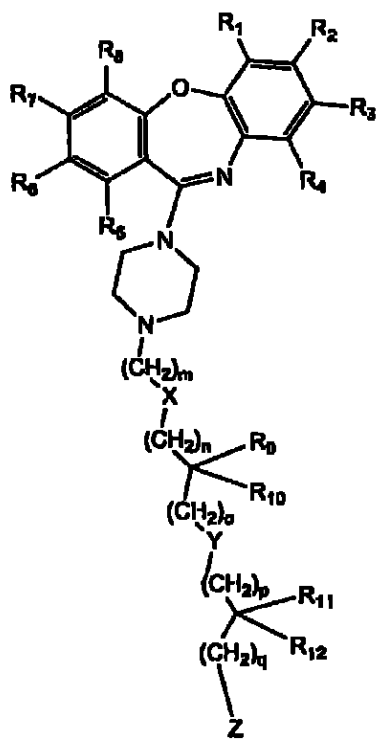
intermediario modulador del sueño el cual posteriormente se descomponga para producir el compuesto modulador del sueño activo. En una modalidad, el profármaco es una forma reducida de un carboxilato, sulfato o sulfonato, por ejemplo, un alcohol o tiol, el cual se oxida *in vivo* hacia el compuesto modulador del sueño. Aún más, se puede esterificar una entidad aniónica a un grupo el cual se transporte activamente *in vivo*, o se capte selectivamente por los órganos objetivo.

Esta estrategia se puede aplicar a los compuestos moduladores del sueño para mejorar su eficacia y seguridad en el uso clínico. Un grupo de compuestos útiles en la modulación del sueño, se relaciona con la loxapina, la cual es un agente psicoterapéutico perteneciente a la familia de los compuestos que comúnmente se conocen como antidepresivos tricíclicos ("TCA, *tricyclic antidepressant*"). La loxapina es un agente antisicótico de dibenzoxacepina, la cual produce respuestas farmacológicas en varias especies animales las cuales son características de aquellas observadas con la mayoría de los fármacos antisicóticos. A pesar de que no se conoce el mecanismo preciso de acción, la administración de succinato de loxapina produce una fuerte inhibición de la actividad motora espontánea. Se recomienda la loxapina para tratar la esquizofrenia.

28A
u
7B

En un aspecto, la invención proporciona un método para modular el sueño en un individuo al administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula I:

5



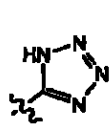
(I)

Z se selecciona de CO_2H , CO_2R_{13} , donde R_{13} es alquilo C1-C₆, $\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$, donde R_{14} y R_{15} son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo inferior, CONHS(O)_2 -alquilo, CONHS(O)_2 -cicloalquilo, CONHS(O)_2 -heteroalquilo, CONHS(O)_2 -arilo, CONHS(O)_2 -heteroarilo, $\text{S(O)}_2\text{NHCO}$ -alquilo, $\text{S(O)}_2\text{NHCO}$ -cicloalquilo, $\text{S(O)}_2\text{NHCO}$ -heteroalquilo, $\text{S(O)}_2\text{NHCO}$ -arilo, $\text{S(O)}_2\text{NHCO}$ -heteroarilo, $\text{CONHS(O)}_2\text{NH}$ -alquilo, $\text{CONHS(O)}_2\text{NH}$ -cicloalquilo, $\text{CONHS(O)}_2\text{NH}$ -heteroalquilo, $\text{CONHS(O)}_2\text{NH}$ -arilo,

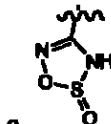
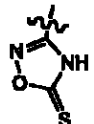
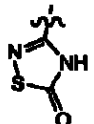
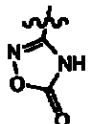
10

288
10

CONHS(O)₂NH-heteroarilo, SO₃H, SO₂H, S(O)NHCO-alquilo,
S(O)NHCO-arilo, S(O)NHCO-heteroarilo, P(O)(OH)₂, P(O)OH,



(tetrazol) o



. siempre y cuando

Z sea COOH o COOR₁₃ y R₆ sea H o halógeno, R₁-R₅ y R₇-R₁₂ cada
5 uno no sea hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y
X esté ausente.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula I
para emplearse en los métodos de la presente invención
tienen una o más de las siguientes características: una
10 constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del
receptor H1 menor de 500 nM; una K_i con respecto a la unión
fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado
de M1, M2, M3, D1, D2, α1 y α2 que es mayor de 500 nM y/o
mayor de 5 veces que la K_i con respecto al receptor H1; un
15 valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55%
del sueño no REM por hora por la tercera hora después de
que se administre el compuesto a un individuo; un
incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos
de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la
20 consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo
que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño
neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a
3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia
obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración

290
241

del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la
5 administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

10 En otra modal, el compuesto de la Fórmula I para emplearse en los métodos de la presente invención tiene una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 300 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de
15 objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que es mayor de 1 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total
20 acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos
25 cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por

296
142

lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula I para emplearse en los métodos de la presente invención tiene una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 150 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2 y M3 que es mayor de 10 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 17 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 5 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por

29/1/87

lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 6 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora ni la tonalidad motora en relación con los efectos normales del sueño.

Tal como se emplea en esta divulgación, el término "ligador" es la cadena de átomos que conecta el nitrógeno piperazina al grupo Z.

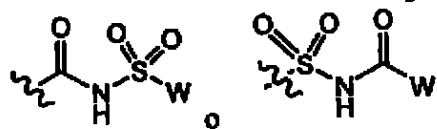
Los métodos de la presente invención se emplean para tratar una variedad de individuos, entre los que se incluyen, humanos, animales de compañía, animales de granja, animales de laboratorio y animales salvajes.

En una modalidad, el compuesto usado en el método para modular el sueño es el Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 u 88.

29/2
204

En una modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos, están ausentes. En una modalidad, R_9 y R_{10} , junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro de tamaño 3 a 7. En una modalidad, R_{11} y R_{12} , junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro de tamaño 3 a 7. Por ejemplo, R_9 y R_{10} , junto con el carbono al cual están unidos o R_{11} y R_{12} , junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro de ciclopropilo de 3 miembros.

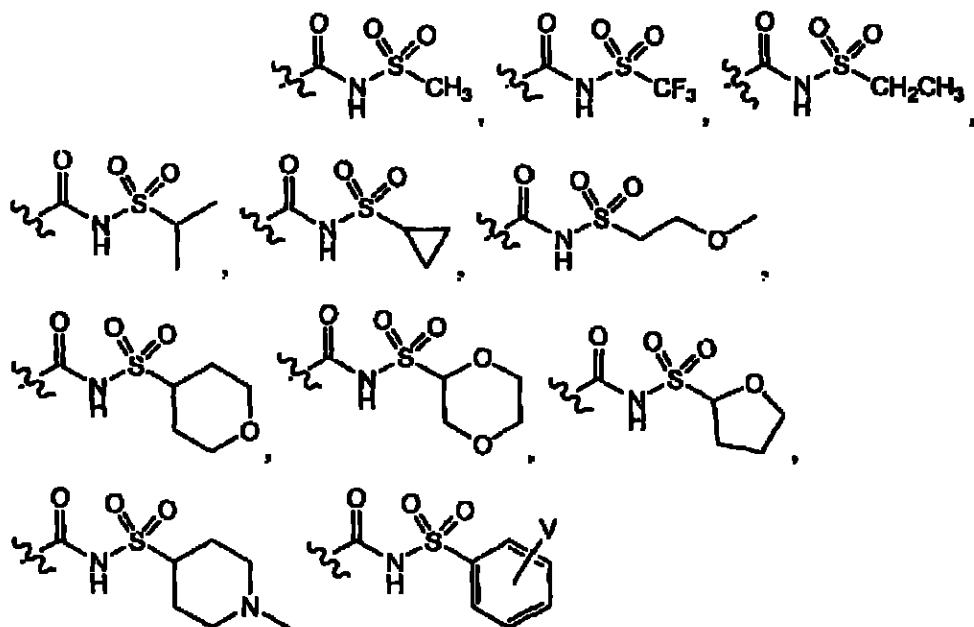
En una modalidad, Z es CO_2H , tetrazol, o sulfonamida. Los ejemplos de sulfonamidas incluyen acil sulfonamidas. Por ejemplo, Z puede tener la fórmula



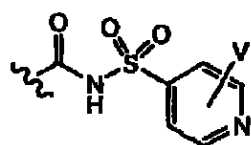
, donde W es un sustituyente elegido según sea necesario para modular los efectos del área superficial polar de la entidad Z de manera que se obtenga el nivel deseado de absorción oral, penetración al SNC y el índice de excreción en la orina o bilis. Ejemplos de sustituyentes W útiles para este propósito incluyen un grupo alquilo (que opcionalmente contenga un doble o triple enlace o un heteroátomo sustituido, por ejemplo, CH_2OCH_3 o $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), un grupo cicloalquilo (que opcionalmente contenga un doble enlace), un grupo heterociclilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, ambos opcionalmente

243
24

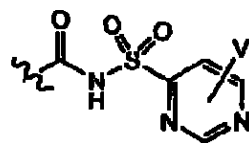
sustituidos, como por ejemplo, aquellos mostrados a continuación:



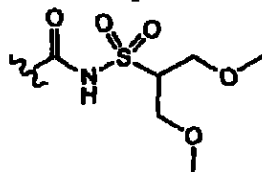
donde V es una o más cadenas secundarias seleccionadas para modular el valor de pKa de la entidad acilsulfonamida, o para afectar las propiedades físicas o metabólicas del compuesto. Los ejemplos de cadenas secundarias de V incluyen halógenos, como por ejemplo, F, Cl o Br; grupos alcoxi C₁-C₆, como por ejemplo, OCH₃ u OCH₂CH₃; grupos alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, como por ejemplo, CH₃, CF₃ o ciclopropilo; alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con heteroátomos, como por ejemplo, CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃; grupos extrayentes de electrones, como por ejemplo, CN, una cetona, una amida o una sulfona,

29/9
246

(e isómeros piridilo),

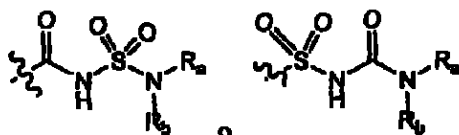


(e



isómeros pirimidina) y

En otra modalidad, Z es una sulfamida, por ejemplo una acilsulfamida. Por ejemplo, Z puede tener la

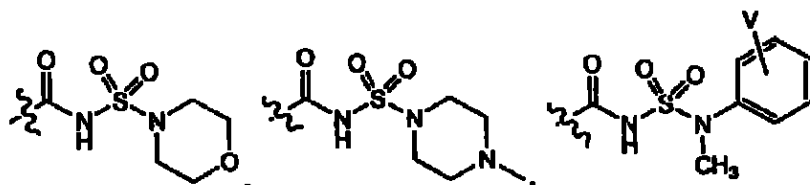
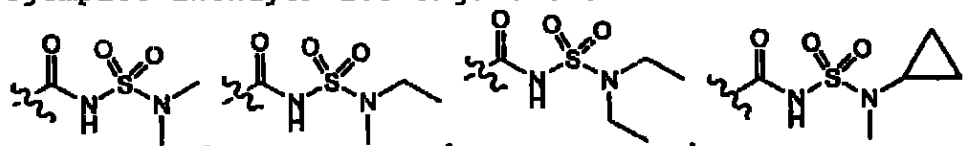


5 fórmula

o

, donde R_a y R_b son, de

manera independiente, por ejemplo un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterociclilo, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen los siguientes:



10

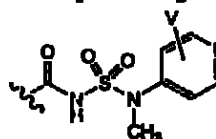
(donde V es un halógeno, como por ejemplo, F, Cl o Br; alcoxi C₁-C₆, como por ejemplo, OCH₃ u OCH₂CH₃; alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, como por ejemplo, CH₃, CF₃ o ciclopropilo; alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈ sustituido con heteroátomos, como por ejemplo, CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃; un

15

245
247

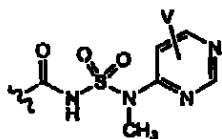
grupo extrayente de electrones, como por ejemplo, CN, una

cetona, una amida o una sulfona,



(e isómeros

piridilo) o



(e isómeros pirimidina).

En otra modalidad, cuando Z es COOH, por lo menos uno de R_1-R_8 y por lo menos uno de R_9-R_{12} no son hidrógeno.

En una modalidad, R_6 no es H o halógeno. En otra modalidad, R_1-R_5 y R_7-R_8 son cada uno hidrógeno y R_6 no es H o halógeno.

En una modalidad, por lo menos uno de R_1-R_8 no es hidrógeno, y el resto de R_1-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos dos de R_1-R_8 no son hidrógeno, y el resto de R_1-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos tres de R_1-R_8 no son hidrógeno y el resto de R_1-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos cuatro de R_1-R_8 no son hidrógeno y el resto de R_1-R_8 son hidrógeno. En una modalidad, R_2 no es hidrógeno. En una modalidad, R_3 no es hidrógeno. En una modalidad, R_6 no es hidrógeno. En una modalidad, R_7 no es hidrógeno. En una modalidad, R_3 y R_6 no son hidrógeno. En otra modalidad, R_2 y R_6 no son hidrógeno. En otra modalidad, R_3 y R_7 no son hidrógeno. En otra modalidad, R_2 y R_7 no son hidrógeno. En otra modalidad, R_2 y R_3 no son hidrógeno. En otra modalidad, R_6 y R_7 no son

296
298

hidrógeno.

En una modalidad, por lo menos uno de R_1-R_8 es metilo, cloro, fluoro, bromo, hidroxí, metoximetileno o metoxi. En otra modalidad, R_2 es metilo, cloro, fluoro, bromo, hidroxí, metoximetileno o metoxi. En otra modalidad, R_3 es metilo, cloro, fluoro, bromo, hidroxí, metoximetileno o metoxi. En otra modalidad, R_6 es metilo, cloro, fluoro, bromo, hidroxí, metoximetileno o metoxi. En otra modalidad, R_7 es metilo, cloro, fluoro, bromo, hidroxí, metoximetileno o metoxi.

En otra modalidad, por lo menos dos de R_1-R_8 son metilo, cloro, fluoro, bromo, hidroxí, metoximetileno o metoxi. En otra modalidad, por lo menos dos de R_2-R_8 son metilo, metoximetileno, cloro, fluoro, bromo, hidroxí o metoxi; y Z es COOH . En otra modalidad, por lo menos dos de R_1-R_8 son metilo, metoximetileno, cloro, fluoro, bromo, hidroxí o metoxi; R_9 y R_{10} son hidrógeno; y Z es COOH .

En una modalidad, R_3 y R_6 son ambos metilo, metoxi, hidroxí, metoximetileno, cloro, fluoro o bromo, y el resto de R_1-R_2 , R_4-R_5 y R_7-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, R_2 y R_6 son ambos metilo, metoxi, hidroxí, metoximetileno, cloro, fluoro o bromo, y el resto de R_1 , R_3-R_5 y R_7-R_8 son hidrógeno. En una modalidad, R_3 y R_7 son ambos metilo, metoxi, hidroxí, metoximetileno, cloro, fluoro o bromo, y el resto de R_1-R_2 , R_4-R_6 y R_8 son hidrógeno. En una

247
201

modalidad, R_2 y R_7 son ambos metilo, metoxi, hidroxí, metoximetileno, cloro, fluoro o bromo, y el resto de R_1 , R_3 – R_6 y R_8 son hidrógeno. En una modalidad, R_2 y R_3 son ambos metilo, metoxi, hidroxí, metoximetileno, cloro, fluoro o bromo, y el resto de R_1 y R_4 – R_8 son hidrógeno.

En una modalidad, R_6 es metilo. En una modalidad, R_6 es metilo, y R_2 o R_3 es metilo, metoxi, metoximetileno, cloro, fluoro o bromo. En otra modalidad, R_6 es fluoro y R_2 o R_3 es metilo, metoximetileno o metoxi. En una modalidad, R_6 es metoxi. En una modalidad, R_6 es metoxi, y R_2 o R_3 es metilo, metoxi, hidroxí, metoximetileno, cloro, fluoro o bromo. En otra modalidad, R_6 es fluoro y R_2 o R_3 es metoxi.

En una modalidad, R_9 y R_{10} son hidrógeno.

En una modalidad, R_9 y R_{10} son metilo. En otra modalidad, R_9 y R_{10} son metilo, R_6 es hidrógeno o halógeno y R_1 – R_5 y R_7 – R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} son metilo, R_6 es hidrógeno o halógeno, R_1 – R_5 y R_7 – R_8 son hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R_9 y R_{10} son etilo. En otra modalidad, R_9 y R_{10} son etilo, R_6 es hidrógeno o halógeno y R_1 – R_5 y R_7 – R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} son etilo, R_6 es hidrógeno o halógeno, R_1 – R_5 y R_7 – R_8 son hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro

29/6
100

(ciclopropilo) de tres miembros. En otra modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno y R_1-R_5 , R_7-R_8 son hidrógeno. En otra
5 modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno y R_1-R_5 y R_7-R_8 son hidrógeno y Z es COOH .

En otra modalidad, R_9 y R_{10} son metilo, R_6 es
10 metoxi, y R_1-R_5 y R_7-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} son metilo, R_6 es metoxi, R_1-R_5 y R_7-R_8 son hidrógeno y Z es COOH .

En otra modalidad, R_9 y R_{10} son etilo, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 y R_7-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9
15 y R_{10} son etilo, R_6 es metoxi, R_1-R_5 y R_7-R_8 son hidrógeno y Z es COOH .

En otra modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 y R_7-R_8
20 R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 y R_7-R_8 son hidrógeno y Z es COOH .

En una modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo. En otra
25 modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo, R_6 es hidrógeno o halógeno y

296
301

R_1-R_5 y R_7-R_{10} son hidrógeno. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo, R_6 es hidrógeno o halógeno, R_1-R_5 y R_7-R_{10} son hidrógeno y Z es COOH .

5 En una modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo, R_6 es hidrógeno o halógeno y R_1-R_5 y R_7-R_{10} son hidrógeno. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo, R_6 es hidrógeno o halógeno, R_1-R_5 y R_7-R_{10} son hidrógeno y Z es COOH .

10 En una modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno y R_1-R_5 y R_7-R_{10} son hidrógeno. En
15 otra modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno y R_1-R_5 y R_7-R_{10} son hidrógeno y Z es COOH .

20 En una modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo, y R_6 es metoxi. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 y R_7-R_{10} son hidrógeno. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo, R_6 es metoxi, R_1-R_5 y R_7-R_{10} son hidrógeno y Z es COOH .

25 En una modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo, y R_6 es metoxi. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo, R_6 es metoxi,

2/0
N
5

y R_1-R_5 y R_7-R_{10} son hidrógeno. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo, R_6 es metoxi, R_1-R_5 y R_7-R_{10} son hidrógeno y Z es COOH .

En una modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual
5 están unidos se conectan para formar un anillo espiro
(ciclopropilo) de tres miembros y R_6 es metoxi. En otra
modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual están unidos se
conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de
tres miembros, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 y R_7-R_{10} son hidrógeno.
10 En otra modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual están
unidos se conectan para formar un anillo espiro
(ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 y R_7-
 R_{10} son hidrógeno y Z es COOH .

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula I
15 usado en el método de la presente invención, q es cero. En
otra modalidad, q es cero, y R_9 y R_{10} junto con el carbono
al cual se unen están ausentes. En otra modalidad, q es
cero, R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen están
ausentes y X y Y están ausentes. En otra modalidad, q es
20 cero, R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen están
ausentes, X y Y están ausentes, y la suma de m , n , o y p es
1 ó 2.

En un aspecto, los compuestos de la presente
invención son empleados para modular el sueño, por ejemplo,
25 al disminuir el tiempo para iniciar el sueño, incrementar

la duración del lapso de sueño promedio y/o para incrementar la duración del lapso máximo de sueño. En otro aspecto, se emplean los análogos de loxapina de la presente invención para tratar un trastorno del sueño. Por ejemplo, los análogos de loxapina de la presente invención son empleados para tratar la anormalidad del ritmo circadiano, insomnio, parasomnia, síndrome de apnea del sueño, narcolepsia y/o hipersomnia.

En una modalidad, se emplean los análogos de loxapina de la presente invención en el tratamiento de una anormalidad del ritmo circadiano, como por ejemplo, diferencias de horario, trastornos por trabajo por turnos, síndrome de fase de sueño retardada, síndrome de fase de sueño avanzado y trastorno de sueño-estado de vigilia de no 24 horas.

En otra modalidad, se emplean los análogos de loxapina en el tratamiento de insomnio, entre los que se incluyen insomnio extrínseco, insomnio psicofisiológico, insomnio por altitud, síndrome de piernas inquietas, trastorno de mioclonia nocturna, insomnio dependiente a medicación, insomnio dependiente a drogas, insomnio dependiente al alcohol e insomnio asociado con trastornos mentales.

En una modalidad, se emplean los análogos de loxapina para tratar un trastorno de parasomnia, como por

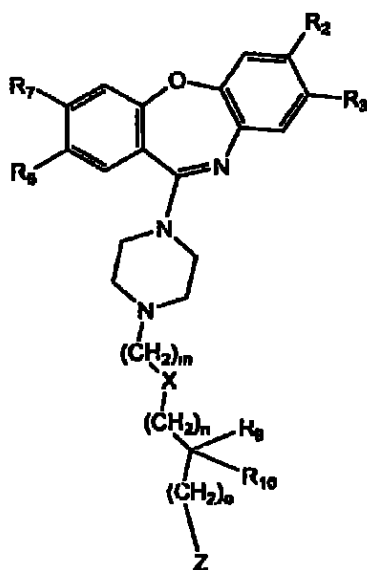
25/2
304

ejemplo, sonambulismo, pavor nocturno, alteración del comportamiento por sueño REM, bruxismo durante el sueño y enuresis durante el sueño.

5 En otra modalidad, se emplean los análogos de loxapina para tratar el trastorno de apnea del sueño, como por ejemplo, apnea del sueño central, apnea del sueño obstructiva y apnea del sueño mixta.

10 Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo son empleados en los métodos de modulación del sueño. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se coadministran con una o más terapias adicionales.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para modular el sueño en un individuo al administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula de la Fórmula II:

20/3
57

(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
 m, n y o son, de manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó
 6; X está ausente, O, S, C(O), SO o SO₂; R₂, R₃, R₆ y R₇ son,
 5 de manera independiente, seleccionados de H, F, Cl, Br,
 CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ciclopropilo, OH, OCH₃, OCF₃,
 CH₂OCH₃ y CH₂OCH₂CH₃; R₉ y R₁₀, son, de manera independiente,
 H, alquilo de cadena lineal C₁-C₆; alquilo ramificado C₂-C₆,
 o R₉ y R₁₀ junto con el carbono al cual están unidos, se
 10 conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4,
 5, 6 ó 7 átomos; y Z es COOH, COOR₁₃ (donde R₁₃ es alquilo
 C₁-C₆) CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo, CONHS(O)₂-
 arilo, CONHS(O)₂-heteroarilo, S(O)₂NHCO-alquilo, S(O)₂NHCO-
 heteroalquilo, S(O)₂NHCO-arilo, S(O)₂NHCO-heteroarilo,
 15 CONHS(O)₂NH-alquilo; CONHS(O)₂NH-heteroalquilo; CONHS(O)₂NH-
 arilo; CONHS(O)₂NH-heteroarilo; o tetrazol, siempre. y

39A
39

cuando Z sea COOH o COOR₁₃ y R₆ sea H o halógeno, cuando R₁-R₅ y R₇-R₁₂ cada uno no sea hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté ausente.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula II para emplearse en los métodos de la presente invención tienen una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 500 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, α1 y α2 que es mayor de 500 nM y/o mayor de 5 veces que la K_i con respecto al receptor H1; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la

administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula II para emplearse en los métodos de la presente invención tiene una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 300 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que es mayor de 1 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce

276
308

cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula II para emplearse en los métodos de la presente invención tiene una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 150 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2 y M3 que es mayor de 10 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 17 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 5 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 6 minutos en un pico absoluto; la administración del

397
A

compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora ni la tonalidad motora en relación con los efectos normales del sueño.

En una modalidad, Z es CO_2H o tetrazol. En otra modalidad, cuando Z es COOH , por lo menos uno de R_2 , R_3 , R_6 y R_7 y por lo menos uno de R_9 - R_{10} no son hidrógeno. En una modalidad, o es cero.

En una modalidad, por lo menos uno de R_2 , R_3 , R_6 , R_7 y por lo menos uno de R_9 - R_{10} no son hidrógeno cuando Z es COOH . En una modalidad, R_2 , R_3 y R_7 son cada uno hidrógeno y R_6 no es hidrógeno ni halógeno. En una modalidad, R_2 , R_3 y R_7 , son cada uno hidrógeno y R_6 es metilo, metoxi, metoximetileno o hidroxí.

En una modalidad, por lo menos dos de R_2 , R_3 , R_6 y R_7 no son hidrógeno, y el resto de R_2 , R_3 , R_6 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos tres de R_2 , R_3 , R_6 y R_7 no son hidrógeno y el resto de R_2 , R_3 , R_6 y R_7 son hidrógeno. En una modalidad, R_2 no es hidrógeno. En una modalidad, R_3 no es hidrógeno. En una modalidad, R_6 no es hidrógeno. En una modalidad, R_7 no es hidrógeno. En una modalidad, R_3 y R_6 no son hidrógeno. En otra modalidad, R_2 y

398
210

R₆ no son hidrógeno. En otra modalidad, R₃ y R₇ no son hidrógeno.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno metilo. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno etilo. En otra
5 modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro de tamaño de tres a siete miembros. Por ejemplo, en una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se
10 conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. R₉ y R₁₀ son metilo, R₆ es hidrógeno o halógeno,
15 y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son etilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son etilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son
20 hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar
25 un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R₆ es

39/115

hidrógeno o halógeno, y el resto de R_2 , R_3 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno, y el resto de R_2 , R_3 y R_7 son hidrógeno y Z es COOH .

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula II usado en el método de la presente invención, o es cero. En otra modalidad, o es cero, y X está ausente. En otra modalidad, o es cero, X está ausente, y la suma de m y n es 1 ó 2.

En una modalidad, la modulación del sueño es, por ejemplo, disminuir el tiempo para iniciar el sueño, incrementar la duración del lapso de sueño promedio y/o incrementar la duración del lapso máximo de sueño. En una modalidad, la modulación del sueño trata un trastorno del sueño.

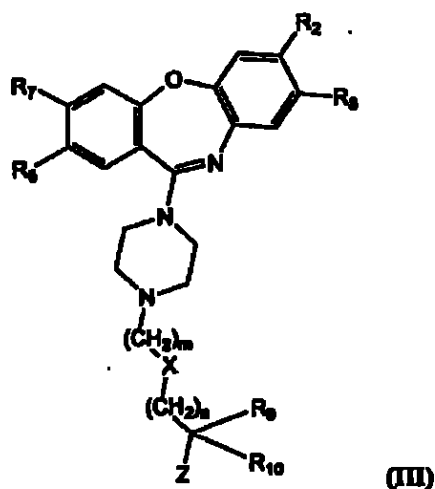
Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se emplean en los compuestos para la modulación del sueño en un individuo. En una modalidad, el compuesto de la Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se coadministra con una o más terapias adicionales.

En otro aspecto, la presente invención

3/10
2
15

proporciona un compuesto para la modulación del sueño en un individuo al administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula de la Fórmula III:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: m y n son, de manera independiente, 0, 1, 2, 3 ó 4, X está ausente, O ó S; R₂, R₃, R₆ y R₇ son, de manera independiente, seleccionados de H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, CH₂OCH₃ y CH₂OCH₂CH₃; R₉ y R₁₀, son, de manera independiente, H, alquilo de cadena lineal C₁-C₆; alquilo ramificado C₂-C₆, o R₉ y R₁₀, junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos; y Z se selecciona de CO₂H, CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-cicloalquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo, CONHS(O)₂-arilo, CONHS(O)₂-heteroarilo y tetrazol; siempre y cuando Z sea COOH y R₆ sea H, F, Cl o

15

317
313

Br, cuando R_2 , R_3 , R_7 y R_9-R_{10} cada uno no sea hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté ausente.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula III para emplearse en los métodos de la presente invención

5 tienen una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 500 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que es mayor de 500 nM y/o

10 mayor de 5 veces que la K_i con respecto al receptor H1; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos

15 de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a

20 obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la

25 administración del compuesto a un individuo no inhibe de

2/12
3/14

manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

- 5 En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula III para emplearse en los métodos de la presente invención tiene una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 300 nM; una K_i con respecto a la unión
- 10 fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, α_1 y α_2 que es mayor de 1 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un
- 15 incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a
- 20 3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce
- 25 cantidades apreciables de insomnio de rebote; la

3/5
3/5

administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula III para emplearse en los métodos de la presente invención tiene una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 150 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2 y M3 que es mayor de 10 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 17 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 5 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 6 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables

37/14
36

de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora ni la tonalidad motora en relación con los efectos normales del sueño.

En una modalidad, Z es CO_2H o tetrazol. En una modalidad, m es cero. En una modalidad, por lo menos uno de R_2 , R_3 , R_6 y R_7 y por lo menos uno de R_9 – R_{10} , no son hidrógeno cuando Z es COOH . En una modalidad, R_2 , R_3 y R_7 son cada uno hidrógeno y R_6 no es hidrógeno ni halógeno. En una modalidad, R_2 , R_3 y R_7 , son cada uno hidrógeno y R_6 es metilo, metoximetileno, metoxi o hidroxí.

En una modalidad, R_2 , R_3 y R_7 son cada uno hidrógeno y R_6 no es hidrógeno ni halógeno. En una modalidad, R_2 , R_3 y R_7 , son cada uno hidrógeno y R_6 es metilo, metoximetileno, metoxi o hidroxí.

En una modalidad, por lo menos dos de R_2 , R_3 , R_6 y R_7 no son hidrógeno, y el resto de R_2 , R_3 , R_6 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos tres de R_2 , R_3 , R_6 y R_7 no son hidrógeno y el resto de R_2 , R_3 , R_6 y R_7 son hidrógeno. En una modalidad, R_2 no es hidrógeno. En una modalidad, R_3 no es hidrógeno. En una modalidad, R_6 no es hidrógeno. En una modalidad, R_7 no es hidrógeno. En una modalidad, R_3 y R_6 no son hidrógeno. En otra modalidad, R_2 y

7/15
A

R₆ no son hidrógeno. En otra modalidad, R₃ y R₇ no son hidrógeno.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno metilo. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno etilo. En otra
5 modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro de tres a siete miembros. Por ejemplo, en una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para
10 formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son
15 hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son etilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son etilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son
20 hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar
25 un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R₆ es

2/10
13/10

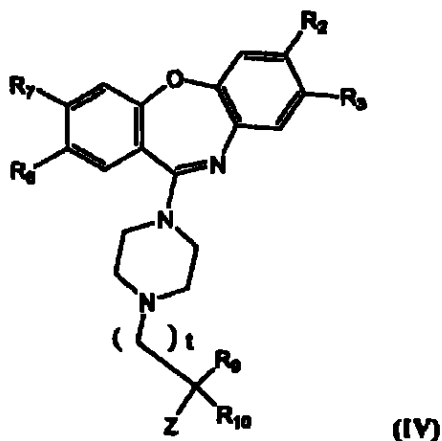
hidrógeno o halógeno, y el resto de R_2 , R_3 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno, y el resto de R_2 , R_3 y R_7 son hidrógeno y Z es COOH .

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula III usado en el método de la presente invención, X está ausente. En otra modalidad, X está ausente, y la suma de m y n es 1 ó 2.

En una modalidad, la modulación del sueño es, por ejemplo, disminuir el tiempo para iniciar el sueño, incrementar la duración del lapso de sueño promedio y/o incrementar la duración del lapso máximo de sueño. En una modalidad, la modulación del sueño trata un trastorno del sueño.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se emplean en la modulación del sueño de acuerdo con la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de modulación del sueño en un individuo al administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula de la Fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde t es 1, 2, 3 ó 4; R₂, R₃, R₆ y R₇ son, de manera independiente, H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OH, OCH₃, CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃; R₉-R₁₀ CH₃, CH₂CH₃, o R₉ y R₁₀, junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos; y Z se selecciona de CO₂H, CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-cicloalquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo, CONHS(O)₂-arilo, CONHS(O)₂-heteroarilo, o tetrazol; siempre y cuando Z sea COOH y R₆ sea H, F, Cl o Br, cuando R₂, R₃, R₇ y R₉-R₁₀ cada uno no sea hidrógeno.

En una modalidad, t=1 ó 2.

En una modalidad, los compuestos de la Fórmula IV para emplearse en los métodos de la presente invención tienen una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 500 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, α1 y α2 que es mayor de 500 nM y/o

3/8
52

mayor de 5 veces que la K_1 con respecto al receptor H1; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un
5 incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño
10 neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la
15 administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del
20 compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula IV para emplearse en los métodos de la presente invención tiene una o más de las siguientes características: una
25 constante de inhibición (K_1) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 300 nM; una K_i con respecto a la unión

2/19
201

fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, $\alpha 1$ y $\alpha 2$ que es mayor de 1 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos normales del sueño.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula IV para emplearse en los métodos de la presente invención tiene una o más de las siguientes características: una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del

270
22
5

receptor H1 menor de 150 nM; una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2 y M3 que es mayor de 10 μ M; un valor pico de tiempo de sueño no REM que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre el compuesto a un individuo; un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del compuesto que producen la consolidación máxima del sueño; un lapso de sueño más largo que es mayor de 17 minutos de duración; un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 5 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo; un lapso de sueño promedio que es mayor de 6 minutos en un pico absoluto; la administración del compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote; la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y la administración del compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora ni la tonalidad motora en relación con los efectos normales del sueño.

En una modalidad, Z es CO_2H o tetrazol. En otra modalidad, cuando Z es COOH , por lo menos uno de R_2 , R_3 y R_7 y por lo menos uno de R_9 - R_{10} , no son hidrógeno.

371
323

En una modalidad, R_9 y R_{10} son cada uno metilo. En otra modalidad, R_9 y R_{10} son cada uno etilo. En una modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro de tres a siete miembros. Por ejemplo, en una modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros.

En una modalidad, R_9 y R_{10} son metilo; R_6 es hidrógeno o halógeno; y R_2 R_3 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} son metilo; R_6 es hidrógeno o halógeno; y R_2 R_3 y R_7 son hidrógeno; y Z es COOH .

En una modalidad, R_9 y R_{10} son etilo; R_6 es hidrógeno o halógeno; y R_2 R_3 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} son metilo; R_6 es hidrógeno o halógeno; y R_2 R_3 y R_7 son hidrógeno; y Z es COOH .

En una modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros. En otra modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno; y R_2 R_3 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno; y R_2 R_3 y R_7 son hidrógeno; y Z es COOH .

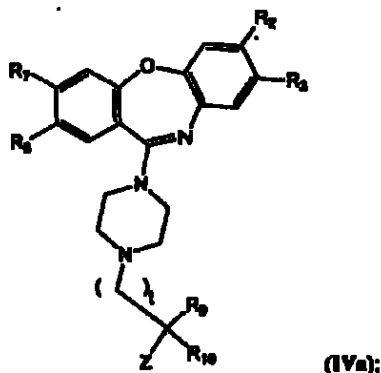
372
524

En una modalidad, la modulación del sueño es seleccionado de disminuir el tiempo para iniciar el sueño, incrementar la duración del lapso de sueño promedio y/o incrementar la duración del lapso máximo de sueño. En una
5 modalidad, la modulación del sueño trata un trastorno del sueño.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se emplean en los compuestos
10 para la modulación del sueño de acuerdo con la presente invención.

En una modalidad, el compuesto de la Fórmula IV usado en los métodos de la presente invención es IVa, IVb, IVc, IVd o IVe.

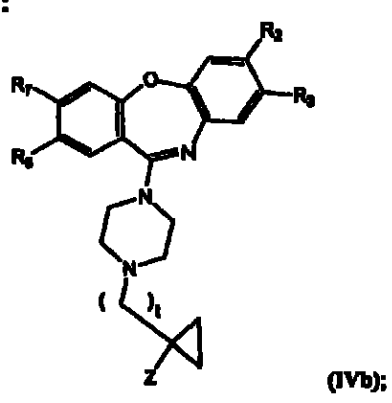
15 Por ejemplo, cuando R_9 y R_{10} son metilo, los compuestos tiene la Fórmula IVa:



cuando R_9 y R_{10} se conectan para formar un anillo espiro
20 (ciclopropilo) de 3 miembros, los compuestos tienen la

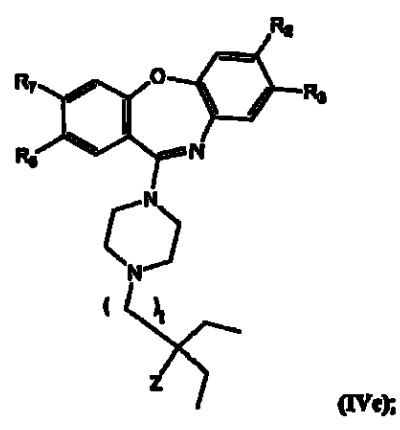
343
323

Fórmula general IVb:



cuando R₉ y R₁₀ son etilo, los compuestos tienen la Fórmula general IVc:

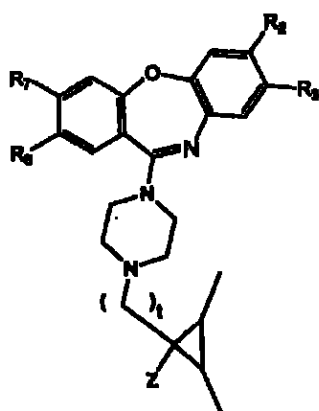
5



cuando R₉ y R₁₀ son etilo y los carbonos C-1 se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de 3 miembros, los compuestos tienen la Fórmula general IVd:

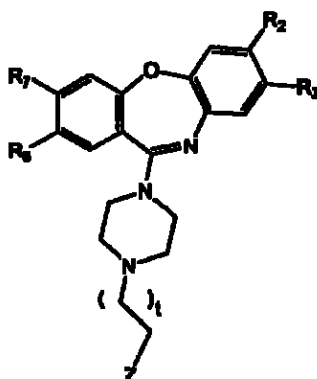
148

32A
306



(IVd);

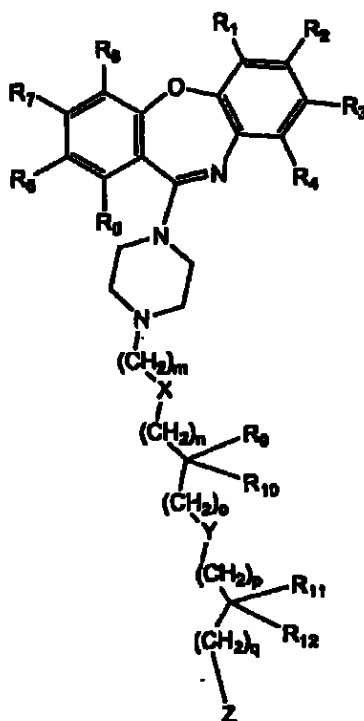
y cuando y R₉ y R₁₀ son hidrógeno, los compuestos tienen la
Fórmula general IVe:



(IVe).

5

En otro aspecto, la presente invención
proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:

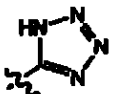


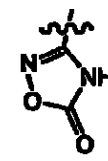
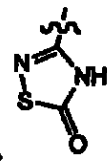
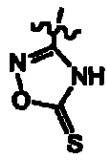
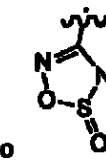
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
 m, n, o, p, q son, de manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4,
 5 ó 6; X y Y están, de manera independiente, ausentes o son
 5 O, S, C(O), SO o SO₂; R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son, de
 manera independiente, seleccionados de H, F, Cl, Br, CF₃,
 CH₃, alquilo de cadena lineal C₂-C₆, alquilo ramificado C₃-
 C₆, C₃-C₇ cicloalquilo, C₃-C₇ heterociclilo, OH, OCH₃, OCF₃,
 CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃ y C₁-C₆ hidroxialquilo;
 10 cualquier hidrógeno en los grupos CH₂ en el ligador es
 opcionalmente sustituido con H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, alquilo
 de cadena lineal C₂-C₆, alquilo ramificado C₃-C₆,
 cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo C₃-C₇, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃,
 CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃ o hidroxilalquilo C₁-C₆; R₉, R₁₀, R₁₁ y

23/6
50

R_{12} son, de manera independiente, H, alquilo de cadena lineal C_1-C_6 , alquilo ramificado C_2-C_6 , o R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen se ausentan o se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos
 5 o R_{11} y R_{12} junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos; o sustituyentes en dos distintos átomos se conectan para formar un anillo del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos; y Z se selecciona de CO_2 , CO_2R_{13} , donde R_{13} es
 10 alquilo C_1-C_6 , $CONR_{14}R_{15}$, donde R_{14} y R_{15} son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo inferior, $CONHS(O)_2$ -alquilo, $CONHS(O)_2$ -cicloalquilo, $CONHS(O)_2$ -heteroalquilo, $CONHS(O)_2$ -arilo, $CONHS(O)_2$ -heteroarilo, $S(O)_2NHCO$ -alquilo, $S(O)_2NHCO$ -cicloalquilo, $S(O)_2NHCO$ -heteroalquilo, $S(O)_2NHCO$ -
 15 arilo, $S(O)_2NHCO$ -heteroarilo, $CONHS(O)_2NH$ -alquilo, $CONHS(O)_2NH$ -cicloalquilo, $CONHS(O)_2NH$ -heteroalquilo, $CONHS(O)_2N$ -arilo, $CONHS(O)_2N$ -heteroarilo, SO_3H , SO_2H , $S(O)NHCO$ -alquilo, $S(O)NHCO$ -arilo, $S(O)NHCO$ -heteroarilo,

$P(O)(OH)_2$, $P(O)OH$,  (tetrazol), o

20 , , , , siempre y cuando Z sea $COOH$ o $COOR_{13}$ y R_6 sea H o halógeno, R_1-R_5 y R_7-R_{12} cada uno no sea hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté

32A
329

ausente.

En una modalidad, el compuesto es el Compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 5 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 u 88.

En una modalidad, Z es CO₂H, tetrazol, una 10 sulfonamida o una sulfamida. En otra modalidad, cuando Z es COOH, por lo menos uno de R₁-R₈ y por lo menos uno de R₉-R₁₂ no son hidrógeno.

En una modalidad, R₆ no es H o halógeno. En otra 15 modalidad, R₁-R₅ y R₇-R₈ son cada uno hidrógeno y R₆ no es H o halógeno.

En una modalidad, por lo menos uno de R₁-R₈ no es 20 hidrógeno, y el resto de R₁-R₈ son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos dos de R₁-R₈ no son hidrógeno, y el resto de R₁-R₈ son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos tres de R₁-R₈ no son hidrógeno y el resto de R₁-R₈ son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos cuatro de R₁-R₈ no son hidrógeno y el resto de R₁-R₈ son hidrógeno. En una 25 modalidad, R₂ no es hidrógeno. En una modalidad, R₃ no es hidrógeno. En una modalidad, R₄ no es hidrógeno. En una modalidad, R₅ no es hidrógeno. En una modalidad, R₆ no es hidrógeno. En una modalidad, R₇ no es hidrógeno. En una modalidad, R₃ y R₆ no

376
330

son hidrógeno. En otra modalidad, R_2 y R_6 no son hidrógeno. En otra modalidad, R_3 y R_7 no son hidrógeno. En otra modalidad, R_2 y R_7 no son hidrógeno. En otra modalidad, R_2 y R_3 no son hidrógeno. En otra modalidad, R_6 y R_7 no son
5 hidrógeno.

En una modalidad, por lo menos uno de R_1-R_8 es metilo, metoximetileno, cloro, fluoro, bromo, hidroxí o metoxi. En otra modalidad, R_2 es metilo, metoximetileno, cloro, fluoro, bromo, hidroxí o metoxi. En otra modalidad,
10 R_3 es metilo, metoximetileno, cloro, fluoro, bromo, hidroxí o metoxi. En otra modalidad, R_6 es metilo, metoximetileno, cloro, fluoro, bromo, hidroxí o metoxi. En otra modalidad, R_7 es metilo, metoximetileno, cloro, fluoro, bromo, hidroxí o metoxi.

15 En otra modalidad, por lo menos dos de R_1-R_8 son metilo, metoximetileno, cloro, fluoro, bromo, hidroxí o metoxi. En otra modalidad, por lo menos dos de R_1-R_8 son metilo, metoximetileno, cloro, fluoro, bromo, hidroxí o metoxi; y Z es COOH . En otra modalidad, por lo menos dos de
20 R_1-R_8 son metilo, metoximetileno, cloro, fluoro, bromo, hidroxí o metoxi; R_9 y R_{10} son hidrógeno; y Z es COOH .

En una modalidad, R_3 y R_6 son ambos metilo, metoxi, metoximetileno, metoximetileno, hidroxí, cloro, fluoro o bromo, y el resto de R_1-R_2 , R_4-R_5 y R_7-R_8 son
25 hidrógeno. En otra modalidad, R_2 y R_6 son ambos metilo,

329
B

metoxi, metoximetileno, hidroxí, cloro, fluoro o bromo, y el resto de R_1 , R_3-R_5 y R_7-R_8 son hidrógeno. En una modalidad, R_3 y R_7 son ambos metilo, metoxi, metoximetileno, hidroxí, cloro, fluoro o bromo, y el resto de R_1-R_2 , R_4-R_6 y R_8 son hidrógeno. En una modalidad, R_2 y R_7 son ambos metilo, metoxi, hidroxí, metoximetileno, cloro, fluoro o bromo, y el resto de R_1 , R_3-R_6 y R_8 son hidrógeno. En una modalidad, R_2 y R_3 son ambos metilo, metoxi, hidroxí, metoximetileno, cloro, fluoro o bromo, y el resto de R_1 y R_4-R_8 son hidrógeno.

En una modalidad, R_6 es metilo. En una modalidad, R_6 es metilo, y R_2 o R_3 es metilo, metoxi, metoximetileno, cloro, fluoro o bromo. En otra modalidad, R_6 es fluoro y R_2 o R_3 es metil, metoximetileno o metoxi. En una modalidad, R_6 es metoxi. En una modalidad, R_6 es metoxi, y R_2 o R_3 es metilo, metoxi, metoximetileno, hidroxí, cloro, fluoro o bromo. En otra modalidad, R_6 es fluoro y R_2 o R_3 es metoxi.

En una modalidad, R_9 y R_{10} , junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro de tamaño 3 a 7. En una modalidad, R_9 y R_{10} , junto con el carbono al cual se unen están ausentes y R_{11} y R_{12} , junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro de tamaño 3 a 7. Por ejemplo, R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual están unidos o R_{11} y R_{12} junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para

230
232

formar un anillo espiro de ciclopropilo de 3 miembros.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son hidrógeno.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo. En otra
modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo, R₆ es hidrógeno o halógeno y
5 R₁-R₅, R₇-R₈ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son
metilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, R₁-R₅, R₇-R₈ son
hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son etilo. En otra
modalidad, R₉ y R₁₀ son etilo, R₆ es hidrógeno o halógeno y
10 R₁-R₅, R₇-R₈ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son
etilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, R₁-R₅, R₇-R₈ son hidrógeno
y Z es COOH.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual
están unidos se conectan para formar un anillo espiro
15 (ciclopropilo) de tres miembros. En otra modalidad, R₉ y R₁₀
y el carbono al cual están unidos se conectan para formar
un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R₆ es
hidrógeno o halógeno y R₁-R₅, R₇-R₈ son hidrógeno. En otra
modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se
20 conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de
tres miembros, R₆ es hidrógeno o halógeno y R₁-R₅, R₇-R₈ son
hidrógeno y Z es COOH.

En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo, R₆ es
metoxi, y R₁-R₅, R₇-R₈ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y
25 R₁₀ son metilo, R₆ es metoxi, R₁-R₅, R₇-R₈ son hidrógeno y Z



es COOH.

En otra modalidad, R_9 y R_{10} son metilo, R_6 es metoximetileno, y R_1-R_5 , R_7-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} son metilo, R_6 es metoximetileno, R_1-R_5 ,
5 R_7-R_8 son hidrógeno y Z es COOH.

En otra modalidad, R_9 y R_{10} son etilo, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 , R_7-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} son etilo, R_6 es metoxi, R_1-R_5 , R_7-R_8 son hidrógeno y Z es COOH.

10 En otra modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 , R_7-R_8 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro
15 (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 , R_7-R_8 son hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen están ausentes.

En una modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo. En otra
20 modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo, R_6 es hidrógeno o halógeno y R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo, R_6 es hidrógeno o halógeno, R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo. En otra
25 modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo, R_6 es hidrógeno o halógeno y

332
91

R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo, R_6 es hidrógeno o halógeno, R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno y Z es COOH .

5 En una modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros; R_6 es hidrógeno o halógeno y R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno. En
10 otra modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno y R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno y Z es COOH .

15 En una modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo, y R_6 es metoxi. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son metilo, R_6 es metoxi, R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno y Z es COOH .

20 En una modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo, y R_6 es metoxi. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} son etilo, R_6 es metoxi, R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno y Z es COOH .

25 En una modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro

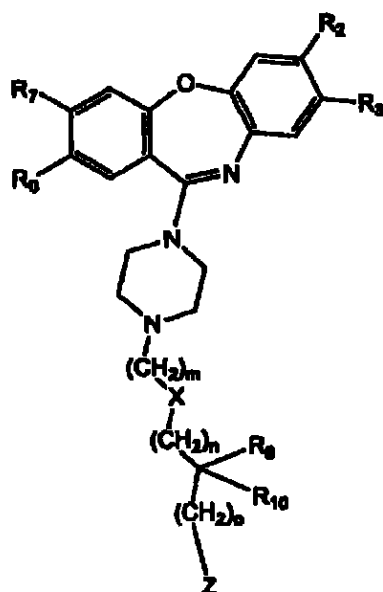
263
30

- (ciclopropilo) de tres miembros y R_6 es metoxi. En otra modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno.
- 5 En otra modalidad, R_{11} y R_{12} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es metoxi, y R_1-R_5 , R_7-R_{10} son hidrógeno y Z es COOH .

- En una modalidad, q es cero. En otra modalidad, q
- 10 es cero, y R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen están ausentes. En otra modalidad, q es cero, R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen están ausentes, X y Y están ausentes. En otra modalidad, q es cero, R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen están ausentes, X y Y están
- 15 ausentes, y la suma de m , n , o y p es 1 ó 2.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se emplean en los métodos de modulación del sueño de acuerdo con la presente invención.

- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula de la Fórmula II:

37A
330

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
 m, n y o son, de manera independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó
 6; X está ausente, O, S, C(O), SO o SO₂; R₂, R₃, R₆ y R₇ son,
 5 de manera independiente, seleccionados de H, F, Cl, Br,
 CF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, ciclopropilo, OH, OCH₃, OCF₃,
 CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃; R₉ y R₁₀, son, de manera independiente, H,
 alquilo de cadena lineal C₁-C₆; alquilo ramificado C₂-C₆; o
 R₉ y R₁₀ junto con el carbono al cual están unidos, se
 10 conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4,
 5, 6 ó 7 átomos; y Z es COOH, COOR₁₃ (donde R₁₃ es alquilo
 C₁-C₆) CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo, CONHS(O)₂-
 arilo, CONHS(O)₂-heteroarilo, S(O)₂NHCO-alquilo, S(O)₂NHCO-
 heteroalquilo, S(O)₂NHCO-arilo, S(O)₂NHCO-heteroarilo,
 15 CONHS(O)₂NH-alquilo; CONHS(O)₂NH-heteroalquilo; CONHS(O)₂NH-
 arilo; CONHS(O)₂NH-heteroarilo; o tetrazol, siempre y

335
45

cuando Z sea COOH o COOR₁₃ y R₆ sea H o halógeno, R₁-R₅ y R₇-R₁₂ cada uno no sea hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté ausente.

5 En una modalidad, Z es CO₂H o tetrazol. En otra modalidad, cuando Z es COOH, por lo menos uno de R₂, R₃, R₆ y R₇ y por lo menos uno de R₉-R₁₀, no son hidrógeno. En una modalidad, o es cero.

10 En una modalidad, por lo menos uno de R₂, R₃, R₆, R₇ y por lo menos uno de R₉-R₁₀, no son hidrógeno cuando Z es COOH. En una modalidad, R₂, R₃ y R₇ son cada uno hidrógeno y R₆ no es hidrógeno ni halógeno. En una modalidad, R₂, R₃ y R₇, son cada uno hidrógeno y R₆ es metilo, metoxi o hidroxí.

15 En una modalidad, por lo menos dos de R₂, R₃, R₆, R₇ no son hidrógeno, y el resto de R₂, R₃, R₆, R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos tres de R₂, R₃, R₆, R₇ no son hidrógeno y el resto de R₂, R₃, R₆, R₇ son hidrógeno. En una modalidad, R₂ no es hidrógeno. En una modalidad, R₃ no es hidrógeno. En una modalidad, R₆ no es hidrógeno. En una modalidad, R₇ no es hidrógeno. En una modalidad, R₃ y R₆ no son hidrógeno. En otra modalidad, R₂ y R₆ no son hidrógeno. En otra modalidad, R₃ y R₇ no son hidrógeno.

25 En una modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno metilo. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno etilo. En otra

3/36
158

modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro de tres a siete miembros. Por ejemplo, en una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. R₉ y R₁₀ son metilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son etilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son etilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno y Z es

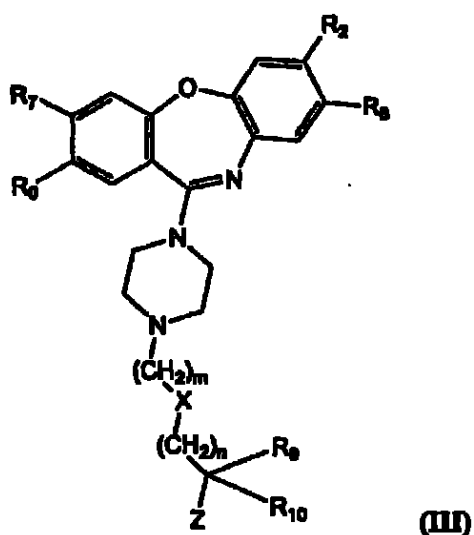
375
381

COOH.

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula II, o es cero. En otra modalidad, o es cero, y X está ausente. En otra modalidad, o es cero, X está ausente, y la
5 suma de m y n es 1 ó 2.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se emplean en los métodos de modulación del sueño de acuerdo con la presente invención.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula de la Fórmula III:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: m y n son, de manera independiente, 0, 1, 2, 3 ó 4, X está ausente, O ó S; R₂, R₃, R₆ y R₇ son, de manera

336
5

independiente, seleccionados de H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OH, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, OCH₃, CH₂OCH₃ y CH₂OCH₂CH₃; R₉ y R₁₀, son, de manera independiente, H, alquilo de cadena lineal C₁-C₆; alquilo ramificado C₂-C₆, o R₉ y R₁₀, junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro de tamaño 3, 4, 5, 6 ó 7; y Z se selecciona de CO₂H, CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-cicloalquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo, CONHS(O)₂-arilo, CONHS(O)₂-heteroarilo y tetrazol; siempre y cuando Z sea COOH y R₆ sea H, F, Cl o Br, entonces R₂, R₃, R₇ y R₉-R₁₀ cada uno no sea hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté ausente.

En una modalidad, Z es CO₂H o tetrazol. En una modalidad, m es cero. En una modalidad, por lo menos uno de R₂, R₃, R₆, R₇ y por lo menos uno de R₉-R₁₀ no son hidrógeno cuando Z es COOH. En una modalidad, R₂, R₃ y R₇ son cada uno hidrógeno y R₆ no es hidrógeno ni halógeno. En una modalidad, R₂, R₃ y R₇, son cada uno hidrógeno y R₆ es metilo, metoxi o hidroxí.

En una modalidad, R₂, R₃ y R₇ son cada uno hidrógeno y R₆ no es hidrógeno ni halógeno. En una modalidad, R₂, R₃ y R₇, son cada uno hidrógeno y R₆ es metilo, metoximetileno, metoxi o hidroxí.

En una modalidad, por lo menos dos de R₂, R₃, R₆ y R₇ no son hidrógeno, y el resto de R₂, R₃, R₆ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, por lo menos tres de R₂, R₃,

R₆ y R₇ no son hidrógeno y el resto de R₂, R₃, R₆ y R₇ son hidrógeno. En una modalidad, R₂ no es hidrógeno. En una modalidad, R₃ no es hidrógeno. En una modalidad, R₆ no es hidrógeno. En una modalidad, R₇ no es hidrógeno. En una
5 modalidad, R₃ y R₆ no son hidrógeno. En otra modalidad, R₂ y R₆ no son hidrógeno. En otra modalidad, R₃ y R₇ no son hidrógeno.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno metilo. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno etilo. En otra
10 modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno hidrógeno.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro de tres a siete miembros. Por ejemplo, en una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para
15 formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son
20 hidrógeno y Z es COOH.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son etilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son etilo, R₆ es hidrógeno o halógeno, y el resto de R₂, R₃ y R₇ son
25 hidrógeno y Z es COOH.

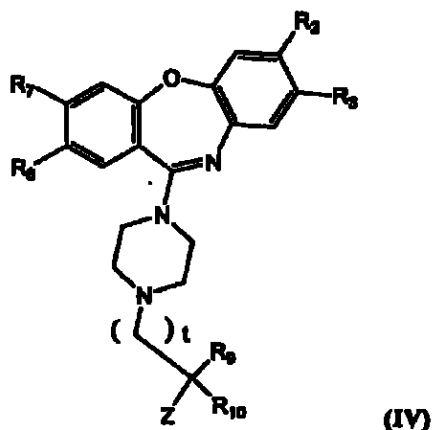
27/10/15

En una modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros. En otra modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno, y el resto de R_2 , R_3 y R_7 son hidrógeno. En otra modalidad, R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno, y el resto de R_2 , R_3 y R_7 son hidrógeno y Z es COOH .

En una modalidad, en el compuesto de la Fórmula III, X está ausente. En otra modalidad, X está ausente, y la suma de m y n es 1 ó 2.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se emplean en los métodos de modulación del sueño de acuerdo con la presente invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula de la Fórmula IV:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde t es 1, 2, 3 ó 4; R₂, R₃ y R₆ son, de manera independiente, H, F, Cl, Br, CF₃, CH₃, OH, OCH₃, CH₂OCH₃ o CH₂OCH₂CH₃; R₉-R₁₀ son H, CH₃, CH₂CH₃, o R₉ y R₁₀, junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos; y Z se selecciona de CO₂H, CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-cicloalquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo y tetrazol; siempre y cuando Z sea COOH y R₆ sea H, F, Cl o Br, cuando R₂, R₃, R₇ y R₉-R₁₀ cada uno no sea hidrógeno, además siempre y cuando m sea cero y X esté ausente.

En una modalidad, los compuestos tienen t = 1 ó 2.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se emplean en los métodos de modulación del sueño de acuerdo con la presente invención.

En una modalidad, Z es CO₂H, sulfonamida,

342
344

sulfamida o tetrazol. En otra modalidad, cuando Z es COOH, por lo menos uno de R₂, R₃ y R₇ y por lo menos uno de R₉-R₁₀, no son hidrógeno.

5 En una modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno metilo. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son cada uno etilo. En una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro de tres a siete miembros. Por ejemplo, en una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un
10 anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros.

En una modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo; R₆ es hidrógeno o halógeno; y R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo; R₆ es hidrógeno o halógeno; y R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno; y Z es COOH.

15 En una modalidad, R₉ y R₁₀ son etilo; R₆ es hidrógeno o halógeno; y R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ son metilo; R₆ es hidrógeno o halógeno; y R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno; y Z es COOH.

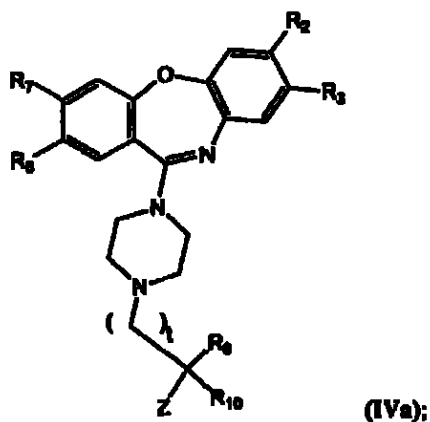
20 En una modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros. En otra modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R₆ es hidrógeno o halógeno; y R₂, R₃ y R₇ son hidrógeno. En otra
25 modalidad, R₉ y R₁₀ y el carbono al cual están unidos se

343/945

conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de tres miembros, R_6 es hidrógeno o halógeno; y R_2 , R_3 y R_7 son hidrógeno; y Z es COOH .

5 Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se emplean en los métodos de modulación del sueño de acuerdo con la presente invención.

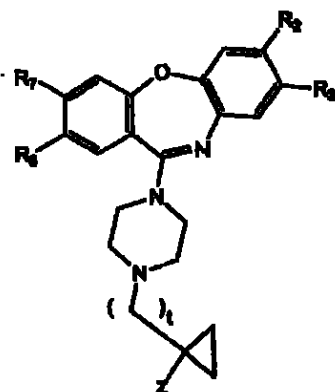
10 En una modalidad, el compuesto de la Fórmula IV es IVa, IVb, IVc, IVd o IVe. Por ejemplo, cuando R_9 y R_{10} son metilo, los compuestos tienen la Fórmula general IVa:



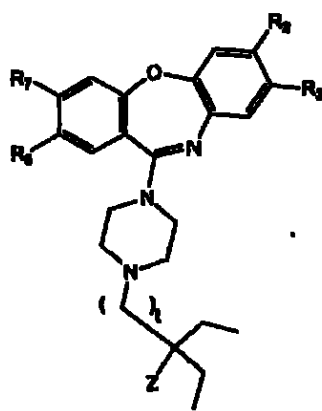
15 cuando R_9 y R_{10} se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de 3 miembros, los compuestos tienen la Fórmula general IVb:

374
586

168



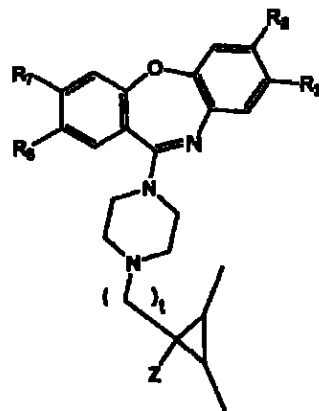
cuando R_9 y R_{10} son etilo, los compuestos tienen la Fórmula general IVc:



5

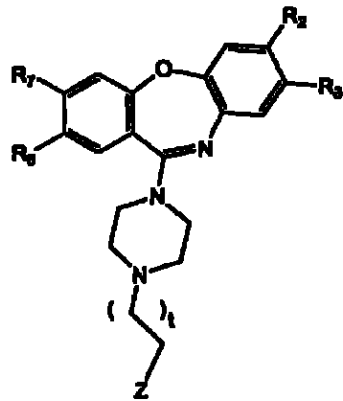
cuando R_9 y R_{10} son etilo y los carbonos C-1 se conectan para formar un anillo espiro (ciclopropilo) de 3 miembros, los compuestos tienen la Fórmula general IVd:

345
138



(IVd);

y cuando y R₉ y R₁₀ son hidrógeno, los compuestos tienen la
Fórmula general IVe:



(IVe).

En la Tabla 1 se muestran algunos de los
compuestos representativos de la presente invención:

39/6
B48

Tabla I: Derivados de loxapina

Comp. #	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇	R ₉ , R ₁₀	T	Tamaño del anillo	Z
1	H	H	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
2	H	H	H	H	CH ₃	1	3	COOH
3	H	H	H	H	CH ₃	2	ninguno	COOH
4	H	H	F	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
5	H	H	Cl	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
6	H	H	Cl	H	CH ₃	2	ninguno	COOH
7	H	H	Cl	H	CH ₃	1	3	COOH
8	H	H	Br	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
9	H	H	Br	H	CH ₃	1	3	COOH
10	H	H	CH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
11	H	H	CH ₃	H	CH ₃	2	ninguno	COOH
12	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
13	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	ninguno	COOH
14	H	H	OH	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
15	H	F	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
16	H	F	CH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
17	H	Br	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
18	H	Br	Br	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
19	H	CH ₃	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
20	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
21	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
22	H	OCH ₃	F	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
23	H	OCH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
24	H	OH	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
25	H	OH	OH	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
26	F	H	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
27	F	H	CH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
28	Br	H	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
29	Br	H	Br	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
30	CH ₃	H	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
31	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
32	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
33	OCH ₃	H	F	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
34	OCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
35	OCH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
36	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
37	OH	H	H	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
38	OH	H	OH	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
39	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	1	ninguno	COOH
40	H	H	H	H	CH ₃	1	ninguno	CONHSO ₂ CH ₃
41	H	H	H	H	CH ₃	1	ninguno	tetrazol
42	H	OCH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	1	ninguno	COOH
43	H	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	2	ninguno	COOH
44	H	Br	H	CH ₃	CH ₃	1	ninguno	COOH
45	H	H	H	Br	CH ₃	1	ninguno	COOH
46	H	H	H	CH ₃	CH ₃	1	ninguno	COOH

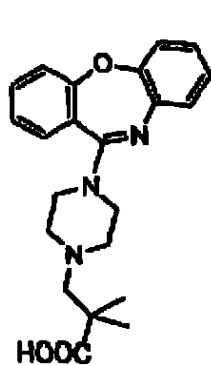
347
509

Tabla I: Derivados de loxapina (continuación)

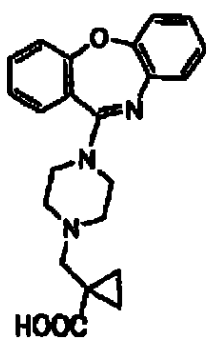
Comp. #	R ₂	R ₃	R ₆	R ₇	R ₉ , R ₁₀	T	Tamaño del anillo	Z
47	H	F	Br	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
48	H	F	OCH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
49	H	Br	H	Br	CH ₃	1	ninguno	COOH
50	H	Br	CH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
51	H	Br	OCH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
52	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	1	ninguno	COOH
53	H	CH ₃	F	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
54	H	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
55	H	OCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	1	ninguno	COOH
56	H	OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
57	CH ₃	H	Br	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
58	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
59	H	H	CH ₃	H	H	1	ninguno	COOH
60	H	H	CH ₃	H	H	2	ninguno	COOH
61	H	H	OCH ₃	H	H	1	ninguno	COOH
62	H	H	OCH ₃	H	H	2	ninguno	COOH
63	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	3	COOH
64	H	Br	Br	H	CH ₃	2	ninguno	COOH
65	H	CH ₃	Br	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
66	H	OH	OH	H	CH ₃	2	ninguno	COOH
67	H	OCH ₃	H	F	CH ₃	1	ninguno	COOH
68	H	CH ₃	H	F	CH ₃	1	ninguno	COOH
69	H	H	H	F	CH ₃	1	ninguno	COOH
70	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	tetrazol
71	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	CONHSO ₂ CH ₃
72	Br	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
73	OH	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
74	H	H	OCH ₃	H	H	1	ninguno	Tetrazol
75	H	H	OCH ₃	H	H	1	ninguno	CONHSO ₂ CH ₃
76	H	H	OCH ₃	H	H	2	ninguno	Tetrazol
77	H	H	OCH ₃	H	H	2	ninguno	CONHSO ₂ CH ₃
78	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	ninguno	Tetrazol
79	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	ninguno	CONHSO ₂ CH ₃
80	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	3	Tetrazol
81	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	1	3	CONHSO ₂ CH ₃
82	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	3	Tetrazol
83	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	3	CONHSO ₂ CH ₃
84	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	2	3	COOH
85	H	OCH ₃	F	H	CH ₃	1	ninguno	COOH
86	H	Br	H	OCH ₃	CH ₃	1	ninguno	COOH
87	H	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃		ninguno	COOH
88	CH ₃	H	F	H	CH ₃		ninguno	COOH

343
350

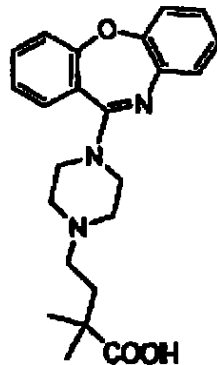
Algunos de los ejemplos incluyen:



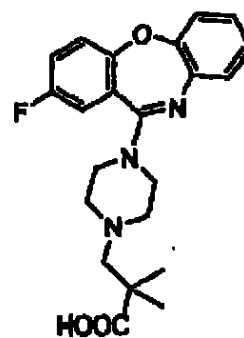
Compuesto 1



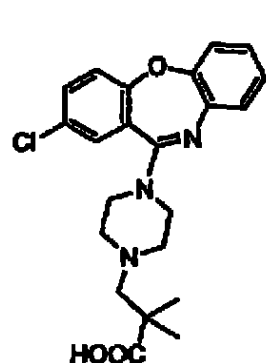
Compuesto 2



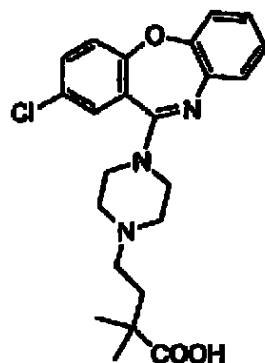
Compuesto 3



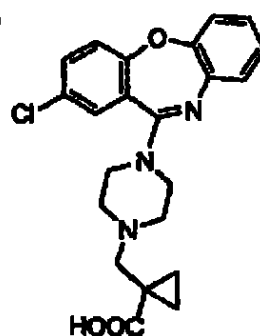
Compuesto 4



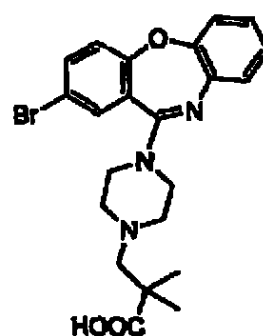
Compuesto 5



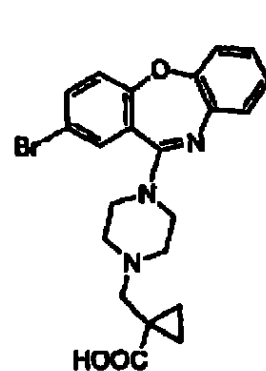
Compuesto 6



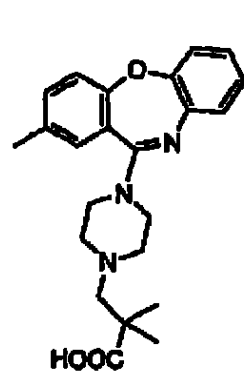
Compuesto 7



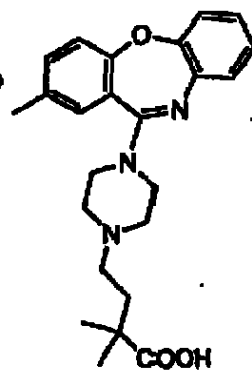
Compuesto 8



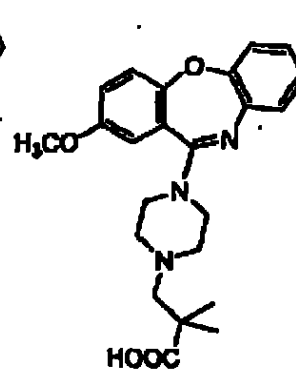
Compuesto 9



Compuesto 10



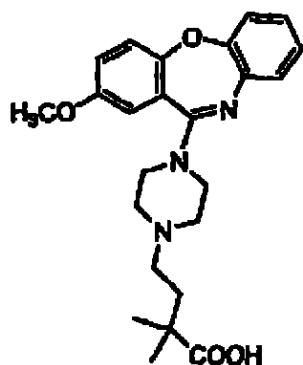
Compuesto 11



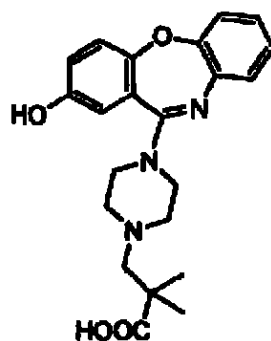
Compuesto 12

349
15

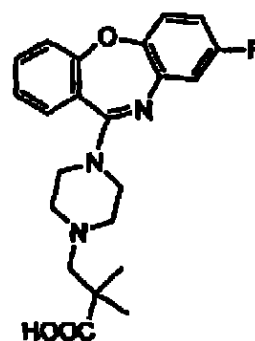
173



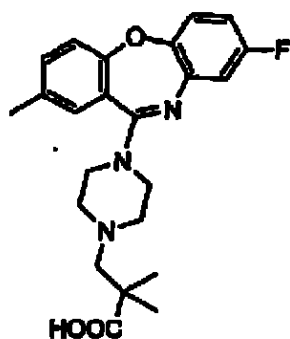
Compuesto 13



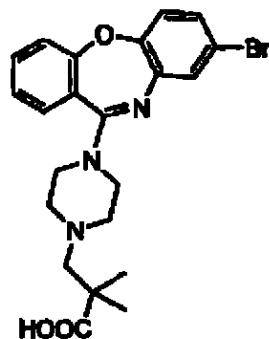
Compuesto 14



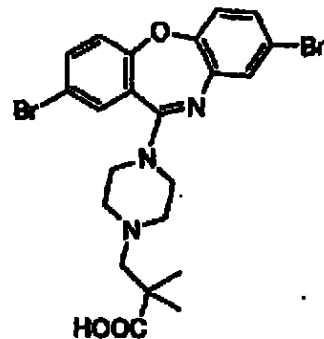
Compuesto 15



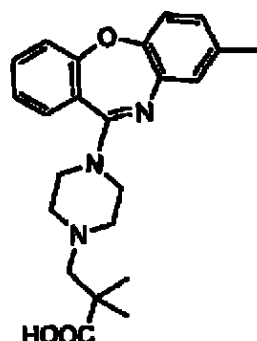
Compuesto 16



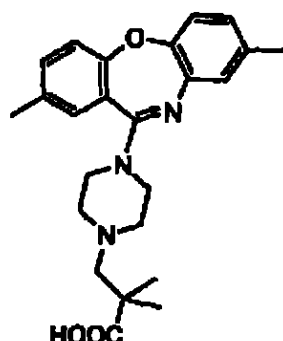
Compuesto 17



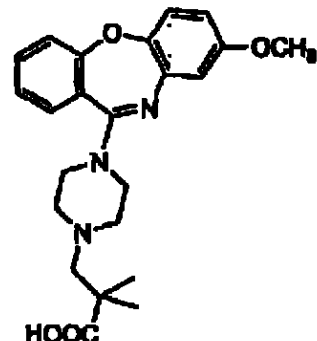
Compuesto 18



Compuesto 19



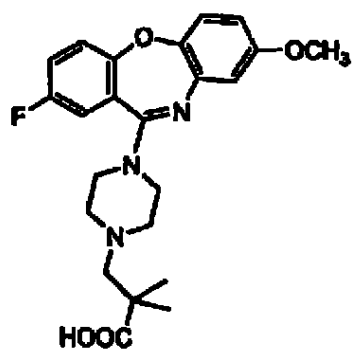
Compuesto 20



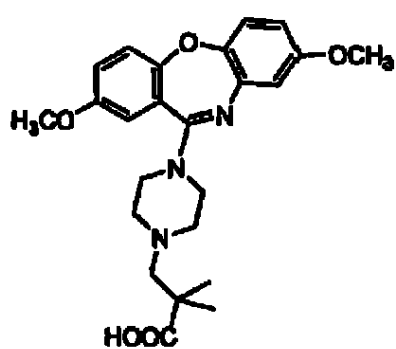
Compuesto 21

396
39

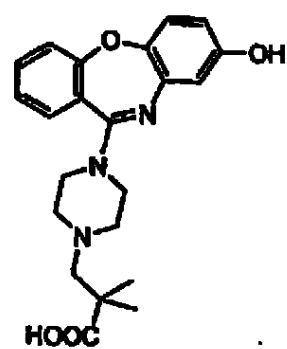
174



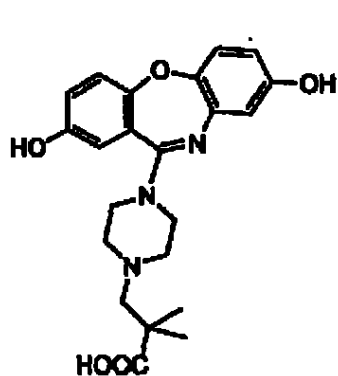
Compuesto 22



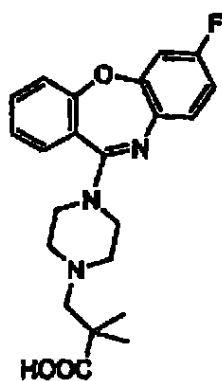
Compuesto 23



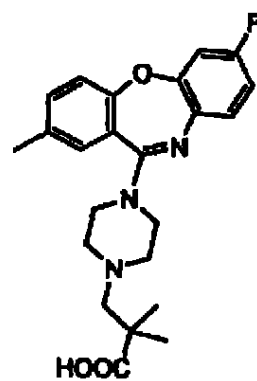
Compuesto 24



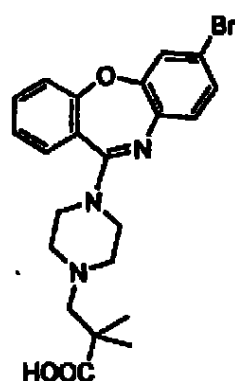
Compuesto 25



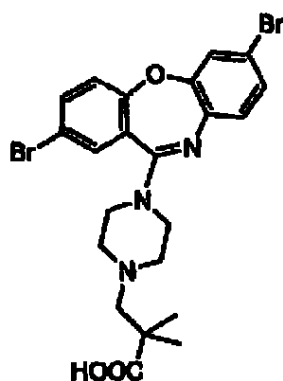
Compuesto 26



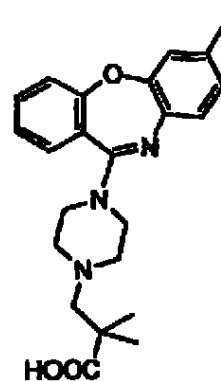
Compuesto 27



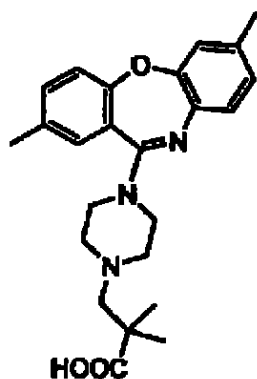
Compuesto 28



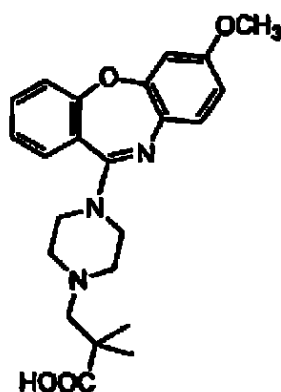
Compuesto 29



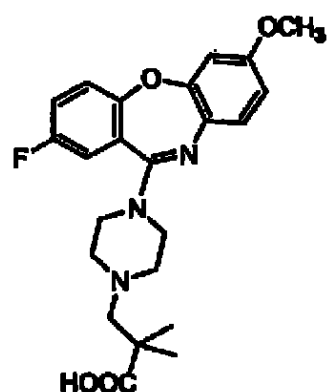
Compuesto 30



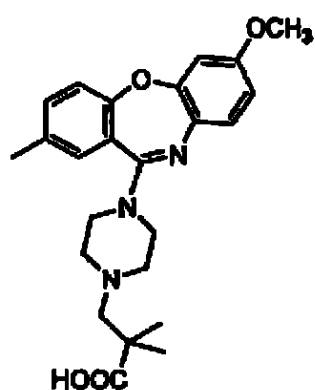
Compuesto 31



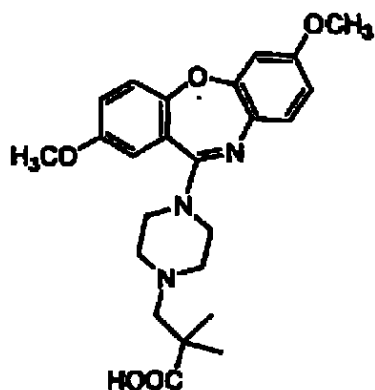
Compuesto 32



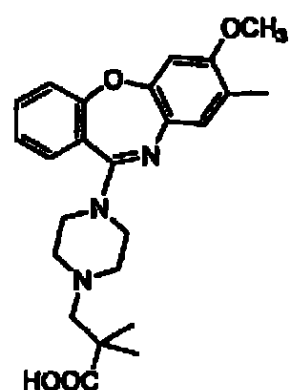
Compuesto 33



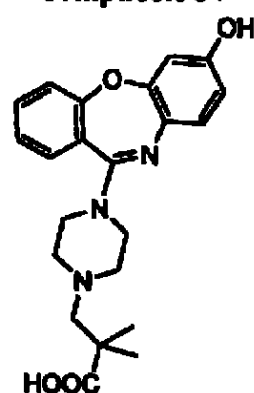
Compuesto 34



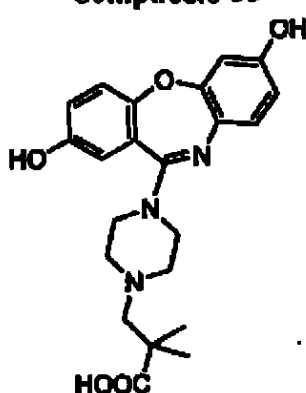
Compuesto 35



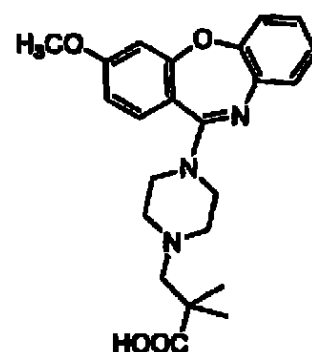
Compuesto 36



Compuesto 37



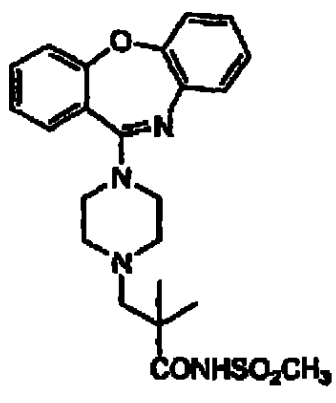
Compuesto 38



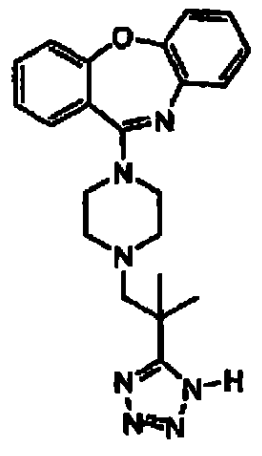
Compuesto 39

2/5/2
15/2

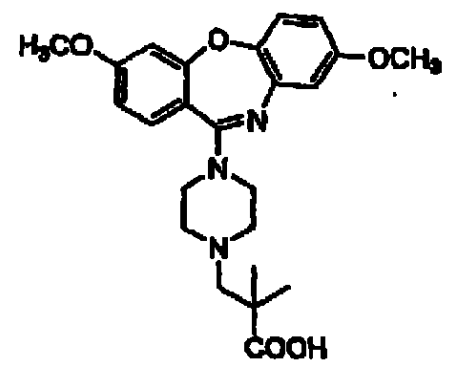
176



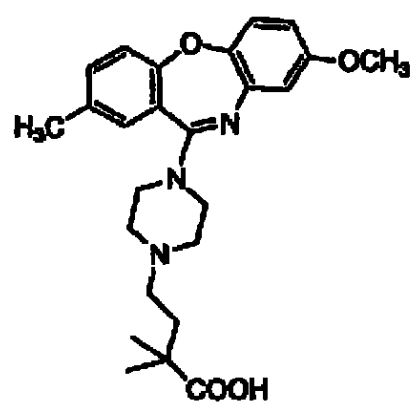
Compuesto 40



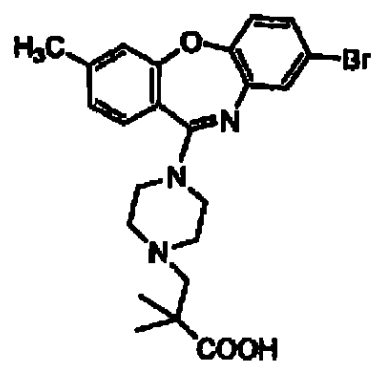
Compuesto 41



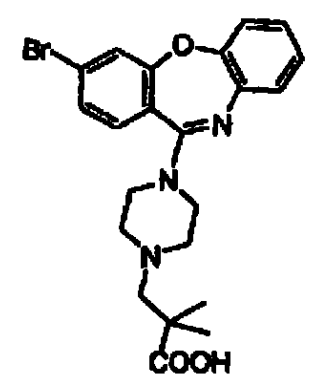
Compuesto 42



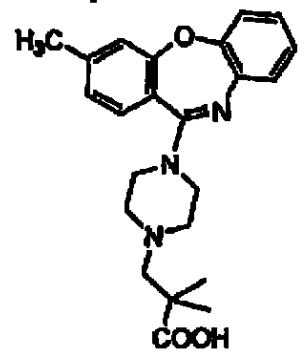
Compuesto 43



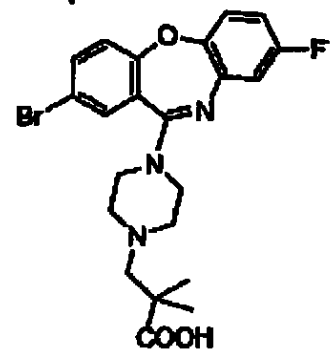
Compuesto 44



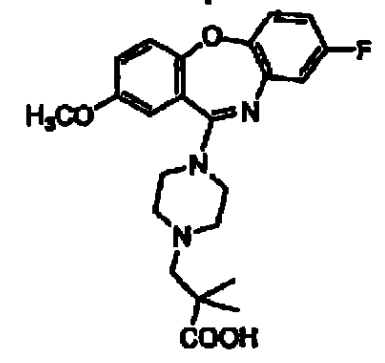
Compuesto 45



Compuesto 46



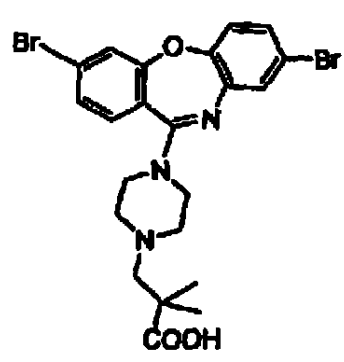
Compuesto 47



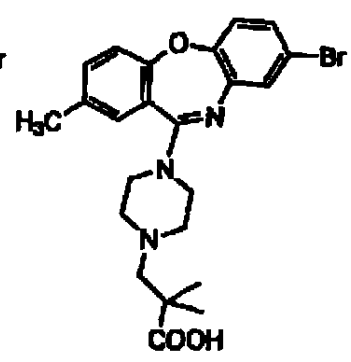
Compuesto 48

35/36
10

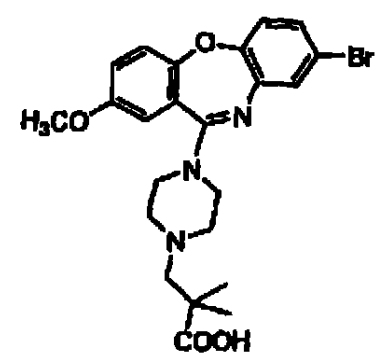
177



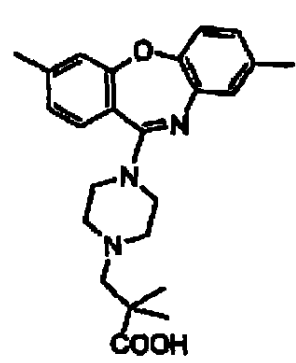
Compuesto 49



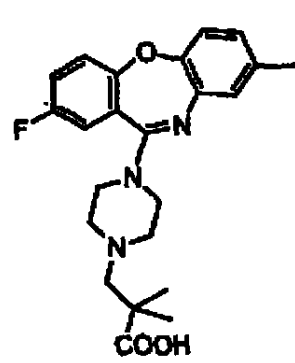
Compuesto 50



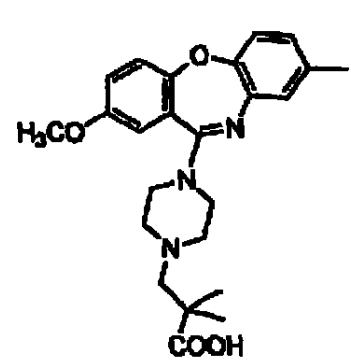
Compuesto 51



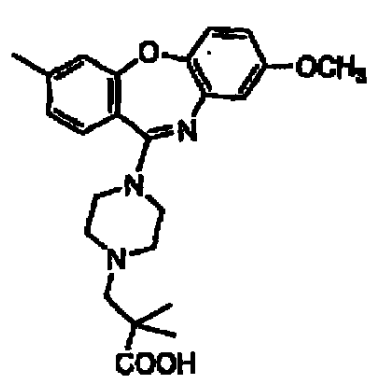
Compuesto 52



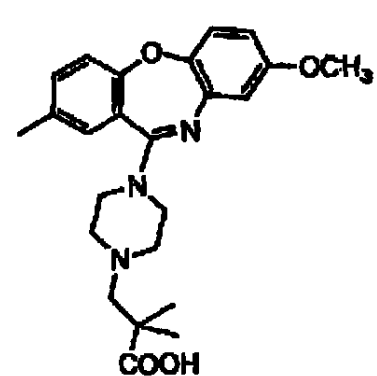
Compuesto 53



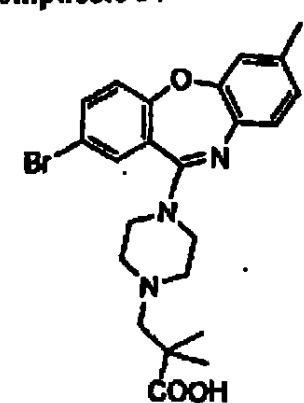
Compuesto 54



Compuesto 55



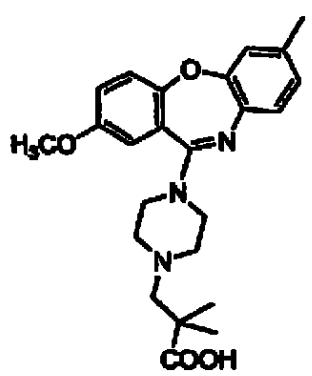
Compuesto 56



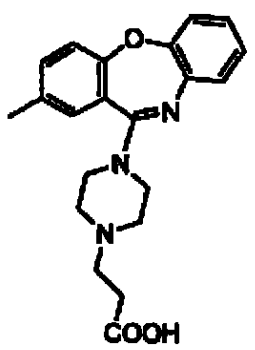
Compuesto 57

353
15

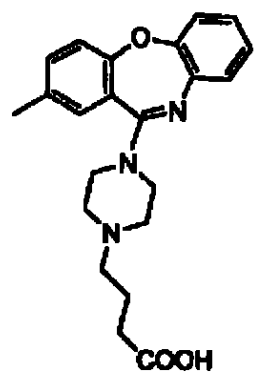
178



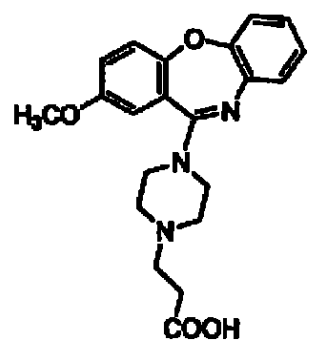
Compuesto 58



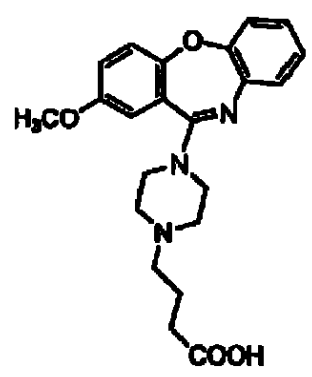
Compuesto 59



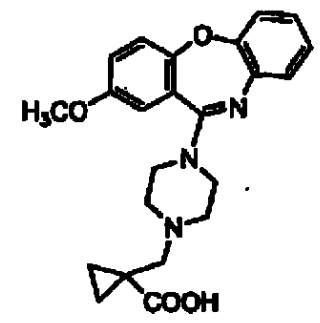
Compuesto 60



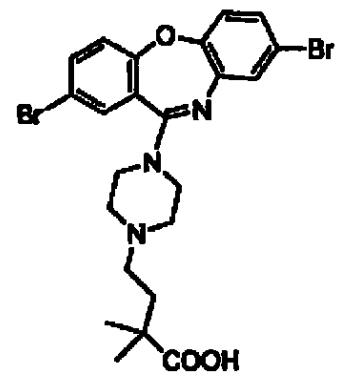
Compuesto 61



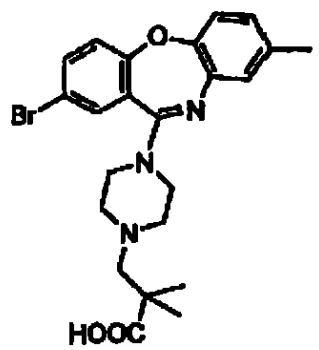
Compuesto 62



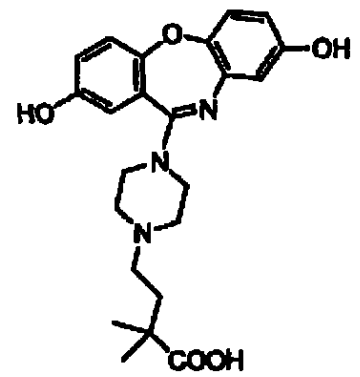
Compuesto 63



Compuesto 64



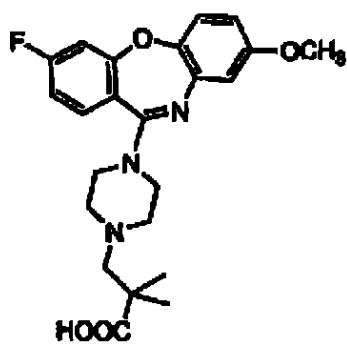
Compuesto 65



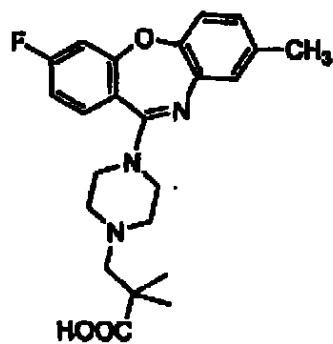
Compuesto 66

25/5/20

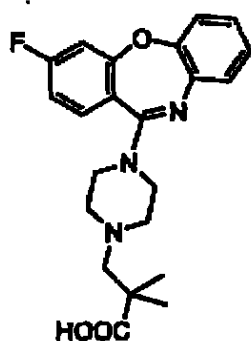
179



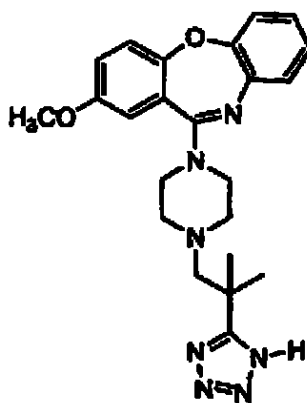
Compuesto 67



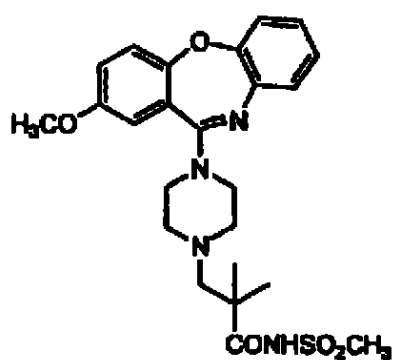
Compuesto 68



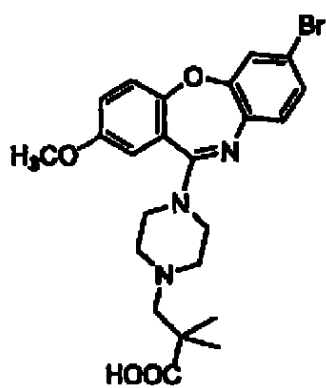
Compuesto 69



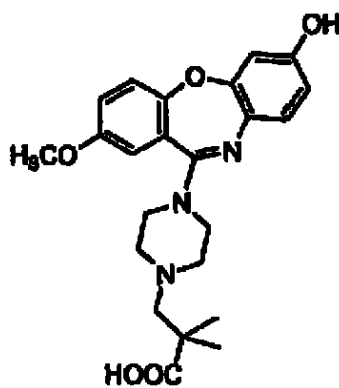
Compuesto 70



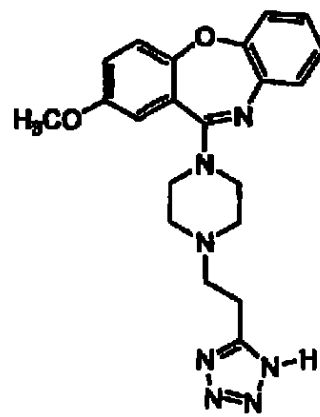
Compuesto 71



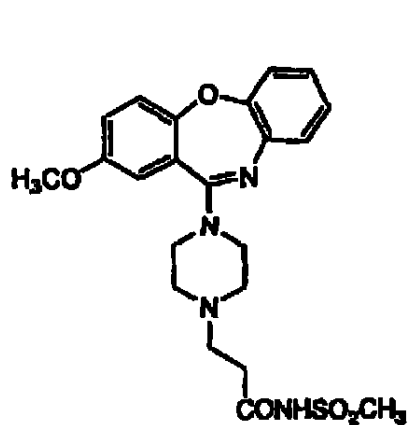
Compuesto 72



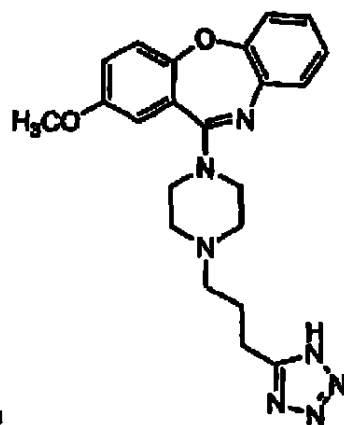
Compuesto 73



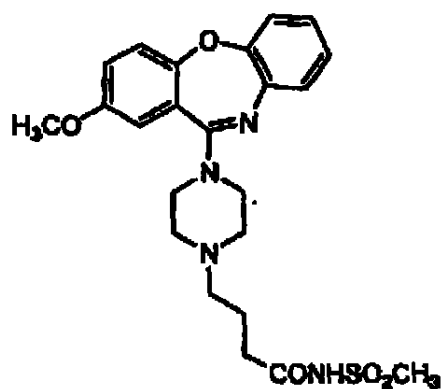
Compuesto 74

2/5/20
25

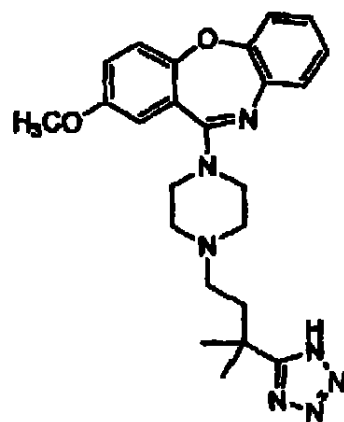
Compuesto 75



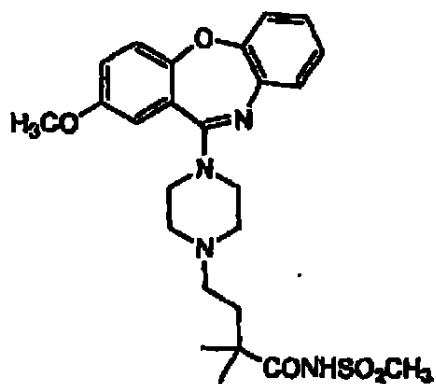
Compuesto 76



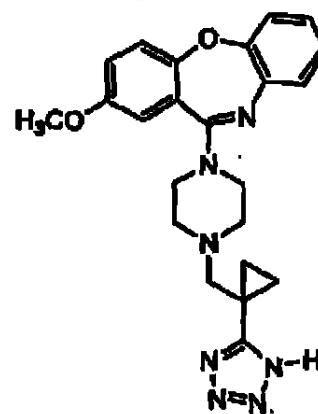
Compuesto 77



Compuesto 78

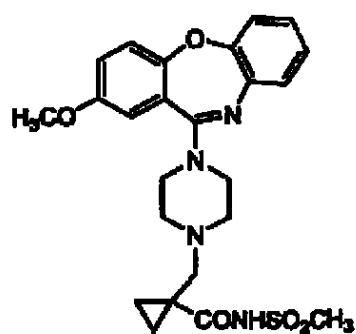


Compuesto 79

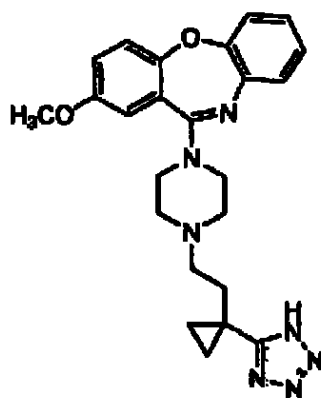


Compuesto 80

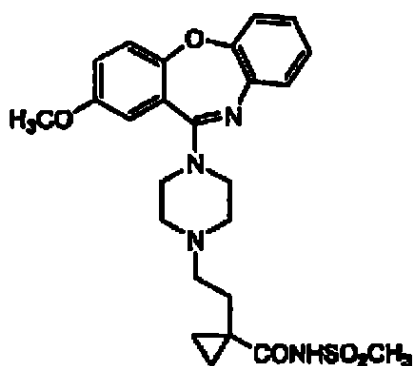
2/2/12
13



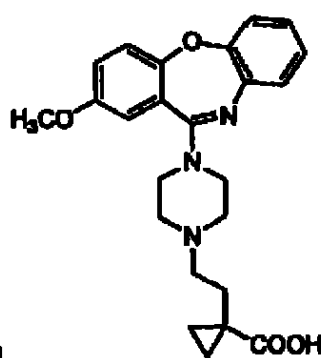
Compuesto 81



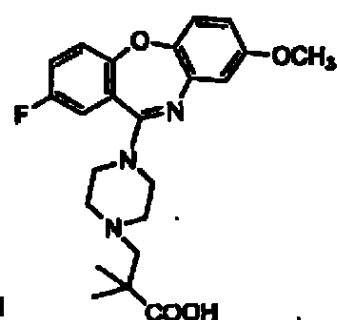
Compuesto 82



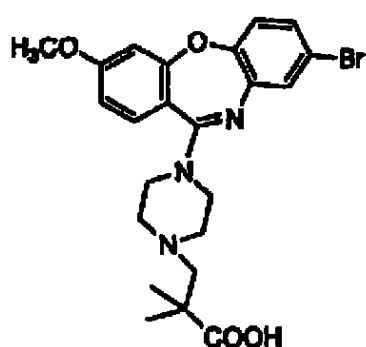
Compuesto 83



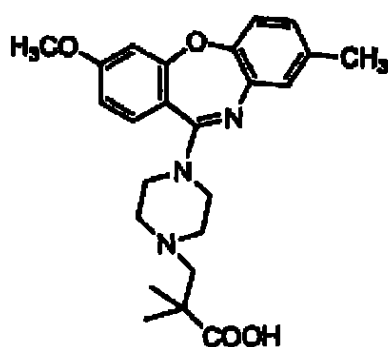
Compuesto 84



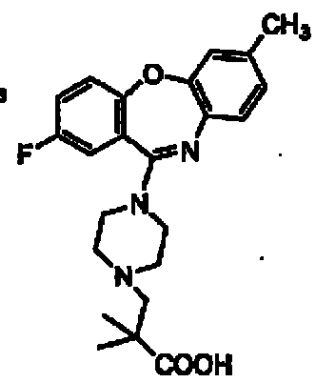
Compuesto 85



Compuesto 86



Compuesto 87



Compuesto 88

En general, en otro aspecto, la presente
5 invención se refiere al uso de análogos de loxapina de las

338
210

Fórmulas I-IVe para modular el sueño. De preferencia, los compuestos de las Fórmulas I-IVe modulan el sueño con efectos colaterales disminuidos: por ejemplo, los compuestos no inhiben el sueño REM (por consiguiente, el sueño inducido por estos compuestos puede parecer más estrechamente a los ciclos de sueño naturales de una persona), el uso de los compuestos no produce insomnio de rebote y/o los compuestos no inhiben la actividad locomotora ni afectan de manera adversa la temperatura corporal.

En la siguiente Tabla se muestran los criterios de selección *in vitro* para los análogos de loxapina de la invención:

Tabla 2

15

Unión H1 (Objetivo primario)	Ki <500 nMolar
Unión fuera de objetivo • Colinérgico M1, M2, M3 • Dopamina D1, D2 • Adrenérgico α1, α2	Ki >10 veces la Ki del receptor medido H1 Ki >10 veces la Ki del receptor medido H1 Ki >10 veces la Ki del receptor medido H1

En una modalidad, la Ki de unión fuera de objetivo es 50 veces la Ki del receptor H1 medida. En algunas modalidades, la Ki de unión fuera de objetivo es 100 veces la Ki del receptor H1 medida.

20

Se usaron análisis de unión *in vitro* para determinar la unión de H1 (es decir, la unión objetivo primario) y la unión de M1, M2 y M3 (es decir, la unión

239
101

fuera de objetivo). Estos análisis de unión midieron la capacidad de los análogos de loxapina para desplazar estándares conocidos de los receptores H1, M1, M2 y M3, en donde H1 es un receptor de la histamina, y M1, M2 y M3 son
5 receptores colinérgicos (muscarínicos). Se realizaron análisis similares con los receptores de H1 y de dopamina (D1 y D2), y con los receptores de H1 y adenérgicos ($\alpha 1$ y $\alpha 2$).

Los estudios de unión sobre el receptor de la
10 histamina, H1, indican que la afinidad de unión, y por consiguiente, los resultados de los análisis de unión son una indicación de la actividad del compuesto análogo de la loxapina. Los estudios de unión contra los receptores muscarínicos indican el grado en el cual los compuestos se
15 unen a receptores muscarínicos responsables de la actividad anticolinérgica del compuesto. La unión con los receptores muscarínicos produce diversos efectos colaterales indeseados de muchas antihistaminas conocidos, por ejemplo, resequedad en la boca. Una disminución en la unión de los
20 compuestos a los receptores M1-M3, con respecto a la unión del compuesto al receptor H1, es una indicación de la especificidad mayor del compuesto por el receptor de la histamina sobre el receptor muscarínico. Aún más, un fármaco con la especificidad incrementada por el receptor
25 de la histamina posee menos efectos colaterales

26/05/95

anticolinérgicos.

La unión de H₁ de los análogos de loxapina de la invención (también llamados en esta divulgación "compuestos de prueba" o "compuestos de la invención") se determina al

5 medir la unión específica de un compuesto de prueba determinada, o una serie de compuestos de prueba, con el receptor H₁, y al compararlo con la unión específica del estándar conocido (es decir, el compuesto de referencia). Los compuestos de referencia usados en este análisis de

10 unión de H₁ incluyen, por ejemplo, tripolidina (K_i 3.3 nM), clorfeniramina (K_i 103.0 nM), pirilamina (K_i 1.9 nM), ciproheptadina (K_i 8.5 nM), cimetidina (K_i >10,000) y dimaprit (K_i >10,000). (Véase por ejemplo, Chang et al., J. Neurochem., 32:1653-63 (1979) (con modificaciones);

15 Martinez-Mir, et al., Brain Res., 526:322-27 (1990); y Haaksme, et al., Pharmac. Ther., 47:73-104 (1990).

Por ejemplo, en una modalidad del análisis de unión de H₁, el receptor H₁ proviene de membranas celulares de bovino, y se usa un radioligando, [³H] pirilamina (15-25

20 Ci/mmol) en la concentración final de ligando de 2.0 nM con el fin de determinar la unión específica del receptor H₁. Las características del análisis incluyen una K_D (afinidad de unión) de 1.3 nM y un valor B_{max} (número de receptores) de 6.2 fmol/mg de tejido (peso húmedo). La tripolidina (10

25 µM) se usa como el determinante no específico, el compuesto

262
3
10

de referencia y el control positivo. Se llevan a cabo reacciones de unión en NA-KPO_4 50mM (pH 7.5) a 25°C durante 60 minutos. Se finaliza la reacción mediante filtración rápida al vacío en filtros de fibra de vidrio. El nivel de radioactividad atrapada se mide y compara con los valores de control para determinar cualquier interacción entre un compuesto de prueba determinado y el sitio de unión de M1.

El análisis de unión de M1 determina la unión de M1 de un compuesto de prueba al medir la unión específica de un compuesto de prueba determinado con M1, y al compararlo con la unión específica de un compuesto de referencia. (Véase por ejemplo, Buckley, et al., Mol. Pharmacol. 35:469-76(1989) (con modificaciones). Los compuestos de referencia usados en el análisis de unión de M1 incluyen, por ejemplo, escopolamina, MetilBr(K_i 0.09 nM); 4-DAMP metioduro (K_i 0.27 nM); pirenzepina (K_i 2.60 nM); HHSID (K_i 5.00 nM); y metoctramina (K_i 29.70 nM).

Por ejemplo, en una modalidad del análisis de unión de M1, el receptor muscarínico de M1 es un M1 recombinante humano expresado en células CHO, y un radioligando, [^3H]-escopolamina, cloruro de N-metilo (80-100 Ci/mmol) en una concentración final de ligando de 0.5 nM se usa para detectar la unión específica para M1. Las características del análisis incluyen una K_D (afinidad de unión) de 0.05 nM y un valor $B_{\text{máx}}$ (número de receptores)

2/63
3/81

de 4.2 pmol/mg de proteína. Se usa la combinación (-)
escopolamina, metil-, bromuro (bromuro de
metilescopolamina) (1.0 μ M) como el determinante no
específico, el compuesto de referencia y el control
5 positivo. Se llevan a cabo las reacciones de unión en PBS
durante 60 minutos a 25°C. Se termina la reacción mediante
filtración rápida al vacío en filtros de fibra de vidrio.
El nivel de radioactividad atrapada en los filtros se mide
y compara con los niveles de control para determinar
10 cualquier interacción entre un compuesto de prueba
determinado y el sitio de unión de M1 muscarínico clonado.

El análisis de unión de M2 determina la unión de
M2 de un compuesto de prueba al medir la unión específica
de un compuesto de prueba determinada con M2 y al
15 compararla con la unión específica del compuesto de
referencia. (Véase por ejemplo, Buckley, et al., Mol.
Pharmacol. 35:469-76(1989) (con modificaciones)). Los
compuestos de referencia usados en el análisis de unión de
M2 incluyen, por ejemplo, escopolamina, MetilBr (K_i
20 0.3 nM); 4-DAMP metioduro (K_i 20.7 nM); metoctramina (K_i
20.460 nM); HHSID (K_i 212.7 nM); y pirenzepina (K_i
832.9 nM).

Por ejemplo, en una modalidad del análisis de
unión de M2, el receptor muscarínico M2 es un M2
25 recombinante humano expresado en células CHO, y un

A
26

radioligando, [^3H]-escopolamina, cloruro de N-metilo (80-100 Ci/mmol) en una concentración final de ligando de 0.5 nM se usa para detectar la unión específica para M1. Las características del análisis incluyen una K_D (afinidad de unión) de 0.29 nM y un valor B_{max} (número de receptores) de 2.1 pmol/mg de proteína. Se usa la combinación (-)-escopolamina, metil-, bromuro (bromuro de metilescopolamina) (1.0 μM) como el determinante no específico, el compuesto de referencia y el control positivo. Se llevan a cabo las reacciones de unión en PBS durante 60 minutos a 25°C. Se termina la reacción mediante filtración rápida al vacío en filtros de fibra de vidrio. El nivel de radioactividad atrapada en los filtros se mide y compara con los niveles de control para determinar cualquier interacción entre un compuesto de prueba determinado y el sitio de unión de M2 muscarínico clonado.

El análisis de unión de M3 determina la unión a M3 de un compuesto de prueba al medir la unión específica de un compuesto de prueba determinada con M3 y al compararla con la unión específica del compuesto de referencia. (Véase por ejemplo, Buckley, et al., Mol. Pharmacol. 35:469-76(1989) (con modificaciones)). Los compuestos de referencia usados en el análisis de unión de M3 incluyen, por ejemplo, escopolamina, MetilBr (K_i 0.3 nM); 4-DAMP metioduro (K_i 0.8 nM); HHSID (K_i 14.5 nM);

265.3
2.0

pirenzepina (K_i 153.3 nM); y metoctramina (K_i 700.0 nM).

Por ejemplo, en una modalidad del análisis de unión de M3, el receptor muscarínico M3 es un M3 recombinante humano expresado en células CHO, y un radioligando, [^{3} H]-escopolamina, cloruro de N-metilo (80-100 Ci/mmol) en una concentración final de ligando de 0.2 nM se usa para detectar la unión específica para M1. Las características del análisis incluyen una K_D (afinidad de unión) de 0.14 nM y un valor B_{max} (número de receptores) de 4.0 pmol/mg de proteína. Se usa la combinación (-)-escopolamina, metil-, bromuro (bromuro de metilescopolamina) (1.0 μ M) como el determinante no específico, el compuesto de referencia y el control positivo. Se llevan a cabo las reacciones de unión en TRIS-HCl 50 mM (pH 7.4) que contiene $MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM durante 60 minutos a 25°C. Se termina la reacción mediante filtración rápida al vacío en filtros de fibra de vidrio. El nivel de radioactividad atrapada en los filtros se mide y compara con los niveles de control para determinar cualquier interacción entre un compuesto de prueba determinado y el sitio de unión de M3 muscarínico clonado.

En la Tabla 3 se muestran los criterios de selección *in vitro* para los análogos de loxapina de la invención.

3/6/98
10/10

Tabla 3

Unión H1 (Objetivo primario)	Ki <300 nMolar
Unión fuera de objetivo	
• Colinérgico M1	• Ki> 1 µM
• Colinérgico M2	• Ki> 1 µM
• Colinérgico M3	• Ki> 1 µM

Otros criterios de selección *in vitro* para análogos de loxapina de la presente invención se muestran en la tabla 4.

5

Tabla 4

Unión H1 (Objetivo primario)	Ki <15 nMolar
Unión fuera de objetivo	
• Colinérgico M1	• Ki> 10 µM
• Colinérgico M2	• Ki> 10 µM
• Colinérgico M3	• Ki> 10 µM

La unión de H1 (unión de objetivo primario) y la unión de M1, M2 y M3 (unión fuera de objetivo) son determinadas usando los análisis de unión de H1, M1, M2 y M3 descritos anteriormente.

Otros criterios de selección *in vitro* para los análogos de loxapina de la invención incluyen la unión hERG. La unión de objetivo primario y la unión fuera de objetivo se determinan tal como se describió anteriormente. Si el compuesto de prueba exhibe la unión de objetivo primario deseada (H1) y la proporción de unión de objetivo/ fuera de objetivo primario, se determina la unión de hERG (unión fuera de objetivo) usando un estudio comparativo de bloques de hERG para evaluar el efecto de un compuesto de prueba determinado en canales de hERG clonados expresados

en células de mamíferos. (Véase por ejemplo, Brown y Rampe, Pharmaceutical News 7:15-20(2000); Rampe et al, FEBS Lett., 417:28-32(1997); Weirich y Antoni, Basic Res. Cardiol. 93 Suppl. 1:125-32(1998); y Yap y Camm, Clin. Exp. Allergy, 29 Suppl 3, 174-81 (1999)).

La unión fuera de objetivo de hERG, el canal de potasio cardiaco responsable de la corriente rectificadora retardada rápida (I_{kr}) en los ventrículos humanos, es evaluada debido a que la inhibición de I_{kr} es la causa más común de la prolongación del potencial de acción cardiaco mediante fármacos no cardiacos. (Véase por ejemplo, Brown y Rampe (2000), Weirich y Antoni (1998); y Yap y Camm (1999)). La duración del potencial de acción incrementada causa la prolongación del intervalo QT que ha sido asociado con una arritmia ventricular peligrosa, *torsade de pointes*. (Brown y Rampe (2000)).

En el estudio de hERG, los canales de hERG se expresan en una línea celular de riñón embrionario de ser humano (HEK293) que carece de I_{kr} endógeno. Se prefiere la expresión en una línea celular de mamífero para la expresión temporal en ovocitos *Xenopus*, dado que este último demuestra una sensibilidad en 10-100 inferior consistente con respecto a los bloqueadores de canal de hERG. (Véase, Rampe 1997).

En una modalidad del análisis de hERG, el control

263
2.08

positivo (es decir, el compuesto de referencia) es la terfenadina (Sigma, St. Louis MO), la cual ha mostrado, en una concentración de 60 nM, bloquear la corriente de hERG aproximadamente un 75%. Los compuestos de prueba se

5 suministran en salina fisiológica amortiguada con HEPES (HB-PS)+0.1% dimetil sulfoxido (DMSO). Cada compuesto de prueba se aplica en una concentración de 10µM a las células HEK293 que expresan hERG ($n \geq 3$, en donde n =el número de células). Las células se exponen al compuesto de prueba

10 durante el tiempo necesario para alcanzar el bloqueo en estado estacionario, por no más de 10 minutos. El control positivo (terfenadina 60 nM) se aplica a dos células ($n \geq 2$).

Las células expuestas a hERG entonces se transfieren a la cámara de registro y se superfusionan con

15 una solución de HB-PS. La solución de pipeta para los registros de células completos incluye aspartato de potasio (130 mM), $MgCl_2$ (5 mM), EGTA (5 mM), ATP (4 mM) y HEPES (10 mM) a un pH ajustado a 7.2 con KOH. El bloqueo de estado estacionario o inicial de la corriente de hERG debido al

20 compuesto de prueba son medidos usando un patrón de pulsos con amplitudes fijas (despolarización: +20 mV durante dos segundos; repolarización: -50 mV durante dos segundos), repetidos en intervalos de 10 segundos, a partir de un potencial de fijación de -80 mV. Se mide la corriente de

25 cola pico durante la etapa de 2 segundos a -50 mV. Se

2/9/0
13

mantiene en un estado estacionario durante por lo menos 30 segundos antes de aplicar el compuesto de prueba o el compuesto de control positivo. Se miden las corrientes de cola pico hasta que se logre un nuevo estado estacionario.

- 5 Además de los criterios de selección *in vitro* descritos anteriormente, se seleccionan los análogos de loxapina de la presente invención usando las siguientes valoraciones fisiológicas y de sueño *in vivo*:

- Sueño no REM: Se seleccionan análogos de
10. loxapina, si en ratas adultas macho Wistar, (i) la cantidad de sueño pico No REM excede un sueño no REM al 55% por hora por no más de la tercera hora posterior al tratamiento; y (ii) la naturaleza de este incremento en el sueño no REM es de tal manera que el incremento total neto
15 acumulativo en el sueño no REM en las 6 horas iniciales posteriores al tratamiento (ajustado a la situación inicial en las primeras 24 horas de tiempo circadiano correspondiente y con respecto al tratamiento de control vehículo) no es menor de 20 minutos en total para las dosis
20 de compuesto que produce una consolidación máxima de sueño tal como se midió mediante el lapso de periodo de sueño, cuando se suministró por vía oral el medicamento.

- El término "tiempo de sueño no REM" se define como una cantidad pico absoluta de sueño no REM por hora
25 posterior al tratamiento, con la administración del fármaco

que ocurre en la hora circadiana (CT) 18, lo cual es tener a rata de laboratorio nocturna 6 horas posteriores sin luz cuando se mantiene en un ciclo de luz-oscuridad LD 12:12 (12 horas a la luz y 12 horas a la oscuridad). El criterio nominal del sueño no REM al 55% por hora es equivalente a 33 minutos de sueño no REM por hora.

Tal como se usa en esta divulgación, el término "sueño acumulativo no REM" se define como el incremento agregado total neto en el número de minutos del sueño no REM, medido a través de la duración completa de un efecto somnífero del fármaco, lo cual habitualmente, pero no siempre, ocurre en las primeras 6 horas posteriores al tratamiento, ajustado para el número agregado total neto de minutos del sueño no REM que se presenta durante las horas iniciales de no tratamiento correspondientes del día registrado en las primeras 24 horas, con respecto al tratamiento de control vehículo similar.

Tal como se define en esta divulgación, el término "lapso de sueño" se refiere a un episodio discreto de sueño continuo o casi continuo, compuesto de sueño no REM, sueño REM o ambas etapas del sueño no REM y REM, delimitado antes y después del episodio por más de dos etapas contiguas de 10 segundos de estado de vigilia. La siguiente descripción no limitante ilustra este concepto:

WWWSSSSWSSSSSSSWSSSSSSSWWW, donde cada letra representa

el estado predominante de vigilia (S=sueño, W=vigilia), observado cada 10 segundos. El "lapso" de sueño medido es de 21 etapas de diez segundos o 3.5 minutos de duración.

Consolidación del sueño: Se seleccionan los
5 análogos de loxapina si en ratas adultas y macho Wistar,
(i) la duración absoluta de los episodios de sueño
continuos más largos (es decir, "lapso de sueño")
posteriores al tratamiento son mayores de 13 minutos de
duración; (ii) el lapso de sueño neto más largo posterior
10 al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos cuando se
ajusta a las primeras 24 horas iniciales y se calcula con
respecto al tratamiento vehículo; y (iii) la duración
absoluta media de cada episodio de sueño cuando se promedia
por hora, en una base de hora por hora, es mayor o igual a
15 5 minutos. Los criterios de selección antes mencionados
asumen que las etapas de sueño y estado de vigilia se
determinan de manera continua cada 10 segundos (por
ejemplo, "etapas" calificadoras del sueño de 10 segundos),
que el sueño y estado de vigilia se determinan
20 poligráficamente usando criterios EEG y EMG, y los
episodios de sueño (compuestos por sueño No REM y/o sueño
REM) se definen como "lapsos" continuos hasta que se
interrumpe el episodio por más de dos etapas continuas de
10 segundos de estado de vigilia.

25 Tal como se usa en esta divulgación, la frase

372
B

"duración del lapso de sueño más largo" se define como el número total de minutos en los que un animal permanece dormido (etapas de sueño no REM y/o sueño REM) durante el lapso de sueño único más largo que sucede al inicio en una hora determinada posterior al tratamiento. Los criterios de medición de la "duración del lapso de sueño" asume que el sueño se mide de manera continua en etapas de 10 segundos, y que se registra con base en el estado predominante, se computariza y de otra manera se determina como una etapa de sueño discreto (donde las etapas de sueño se definen como sueño no REM, sueño REM o insomnio), durante el intervalo de 10 segundos que define el periodo o etapa.

El término "duración de lapso de sueño promedio" se define como la duración promedio (en minutos) de todos y cada uno de los episodios o lapsos de sueño que inician en una hora determinada, independientes de la duración individual de cada episodio o lapso.

Efectos colaterales medidos simultáneamente: Se seleccionan los análogos de loxapina si en ratas Wistar adultas macho, estos compuestos (i) no producen cantidades apreciables de insomnio de rebote; (ii) no inhiben apreciablemente el sueño REM; y (iii) no inhiben de manera desproporcionada la actividad locomotora y/o la tonalidad motora con respecto a los efectos normales del sueño mismo. Las definiciones umbrales para estos tres tipos de efectos

37/32
m

colaterales son como a continuación se menciona:

El término "insomnio de rebote" se define como un periodo de estado de vigilia de rebote, paradójico o compensatorio que se presenta después de los efectos que promueven el sueño de un agente hipnótico o somnífero. El insomnio de rebote habitualmente se observa durante la fase de descanso circadiano usual de 6-18 horas posteriores al tratamiento en CT18 (6 horas después de estar en oscuridad, dado un LD 12:12), pero puede presentarse en cualquier momento durante las 30 horas iniciales posteriores al tratamiento. El rebote se considera inaceptable cuando, en la rata adulta macho Wistar, excede el estado de vigilia acumulativo asociado con el insomnio de rebote que es mayor que una reducción del 10% en promedio de las horas de sueño no REM durante la fase de descanso circadiano posterior al tratamiento y (a la luz).

En las ratas adultas macho Wistar, el insomnio de rebote se manifiesta como un incremento en el estado de vigilia con respecto a las horas correspondientes en la situación inicial (las primeras 24 horas) posteriores a un efecto de sueño inducido por fármacos, y se mide el insomnio de rebote de manera acumulativa.

El término "inhibición del sueño REM" se define como la reducción de las horas de sueño REM posteriores al tratamiento en CT-18 (6 horas después de estar en la

oscuridad; LD 12:12) o CT-5 (5 horas después de estar a la luz; LD 12:12). Los compuestos que reducen las horas de sueño REM por más de 15 minutos (con respecto a la situación inicial y a los valores ajustados para el tratamiento vehículo) cuando se administran ya sea en un régimen de CT-18 o CT-5 son considerados inaceptables.

Tal como se define en esta divulgación, la frase "inhibición desproporcionada de la actividad locomotora" es una reducción de la actividad locomotora que excede la reducción normal y esperada en la actividad conductual atribuida al sueño. La lógica dicta que si un animal está despierto, normalmente habrá una reducción correspondiente en la actividad locomotora. Si un compuesto hipnótico o somnífero reduce los niveles de actividad locomotora en exceso de más de 20% de lo explicado por el sueño mismo, se considera el compuesto como inaceptable. Se puede cuantificar la actividad locomotora (LMA, *Locomotor activity*) o tonalidad motora de manera objetiva utilizando cualquier forma de monitoreo de actividad locomotora conductual (movimientos no específicos, monitoreo de la actividad basada en telemetría, dispositivo de detección de movimiento tridimensional, actividad de correr en una rueda, mediciones exploratorias, registro electromiográfico, etc.) siempre y cuando se mida simultáneamente con las mediciones de sueño-insomnio

2/15/66

objetivas en el mismo animal.

En una modalidad, la actividad locomotora dentro de la jaula del animal se mide usando un dispositivo de biotelemetría implantado quirúrgicamente en la cavidad peritoneal del animal; el dispositivo implantable y el receptor de telemetría asociado detectan si y cuanto se mueve el animal dentro de la jaula. Se mide el sueño y estado de vigilia en etapas de 10 segundos simultáneamente. Los conteos de la actividad locomotora por unidad de tiempo se dividen por la cantidad concurrente del insomnio por la misma unidad, produciendo una medición de la "intensidad de la actividad locomotora" (LMAI, *Locomotor activity intensity*) para esa unidad de tiempo. Los compuestos hipnóticos o somníferos administrados en un régimen de CT-18 (6 horas después de estar en oscuridad; LD 12:12) que disminuyen la actividad locomotora por unidad de tiempo despierto por más del 20% con respecto al vehículo deberían considerarse inaceptables.

En otra modalidad, los análogos de loxapina de la invención se seleccionan usando los criterios de valoración fisiológica y de sueño-estado de vigilia *in vivo* mostrados en la Tabla 5:

Tabla 5

SCORE-2000	Valor absoluto	Cambio del valor de referencia con respecto únicamente al vehículo
Tiempo pico de sueño no REM	>55% sueño/ hora pico	No aplica
Sueño no REM acumulativo	No aplica	>20 minutos en ED100 para MSBL a T ₁₋₆
Lapso de sueño más largo	>17 minutos pico absolutos	>5 minutos
Lapso de sueño promedio	>6 minutos pico absolutos	No se usa en cortes SAR
Insomnio de rebote	<10% de reducción en promedio de los tiempos por hora del sueño No REM durante la fase de descanso circadiano posterior al tratamiento (a la luz)	No aplica
Inhibición del sueño REM	No aplica	No excede .15 minutos, Rx a CT5
IMAI	No aplica	No excede 20% de reducción de IMAI

A continuación se describen métodos para la evaluación de estos criterios de valoración de sueño-estado de vigilia y fisiológicos. El "valor absoluto" mostrado en la segunda columna de la Tabla 5 se refiere al valor según lo determinado para cada compuesto de prueba, mientras que el término "cambio" mostrado en la tercera columna de la Tabla 5 refleja un valor ajustado en el cual el valor absoluto es la diferencia del vehículo, cuando los valores del vehículo se ajustan para la situación inicial.

En algunas modalidades, el lapso de sueño más largo es mayor de 13 minutos de duración. En otras

modalidades, es mayor de 17 minutos de duración. En algunas modalidades, el lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos de duración. En otras modalidades, es mayor o igual a 6 minutos de duración.

Otros criterios de valoración de sueño-estado de vigilia y fisiológicos *in vivo* usados para seleccionar los análogos de loxapina de la invención incluyen la medición de la temperatura corporal exacta y la temperatura corporal latente como un cambio en la situación inicial con respecto al vehículo. El cambio de la temperatura corporal exacta no debería exceder -0.50°C , y el cambio de la temperatura corporal latente no debería exceder $+0.50^{\circ}\text{C}$ a las 1-6 horas. La temperatura corporal exacta (T_{1-6}) se ajusta para el valor de referencia correspondiente medido a las primeras 24 horas, con respecto al vehículo (la disminución del vehículo). La temperatura corporal latente, medida 7-18 horas posteriores al tratamiento farmacológico (T_{7-18}), se ajusta para el valor de referencia correspondiente medido a las primeras 24 horas, con respecto al vehículo (la disminución a partir del vehículo).

La invención proporciona un método para modelar el sueño al administrar a un individuo la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I-IVE o una sal farmacéuticamente efectiva del mismo. Los

compuestos modulan el sueño de diversas maneras, entre las que se incluyen, disminuir el tiempo para iniciar el sueño, incrementar la duración del lapso de sueño promedio e incrementar la duración del lapso de sueño máximo.

5 Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran por vía oral, vía nasal, vía transdérmica, vía pulmonar, por inhalación, por vía bucal, por vía sublingual, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa, por vía rectal, por vía intrapleuraleal, por
10 vía intratecal y por vía parenteral. En una modalidad, el compuesto se administra por vía oral. Alguien experto en la técnica reconocerá que las ventajas de ciertas vías de administración.

 El método de modulación del sueño se lleva a cabo
15 al administrar a un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las Fórmulas I-IVe o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se emplea para tratar una diversidad de trastornos del sueño entre los que se incluyen anormalidad del ritmo circadiano, insomnio,
20 parasomnia, síndrome de apnea del sueño, narcolepsia y/o hipersomnia. En una modalidad, el método trata anormalidades del ritmo circadiano, como por ejemplo, diferencias de horario, trastornos por trabajo por turnos, síndrome de fase de sueño retardada, síndrome de fase de
25 sueño avanzado y trastorno de sueño-estado de vigilia de no

24 horas. En otra modalidad, el método trata insomnio, entre los que se incluyen, insomnio extrínseco, insomnio psicofisiológico, insomnio por altitud, síndrome de piernas inquietas, trastorno de mioclonia nocturna, insomnio dependiente a medicación, insomnio dependiente a drogas, insomnio dependiente al alcohol e insomnio asociado con trastornos mentales.

En otra modalidad, el método trata parasomnias, entre los que se incluyen, sonambulismo, pavor nocturno, trastorno conductual del sueño REM, bruxismo del sueño y enuresis del sueño. En todavía otra modalidad, el método trata trastornos de apnea del sueño entre los que se incluyen la apnea del sueño central, apnea del sueño obstructiva y la apnea del sueño mixta. Además, el método trata otros trastornos del sueño, por ejemplo, narcolepsia o hipersomnia.

En algunas modalidades, se administra un compuesto de las Fórmulas I-IVe como una sal farmacéuticamente aceptable. Alguien experto en la técnica reconocerá los diversos métodos para crear sales farmacéuticamente aceptables y para identificar la sal apropiada. En una modalidad, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es incluido en una composición farmacéutica.

Tal como se usa en esta divulgación, el término

38/0
9/2

"trastorno del sueño" incluye condiciones reconocidas por alguien experto en la técnica como trastornos del sueño, por ejemplo, condiciones conocidas en la técnica o condiciones que han sido propuestas como trastornos del sueño o han sido descubiertas como trastornos del sueño. Véase, por ejemplo, Thorpy, *MJ International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual*. American Sleep Disorders Association; Rochester, Minnesota 1997; e ICD-9-CM, *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification*, National Center for Health Statistics, Hyattsville, M. D.

Por ejemplo, los trastornos del sueño se pueden clasificar en términos generales en disomnias, por ejemplo, trastornos intrínsecos, extrínsecos y del ritmo circadiano, parasomnias, por ejemplo, estado de vigilia, transición sueño-estado de vigilia; y movimiento rápido de los ojos (REM) asociado con trastornos, y otras parasomnias; trastornos asociados con trastornos mentales, neurológicos y otros trastornos médicos; y otros trastornos del sueño.

Los trastornos del sueño intrínsecos incluyen, por ejemplo, insomnio psicofisiológico, percepción errónea del estado del sueño, insomnio idiopático, narcolepsia, hipersomnia recurrente, hipersomnia idiopática, hipersomnia postraumática, síndrome de apnea obstructiva del sueño, síndrome apnea del sueño central, síndrome de

hipoventilación alveolar central, trastorno de movimiento periódico de extremidades y síndrome de piernas inquietas.

Los trastornos del sueño extrínseco incluyen por ejemplo, higiene del sueño inadecuada, trastorno ambiental del sueño, insomnio de altitud, trastorno de ajuste de sueño, síndrome de sueño insuficiente, trastorno del sueño por falta de rutinas, trastorno asociado con el inicio del sueño, insomnio por alergia a alimentos, síndrome de alimentación (bebida) nocturna, trastorno del sueño dependiente de hipnóticos, trastorno del sueño dependiente de estimulantes, trastorno del sueño dependiente al alcohol y trastorno del sueño inducido por toxinas.

Los trastornos del sueño del ritmo circadiano, incluyen, por ejemplo, el síndrome de cambio de la zona de horario (diferencia de horario), trastorno del sueño por trabajo por turnos, patrón irregular de sueño-estado de vigilia, síndrome de fase de sueño retardada, síndrome de fase de sueño avanzado y trastorno de sueño-estado de vigilia de no 24 horas.

Los trastornos del sueño del estado de vigilia incluyen, por ejemplo, estado de vigilia confusa, sonambulismo y terrores del sueño.

Los trastornos de transición del sueño y en estado de vigilia incluyen, por ejemplo, trastorno de movimiento rítmico, sobresaltos del sueño, sonambulismo y

calambres nocturnos en las pantorrillas.

Los trastornos del sueño asociados a REM incluyen, por ejemplo, pesadillas, parálisis del sueño, erecciones del pene relacionadas con el sueño deteriorado, 5 erecciones dolorosas relacionadas con el sueño, retención sinusal relacionada con el sueño REM y trastorno conductual del sueño REM.

Otros parasomnias incluyen, por ejemplo, bruxismo del sueño, enuresis del sueño, síndrome de deglución 10 anormal relacionado con el sueño, distonía paroxística nocturna, síndrome de muerte nocturna repentina sin explicación, ronquidos primarios, apnea del sueño infantil, síndrome de hipoventilación central congénita, síndrome de muerte infantil repentina y mioclonia neonatal del sueño.

15 Un "trastorno del sueño" también surge en un individuo que tiene otros trastornos médicos, enfermedades o lesiones, o en un individuo que esté siendo tratado con otros medicamentos o tratamientos farmacológicos, donde el individuo como resultado tiene dificultad para conciliar el 20 sueño y/o permanecer dormido, o experimenta sueño no refrescante o un sueño no restaurador, por ejemplo, el individuo experimenta pérdida del sueño. Por ejemplo, algunos individuos tienen dificultad para dormir después de experimentar tratamiento médico por otras condiciones, por 25 ejemplo, quimioterapia o cirugía, o como resultado del

dolor u otros efectos de lesiones físicas.

Es bien sabido en la técnica que ciertos trastornos médicos, por ejemplo, trastornos del sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, trastornos mentales o neurológicos, por ejemplo, ansiedad, pueden tener un componente de trastorno del sueño, por ejemplo, pérdida del sueño. Por consiguiente, el término "tratamiento de un trastorno del sueño" también incluye el tratamiento de un componente del trastorno del sueño de otros trastornos, por ejemplo, trastornos del SNC. Además, el tratamiento del componente del trastorno del sueño de los trastornos del SNC también puede tener el efecto benéfico de aliviar otros síntomas asociados con el trastorno. Por ejemplo, en algunos individuos que experimenten ansiedad acompañada por la pérdida del sueño, el tratamiento del componente de la pérdida del sueño también trata el componente de ansiedad. Por consiguiente, la presente invención también incluye un método para tratar estos trastornos médicos.

Por ejemplo, los trastornos del sueño asociados con trastornos mentales incluyen, psicosis, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, adicciones y similares. Los trastornos mentales específicos incluyen, por ejemplo, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, neurosis afectiva o trastorno afectivo, neurosis/ trastorno depresivo, neurosis de

384/5
AB

ansiedad, trastorno distímico, trastorno conductual, trastornos del estado de ánimo, esquizofrenia, depresión maniaca, delirio y alcoholismo.

5 Los trastornos del sueño asociados con los trastornos neurológicos incluyen, por ejemplo, trastornos degenerativos cerebrales, demencia, parkinsonismo, enfermedad de Huntington, Alzheimer, insomnio familiar letal, epilepsia relacionada con el sueño, estado epiléptico eléctrico del sueño y cefalea relacionada con el
10 sueño. Los trastornos del sueño asociados con otros trastornos médicos incluyen, por ejemplo, isquemia cardíaca nocturna, neumopatía obstructiva crónica, asma relacionada con el sueño, reflujo gastroesofágico relacionado con el sueño, enfermedad ulcerosa péptica y el síndrome de
15 fibrositis.

En algunas circunstancias, los trastornos del sueño también se asocian con dolor, por ejemplo, dolor neuropático asociado al síndrome de piernas inquietas, migraña, hiperalgesia, fibromialgia, dolor; sensibilidad
20 intensificada o exagerada al dolor, por ejemplo, hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor quemante; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndromes de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor por lesión deportiva; dolor relacionado
25 con una infección, por ejemplo, HIV, síndrome posterior a

205
206
207

polio y neuralgia postherpética, dolor del miembro fantasma o imaginario; dolor de parto; dolor cancerígeno; dolor postquimioterapia; dolor postinfarto; dolor postoperatorio; neuralgia; condiciones asociadas con dolor visceral
5 incluidas el síndrome de colon irritable, migraña y angina.

Otros trastornos del sueño incluyen, por ejemplo, durmiente corto, durmiente largo, síndrome de subestado de vigilia, mioclonia fragmentaria, hiperhidrosis del sueño, trastorno del sueño asociado con la menstruación, trastorno
10 del sueño asociado con el embarazo, alucinaciones hipnagógicas aterradoras, taquipnea neurogénica relacionada con el sueño, laringoespasma relacionado con el sueño y síndrome de estrangulamiento relacionado con el sueño.

El insomnio habitualmente se clasifica en
15 insomnio para iniciar el sueño, donde un individuo toma más de 30 minutos para conciliar el sueño; e insomnio de manutención del sueño, donde el individuo pasa más de 30 minutos despierto durante un período de sueño esperado, o por ejemplo, camina antes de la hora deseada de levantarse
20 con dificultad o incapacidad de volverse a quedar dormido. Los compuestos descritos pueden ser eficaces en el tratamiento para iniciar el sueño y en insomnios de mantenimiento del sueño, insomnio que resulta de trastornos de ajuste del ritmo circadiano, o insomnio producido por
25 trastornos del SNC. Una modalidad es el tratamiento de un

286
287
288
289

individuo por un trastorno de ajuste del ritmo circadiano. Otra modalidad es el tratamiento de un individuo por insomnio originado por un trastorno del estado de ánimo. En otras modalidades, se trata a un individuo por apnea del sueño, sonambulismo, temores nocturnos, síndrome de piernas inquietas, insomnios para iniciar el sueño y/o insomnio para mantener el sueño; o con mayor preferencia, insomnio para iniciar el sueño o insomnio para mantener el sueño. Los compuestos descritos pueden ser efectivos para tratar el insomnio para iniciar el sueño. Los compuestos descritos también pueden ser eficaces para tratar el insomnio para conservar el sueño.

El régimen de dosificación que utilizan los compuestos es seleccionado de acuerdo con una variedad de factores entre los que se incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la condición a ser tratada; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto en particular o la sal del mismo empleada. Un médico o veterinario ordinariamente experimentado puede con facilidad determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o interrumpir el progreso de la condición.

Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se emplean para los efectos indicados,

297
A
B
C

fluctuarán entre aproximadamente 0.05 a 5000 mg/día por vía oral. Las cantidades eficaces de los compuestos descritos habitualmente fluctúan entre aproximadamente 0.01 mg/kg por día y aproximadamente 100 mg/kg por día, y de preferencia entre 0.1 mg/kg por día y aproximadamente 10 mg/kg/día. Las técnicas para la administración de los compuestos descritos de la invención pueden encontrarse en *Remington: the Science y Practice of Pharmacy*, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995).

10 Por ejemplo, en algunas modalidades, se obtiene una sal ácida de un compuesto que contiene una amina u otro grupo básico al hacer reaccionar el compuesto con un ácido adecuado orgánico o inorgánico, como por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido acético, ácido perclórico y similares. Los compuestos con un grupo amonio

15 cuaternario también contienen un contraanión como por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, perclorato y similares. Otros ejemplos de este tipo de sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfatos,

20 nitratos, maleatos, acetatos, nitratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos entre los que se incluyen las mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos como por ejemplo el ácido glutámico.

25 Se preparan sales de compuestos que contengan un

398
B
5

ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido al hacer reaccionar con una base adecuada. Esta sal farmacéuticamente aceptable se elabora con una base la cual produce un catión farmacéuticamente aceptable, el cual

5 incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales alcalinotérreas (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales elaboradas de bases orgánicas fisiológicamente aceptables como por ejemplo, trimetilamina, trietilamina,

10 morfolina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)amina, tri-(2-hidroxi-etil)amina, procaína, dibencilpiperidina, N-bencil-β-fenetilamina, dehidroabietilamina, N,N'-

15 bisdehidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina y un aminoácido básico, como por ejemplo, lisina y arginina.

En algunas modalidades, ciertos compuestos y sus sales también existen en la forma de solvatos, por ejemplo,

20 hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezcla de los mismos.

En una modalidad, los compuestos descritos en esta divulgación, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se emplean en preparaciones farmacéuticas en

25 combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente

230
230
230

aceptable. Los portadores adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen agentes de carga sólidos inertes o diluyentes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en ese tipo de composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en esta divulgación. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la invención pueden encontrarse en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, descrita anteriormente.

Habitualmente, se prepara el compuesto para su administración por vía oral, en donde los compuestos o sales de los mismos se combinan con un portador o diluyente sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares.

Las tabletas, píldoras, cápsulas y similares contienen de aproximadamente de 1 a 99% en peso del ingrediente activo y de un aglutinante, como por ejemplo, goma de tragacanto, acacias, almidón de maíz o gelatina; excipientes, como por ejemplo, fosfato dicálcico; un agente desintegrante, como por ejemplo, almidón de maíz, almidón de papa o ácido alginico; un lubricante, como por ejemplo, estearato de magnesio; y/o un agente edulcorante, como por ejemplo, sacarosa, lactosa, sacarina, xilitol y similares.

29/0
20/0

Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, a menudo contiene, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido, como por ejemplo, un aceite graso.

En algunas modalidades, se presentan otros varios
5 materiales como revestimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, en algunas modalidades, las tabletas se revisten con shellac, azúcar o con ambos. En algunas modalidades, un jarabe o
10 tónico contiene, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabeno como conservadores, un tinte y un saborizante, como por ejemplo, sabor a cerezas o a naranja y similares.

Para algunas modalidades que se relacionan con la administración parenteral, los compuestos descritos, o
15 sales, solvatos o polimorfos de los mismos, pueden combinarse con medios acuosos estériles u orgánicos estériles para formar soluciones o suspensiones inyectables. Las composiciones inyectables de preferencia son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas. Las
20 composiciones pueden ser estériles y/o contener adyuvantes, como por ejemplo, agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulsificantes, promotores de la solución, sales para la regulación de la presión osmótica y/o agentes amortiguadores. Además, las composiciones también pueden
25 contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las

composiciones son preparadas de acuerdo con los métodos de mezclado, granulación o revestimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1 a 75%, de preferencia aproximadamente 1 a 50%, del ingrediente activo.

Por ejemplo, se producen soluciones inyectables usando solventes, como por ejemplo, aceite de sésamo o cacahuete o con propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas de sales farmacéuticamente aceptables hidrosolubles de los compuestos. En algunas modalidades, se preparan dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y en mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un agente conservador para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los términos "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" tal como se usan en esta divulgación significan modos de administración además de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluyen sin limitación, la vía intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intramedular e inyección intresternal e infusión.

Para la administración rectal, las composiciones farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, preparaciones tópicas, supositorios o lavados rectales. Los supositorios se preparan de manera ventajosa a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden ser estériles, y/o contener adyuvantes, como por ejemplo, agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para la regulación de la presión osmótica y/o agentes amortiguadores. Además, estas composiciones pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Se preparan las composiciones de acuerdo con los métodos de mezclado, granulación o revestimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente de 0.1 a 75%, de preferencia aproximadamente 1 a 50% del ingrediente activo.

En algunas modalidades, los compuestos se formulan para suministrar el agente activo mediante administración pulmonar, como por ejemplo, la administración de una formulación en aerosol que contenga el ingrediente activo a partir, por ejemplo, de un rociador de bomba manual, un nebulizador o un inhalador de dosis dosificado presurizado. En algunas modalidades, las formulaciones adecuadas de ese tipo también incluyen otros agentes, como por ejemplo, agentes antiestáticos, para

2913
34
5

mantener los compuestos descritos como aerosoles eficaces.

Un dispositivo de suministro de fármaco para suministrar aerosoles comprende una lata de aerosol adecuada con una válvula dosificadora que contiene una
5 formulación farmacéutica en aerosol según lo descrito y un alojamiento actuador adaptado para alojar la lata y permitir el suministro del fármaco. La lata en el dispositivo de suministro del fármaco tiene un espacio en la cabeza que representa aproximadamente más del 15% del
10 volumen total de la lata. A menudo, el polímero destinado para la administración pulmonar se disuelve, suspende o emulsifica en una mezcla de un solvente, surfactante o propulsor. La mezcla es mantenida bajo presión en una lata que haya sido sellada con una válvula dosificadora.

15 Para administración nasal, se puede usar ya sea un portador sólido o un portador líquido. El portador sólido incluye un polvo áspero que tiene un tamaño de partícula en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 20 a 500 micras y esta formulación se administra por
20 inhalación rápida a través de los orificios nasales. En algunas modalidades donde se usa el portador líquido, se administra la formulación como un rocío nasal o como gotas e incluye soluciones oleosas u acuosas de los ingredientes activos.

25 También se contemplan formulaciones que son

formas de dosificación que rápidamente se dispersan, también conocidas como formas de "dosis instantánea". En particular, algunas modalidades de la presente invención se formulan como composiciones que liberan sus ingredientes
5 activos dentro de un periodo corto de tiempo, por ejemplo, habitualmente en menos de aproximadamente 5 minutos, de preferencia menos de aproximadamente 90 segundos, con mayor preferencia en menos de treinta segundos y con mayor preferencia en menos de aproximadamente diez o quince
10 segundos. Este tipo de formulaciones son adecuadas para su administración a un individuo a través de una variedad de vías, por ejemplo, mediante la inserción en una cavidad corporal o mediante la aplicación a una superficie corporal húmeda o una herida abierta.

15 Típicamente, una "dosificación instantánea" es una forma de dosificación sólida que se administra por vía oral, la cual rápidamente se dispersa en la boca, y dado que no requiere mayor esfuerzo para tragarlo y permite que el compuesto se digiera o absorba rápidamente a través de
20 las membranas mucosales orales. En algunas modalidades, también se usan formas de dosificación adecuadas de rápida dispersión en otras aplicaciones, entre las que se incluyen el tratamiento de heridas y otras lesiones corporales y estados de enfermedad en los cuales no es posible la
25 liberación del medicamento por medio de la humedad

29/5
2/8

suministrada de forma externa.

En la técnica se conocen formas de "dosis instantáneas"; véase por ejemplo, formas de dosificación efervescente y revestimientos de rápida liberación de micropartículas insolubles en las Patentes de los Estados Unidos Números 5,578,322 y 5,607,697; espumas y líquidos liofilizados en las Patentes de los Estados Unidos Números 4,642,903 y 5,631,023; hilado por fusión de formas de dosificación en las Patentes de los Estados Unidos Números 4,855,326, 5,380,473 y 5,518,730; fabricación de forma libre y sólida en la Patente de los Estados Unidos Número 6,471,992; matriz portadora a base de sacáridos y un aglutinante líquido en las Patentes de los Estados Unidos Números 5,587,172, 5,616,344, 6,277,406 y 5,622,719; y otras formas conocidas en la técnica.

Los análogos de loxapina de la invención también se formulan como formulaciones "de liberación en pulsos", en las cuales el análogo se libera a partir de las composiciones farmacéuticas en una serie de liberaciones (es decir, pulsos). Los análogos de loxapina también se formulan como formulaciones de "liberación prolongada" en las cuales el análogo se libera de manera continua a partir de la composición farmacéutica durante un periodo prolongado.

También se contemplan formulaciones, por ejemplo,

27/8
24/8

formulaciones líquidas, entre las que se incluyen agentes solvatantes o de encapsulación acíclicos o cíclicos, por ejemplo, ciclodextrinas, poliéteres o polisacáridos (por ejemplo, metilcelulosa), o con mayor preferencia, derivados de β -ciclodextrina polianiónicos con un grupo de sal de sulfonato de sodio separado de la cavidad lipofílica por un grupo separador de alquiléter o por polisacáridos. En una modalidad, el agente es metilcelulosa. En otra modalidad, el agente es un derivado de β -ciclodextrina polianiónico con una sal de sulfonato de sodio separada de la cavidad lipofílica por medio de un grupo separador de butiléter, por ejemplo, CAPTISOL® (CyDex, Overland, KS). Alguien experto en la técnica puede evaluar las proporciones de formulación de compuesto descritas/ agente adecuado al preparar una solución del agente en agua, por ejemplo, una solución de 40% por peso; al preparar soluciones seriales, por ejemplo, para hacer soluciones de 20%, 10%, 5%, 2.5%, 0% (control) y similares; al agregar un exceso (en comparación con la cantidad que se puede solubilizar por el agente) del compuesto descrito; al mezclar bajo condiciones apropiadas, por ejemplo, condiciones de calentamiento, agitación, sonicación y similares; al centrifugar o filtrar las mezclas resultantes para obtener soluciones claras; y al analizar las soluciones para valorar la concentración del compuesto descrito.

297
348

Además de las formulaciones terapéuticas descritas líneas arriba, una terapia que incluye los compuestos de la presente invención opcionalmente incluye, la coadministración con una o más terapias adicionales, por ejemplo, tratamientos farmacológicos o físicos o tratamientos conductuales (por ejemplo, terapia de luz, estimulación eléctrica, modificación conductual, terapia cognitiva, modificación del ritmo circadiano y similares). Este tipo de práctica se llama "terapia de combinación". La otra terapia o terapias en la terapia de combinación incluye terapias reconocidas por alguien experto en la técnica como deseables en combinación con el compuesto de la invención, por ejemplo, terapias conocidas en la técnica o terapias que han sido propuestas o descubiertas en las técnicas para tratar trastornos del sueño o tratar enfermedades asociadas con trastornos del sueño, por ejemplo, terapias para cualquiera de los trastornos del sueño u otras condiciones descritas en esta divulgación. En algunas modalidades, se administra el compuesto como una terapia de combinación mientras que se administra como una monoterapia en otras modalidades.

Habitualmente, se administra el compuesto como una monoterapia.

Alguien experto en la técnica apreciará que una terapia administrada en combinación con los compuestos de

398
201

la presente invención se dirige al mismo o a un distinto trastorno objetivo que aquél al que se dirige por los compuestos de la presente invención. La administración del compuesto de la invención es primero, seguido por la otra
5 terapia; o alternativamente, primero se inicia con la administración de la otra terapia. La otra terapia es cualquiera conocida en la técnica para tratar, prevenir o reducir los síntomas del trastorno objetivo, por ejemplo, un trastorno del sueño u otros trastornos, por ejemplo,
10 otros trastornos del SNC. Además, algunas de las modalidades de la presente invención tienen compuestos administrados en combinación con otras terapias conocidas para el trastorno objetivo. Además, la otra terapia incluye cualquier agente benéfico para el paciente cuando se
15 administra en combinación con el compuesto descrito.

Por ejemplo, en algunas modalidades donde la otra terapia es un fármaco, se administra como una formulación separada o en la misma formulación del compuesto de la invención. Se administra un compuesto de la invención en
20 terapia de combinación con cualquiera o más de los medicamentos disponibles en el mercado o medicamentos de prescripción o de venta sin receta, entre los que se incluyen, pero no se limita a antihistaminas, agentes antimicrobianos, agentes fungistáticos, agentes germicidas,
25 hormonas, agentes antipiréticos, agentes antidiabéticos,

296
100

broncodilatadores, agentes antidiarréicos, agentes
 antiarritmicos, agentes de dilatación coronaria,
 glucósidos, espasmolíticos, agentes antidepresivos, agentes
 ansiolíticos, otros agentes psicoterapéuticos, esteroides,
 5 corticosteroides, analgésicos, medicamentos para el
 resfriado, vitaminas, sedantes, hipnóticos,
 anticonceptivos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos,
 agentes reductores de la glucosa sanguínea, agentes
 reductores del colesterol, agentes anticonvulsivantes,
 10 otros agentes antiepilépticos, inmunomoduladores,
 anticolinérgicos, simpaticolíticos, simpatomiméticos,
 agentes vasodilatadores, anticoagulantes, antiarritmicos,
 prostaglandinas que tengan varias actividades
 farmacológicas, diuréticos, auxiliares para conciliar el
 15 sueño, agentes antihistamínicos, agentes antineoplásicos,
 agentes oncolíticos, antiandrógenos, agentes antimalaria,
 agentes antilepra y varios otros tipos de fármacos. Véase
 Goodman y Gilman's *The Basis of Therapeutics* (Octava
 edición, Pergamon Press, Inc., USA, 1990) y *The Merck Index*
 20 (decimoprimer edición, Merck & Co., Inc., USA, 1989).

Ejemplos de los fármacos usados en combinación
 con el compuesto de la invención incluyen, pero sin
 limitarse a AMBIEN® STILNOX® (tartrato de zolpidem),
 indiplon, ESTORRA™ (eszopiclona), NEURONTIN® (gabapentina),
 25 LYRICA® (pregabalina), eplivanserina, SONATA® (zaleplona),

250
401

ESTORRA™ (eszopiclona), ZOPICLONE™ (imovan), DESYREL™ (clorhidrato de trazodona), SEROQUEL® (fumarato de quetiapina), CLOZARIL® (clozapina), ZYPREXA™ (olanzapina), RISPERDAL® (risperidona), M100907 y LUNESTA™.

5 En una modalidad, los compuestos de la invención son útiles en combinación con una terapia mecánica, como por ejemplo, CPAP. El "CPAP (*continuous positive airway pressure*)" o "presión positiva continua de las vías respiratorias" es un dispositivo mecánico para el
10 tratamiento de la apnea del sueño y de otros trastornos respiratorios relacionados con el sueño (incluidos el ronquido). El tratamiento con un dispositivo CPAP habitualmente se administra a través de la nariz o boca del paciente.

15 Bajo tratamiento CPAP, un individuo usa una mascarilla de plástico de ajuste hermético sobre la nariz cuando duerme. La mascarilla se fija a un compresor, el cual impulsa aire a la nariz creando una presión positiva dentro de las vías respiratorias del individuo. El principio del
20 método es que al presurizar las vías respiratorias se proporciona una acción mecánica refrescante, la cual previene o evita el colapso de las vías respiratorias y por consiguiente, la apnea obstructiva del sueño. Aunque se observa una respuesta terapéutica eficaz en la mayoría de
25 los individuos que llevan el tratamiento CPAP, muchos

401
602

individuos no pueden tolerar el aparato ni la presión y abandonan el tratamiento. Aún más, estudios de monitoreo recientes han demostrado que el cumplimiento a largo plazo con tratamiento CPAP es muy deficiente. Se sabe que los
5 individuos se quitan su mascarilla mientras duermen.

En un aspecto, el compuesto de la invención se administra en combinación con un dispositivo CPAP para promover el sueño. En otro aspecto, el compuesto de la invención se administra en combinación con un dispositivo
10 CPAP para mejorar el sueño. En otro aspecto, el compuesto de la invención se administra en combinación con un dispositivo CPAP para mejorar el cumplimiento de un tratamiento con CPAP. Sin desear estar limitado por teoría alguna, se piensa que al administrar una cantidad eficaz de
15 un compuesto promotor del sueño de la invención a un individuo junto con un tratamiento CPAP, el individuo dormirá mejor y descansará más sólidamente y por lo tanto, es menos probable que se quite la mascara.

En una modalidad, el compuesto de la presente
20 invención se administra antes del tratamiento CPAP. En otra modalidad, el compuesto de la presente invención se administra prácticamente al mismo tiempo que el tratamiento CPAP. En otra modalidad, se lleva a cabo una administración paralela de una cantidad eficaz del compuesto al agregar un
25 canal de aerosol adicional a la porción del tratamiento de

492
30

presión de aire del dispositivo CPAP, con lo que se administra el compuesto de la presente invención en una forma nebulizada a través de la mascarilla nasal u oral del dispositivo CPAP. Alternativamente, se puede agregar una
5 cantidad eficaz del compuesto al agua o en el receptor del líquido que típicamente es parte del dispositivo de tratamiento CPAP.

Al usar el tratamiento de máscara CPAP, se administra el compuesto de la invención en una
10 concentración baja durante la noche, o en concentraciones más altas, como una inyección intravenosa rápida, en distintos puntos de tiempo en el inicio y durante el curso de la noche.

Todas las publicaciones y documentos de patente
15 citados en esta divulgación se incorporan como referencia como si cada una de estas publicaciones y documentos de patente estuviera específica e individualmente indicado como incorporado en esta divulgación como referencia. La cita de publicaciones y documentos de patentes no tienen la
20 intención de admitir que se trata de una técnica anterior respecto a la presente, ni tampoco constituye admisión alguna en cuanto a los contenidos o fecha de los mismos. La invención que hasta ahora ha sido descrita por medio de la descripción por escrito, aquellos de experiencia en la
25 técnica reconocerán que la invención se puede poner en

403
404

práctica en una variedad de modalidades y que la descripción anterior y los ejemplos siguientes son para propósitos de ilustración y no limitan las reivindicaciones siguientes.

5

EJEMPLO 1: Síntesis de los Análogos de Loxapina

Los compuestos de la invención, y derivados relacionados, pueden sintetizarse por medio de métodos conocidos por alguien experto en la técnica.

10

EJEMPLO 2: Propiedades que Inducen el Sueño de los Compuestos de la Invención

El sueño en mamíferos se puede dividir en sueño que ocurre durante periodos de movimiento rápido de los ojos (REM, *Rapid Eye Movement*), acompañado por una actividad cerebral considerable, y en periodos de sueño no REM (NREM, *Non Rapid Eye Movement*), acompañado por una actividad cerebral disminuida. Habitualmente, un periodo de sueño nocturno normal es ocupado principalmente por sueño NREM y por lo tanto la acumulación de NREM puede servir como una medida de la acumulación total de sueño, por ejemplo, se puede asociar un sueño NREM significativamente disminuido con insomnio y una acumulación de "déficit de sueño", por ejemplo, una necesidad fisiológica acumulada de sueño que tiende a persistir hasta que se acumula una

25

904
405

cantidad de sueño suficiente adicional. Por ello, un incremento en NREM asociado con un tratamiento puede indicar la eficacia del tratamiento en el tratamiento del insomnio.

5 La cantidad de sueño Se puede asociar con la
continuidad del sueño o con el mantenimiento del sueño. Por
ejemplo, un individuo con apnea del sueño se despierta
numerosas veces durante un periodo de sueño, por ejemplo,
el individuo tiene dificultad de mantener el sueño
10 continuo. A pesar de que este individuo puede acumular
duraciones de sueño nocturno típicas, por ejemplo, 8 horas,
el sueño no es reparador ni reconstituyente debido al
estado de vigilia causado por la apnea del sueño. Por
consiguiente, un incremento en el lapso de sueño no
15 interrumpido más largo (LUSB, *longest uninterrupted sleep*
bout, también conocido como lapso de sueño más largo)
asociado con un tratamiento puede indicar la eficacia del
tratamiento en intensificar la continuidad del sueño, y por
consiguiente, en el tratamiento del insomnio para mantener
20 el sueño.

Los parámetros sueño-estado de vigilia, actividad
locomotora y temperatura corporal son monitoreados en ratas
macho Wistar tratadas con un compuesto de prueba (es decir,
análogo de loxapina) inicialmente a una concentración de
25 10 mg/kg. Se evalúan las dosis más altas y más bajas de los

45
608

compuestos seleccionados (por ejemplo, tan alto como 45 mg/kg, y tan bajo como sea necesario para establecer una dosis sin efectos). Se administran los tratamientos en CT-18, el pico de periodo dominado de actividad (6 horas después de estar sin luz), y producen efectos somníferos (inductores del sueño) caracterizados por un tiempo de sueño no REM incrementado, una continuidad incrementada del sueño, pero sin evidencia de inhibición del sueño REM o de insomnio de rebote.

10 Se monitorearon los parámetros sueño-estado de vigilia, actividad locomotora y temperatura corporal in vivo con los agentes inductores del sueño descritos (por ejemplo, los compuestos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 17, 19, 20, 21, 23, 30, 31, 32, 39, 40, 42, 46, 50, 51, 52, 15 54, 56 y 58) y otros compuestos listados en la Tabla 1. Se anestesiaron ratas adultas macho Wistar (250 g al momento de la cirugía, Charles River Laboratories, Wilmington MA) (isofluorano al 2% en oxígeno de grado médico) y se prepararon quirúrgicamente con un implante craneal para 20 permitir el electroencefalograma (EEG, electroencephalogram) crónico y el registro del electromiograma (EMG, electromyogram). Se monitorearon la temperatura corporal y la actividad locomotora por medio de un transmisor miniatura (Mini-Mitter, Bend OR) quirúrgicamente 25 colocado en el abdomen. El implante craneal consistía de

40/6
40/7

tornillos de acero inoxidable (dos frontales (+3.2 AP del bregma, ± 2.0 ML) y dos occipitales (-6.9 AP, ± 5.5 ML)) para el registro EEG. Se colocaron dos alambres de acero inoxidable revestidos con Teflon® bajo los músculos trapezoides de la nuca para el registro EMG. Se soldaron todas las puntas a un conector miniatura antes de la cirugía, y se esterilizó el gas en óxido de etileno. Se fijó la unidad de implante al músculo del cráneo con un acrílico dental. Se dejó un mínimo de tres semanas para la recuperación de la cirugía.

Cada rata fue alojada permanentemente en su propia jaula de registro individual ubicada dentro de compartimientos separados y ventilados de gabinetes de acero inoxidable hechos a la medida. Cada jaula fue mejorada con un tubo vertical con filtro en la punta y con conmutador giratorio de bajo torque. El alimento y agua estuvieron disponibles todo el tiempo. Se mantuvo un ciclo de 24 horas luz-oscuridad (12 horas a la luz, 12 horas a la oscuridad) durante todo el estudio. No se molestó a los animales durante por lo menos 48 horas antes y después de los tratamientos.

Se determinaron el sueño y el estado de vigilia empleando un sistema de monitoreo fisiológico y de sueño-estado de vigilia basado en la Internet "SOCRE-2000™" (Hypnion, Worcester, MA). El sistema monitoreó el EEG

407
60

amplificado (1-30 Hz de paso de banda), EMG integrado (10-100 Hz de paso de banda), temperatura corporal y la actividad locomotora no específica (LMA, locomotor activity) por medio de telemetría, y la actividad de beber, continua y simultáneamente. Se clasificaron los estados de vigilia en línea como sueño no REM (NREM), sueño REM, estado de vigilia o estado de vigilia teta-dominado cada 10 segundos. Cada minuto se cuantificaron y registraron conteos totales de la actividad locomotora y actividad para beber, también se cuantificó y registró la temperatura corporal, usando algoritmos de extracción de aspectos EGG y algoritmos de comparación de patrones. A partir de estos datos, se obtuvo el lapso de sueño ininterrumpido más largo (LUSB, *longest uninterrupted sleep bout*). El algoritmo de clasificación empleó moldes de estado de vigilia-EGG individualmente mostrados, más criterios de EMG para diferenciar el sueño REM del estado de vigilia teta-dominado, más reglas contextuales dependientes del comportamiento (por ejemplo, si el animal bebió, estuvo despierto). Cada 10 segundos se registró la intensidad de actividad locomotora y de actividad de beber, mientras que se registró la temperatura corporal cada minuto. Se detectó la actividad locomotora mediante un receptor de telemetría (Mini-Mitter) debajo de la jaula. Las mediciones de telemetría (LMA y temperatura corporal) no fueron parte del

403
201

algoritmo de calificación; por ello, los datos de telemetría y de calificación del sueño fueron mediciones independientes.

Se administraron los compuestos en un régimen CT-18, el pico del periodo dominado por la actividad, se permitió el tiempo suficiente para observar el transcurso del tiempo del efecto del tratamiento antes de exponerse a la luz (6 horas posteriores al tratamiento). Se suspendieron los compuestos en metilcelulosa estéril al 0.25% ó 0.5% (1-2 mg/kg). Se administraron los tratamientos por vía oral como una alimentación por sonda gástrica.

Se empleó un diseño de estudios de grupo en paralelo. Se obtuvieron controles de vehículos a partir de un grupo grande ($N > 200$): se seleccionó un subconjunto de los controles de vehículo agrupados con base en las comparaciones o coincidencias computarizadas con el valor de referencia 24 horas previas al tratamiento del grupo de tratamiento activo.

Se cuantificaron los resultados de los parámetros NREM y LUSB, para los derivados de loxapina, como por ejemplo, los compuestos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 17, 19, 20, 21, 23, 30, 31, 32, 39, 40, 42, 46, 50, 51, 52, 54, 56 y 58 y otros compuestos listados en la Tabla 1. En la Tabla 6 se muestran los resultados representativos.

25

404
410

Tabla 6: Propiedades inductoras del sueño* de los compuestos

#	dosis	NREM	LUSB
1	1		6.0±2.3
	3	39±6	18.8±3.0
	10		19.7±6.7
2	1		
	3		
	10	33±7	12.6±3.4
3	1		
	3		
	10	32±8	6.1±1.8
5	1		
	3		13.5±4.0
	10	38±9	8.7±3.3
6	1		
	3		10.5±1.7
	10	46±5	17.0±5.0
7	1		
	3		
	10	27±9	11.3 ±3.5
8	1		
	3		
	10	47±10	16.7 ±3.0
9	1		
	10	36±7	17.7 ±4.2
	30		8.9 ± 3.7
10	1		12.5 ±3.1
	3		17.0 ±4.9
	10	37±7	14.5 ±3.2
12	1		7.7 ± 3.2
	3		8.3 ± 3.0
	10	49±10	18.1 ±2.1
14	1		
	3		-2.9 ±1.8
	10	26±7	5.1 ±1.4
17	1		
	3		
	10	39±10	5.0 ±2.0
19	1		
	3		18.6 ±3.3
	10	44±6	11.7 ±4.0
20	1		
	3		
	10	-11±5	4.7 ±2.3
40	3		5.6 ±2.1
	10	30±7	7.6 ±4.2
	30	43 ±4	16.4 ±2.9
#	dosis	NREM	LUSB
21	1		
	3		9.9±1.8
	10	49±5	9.2±3.4
23	1		
	3		4.8±2.6
	10	28±7	9.6±2.0
30	1		
	3		9.2±3.3
	10	30±7	10.7±2.4
31	1		
	3		17.5±7.6
	10	42±8	20.7±2.9
32	1		
	3		
	10	34±8	16±2.6
39	1		
	3		
	10	33±5	12.2±2.7
42	1		
	3		
	10	14±7	4.8±2.7
46	1		4.1±1.6
	3		17±4.4
	10	50±8	11.1±3.7
50	1		
	3		
	10	-11±6	3.4±2.6
51	1		
	3		
	10	49±9	10.1±3.6
52	1		
	3		
	10	24±6	15.9±2.3
54	1		
	3		
	10	23±6	11.1±2.9
56	1		
	3		
	10	20±4	11.7±2.3
58	1		
	3		
	10	34±8	12.2±2.5

*la dosis está en mg/kg; NREM y LUSB están en minutos.

4/10
4/11**EJEMPLO 3: Efectos Colaterales del Cribado Irwin**

El cribado Irwin puede proporcionar información útil sobre los efectos colaterales potenciales de los compuestos sobre las funciones fisiológicas generales y funciones conductuales. Se llevó a cabo el cribado al administrar los compuestos de prueba por vía oral en metilcelulosa acuosa al 0.25% usando ratas macho Wistar, una especie frecuentemente usada en este tipo de estudios y para lo cual ya se dispone de datos previos.

El cribado Irwin evalúa numerosos parámetros en animales a los cuales se les ha administrado el compuesto de prueba. Por ejemplo, el cribado puede incluir: efectos en jaula, por ejemplo, dispersión, ritmo respiratorio, actividad locomotora, inquietud, peleas, estado de alerta, apatía y exoftalmía; efectos en arena, por ejemplo, estado de vigilia de transferencia, locomoción espacial, ptosis, sobresalto, piloerección, elevación de la cola, escape al tacto, pasividad posicional, catalepsia, reflejos tardíos, colocación visual, persistencia de agarre, respuesta al dolor del pabellón de la oreja y de las corneas, y maniobras en el alambre; parámetros observados en el manejo, por ejemplo, cianosis, flujo sanguíneo cutáneo, hipotermia, tono corporal, tamaño de la pupila, respuesta de la pupila a la luz, lagrimeo, acicalado, coloración roja, salivación y mordedura provocada; calificaciones

42
112

generales, por ejemplo, miedo, irritabilidad, marcha anormal, postura corporal anormal, temblores, sacudidas, convulsiones, comportamiento extraño, retorciiones, vocalizaciones, diarrea, número de defecaciones, número de micciones, moribundo, letalidad y anormalidades detectadas. Además pueden encontrarse detalles en Irwin, S; *Comprehensive observational assessment: 1ª. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioural and physiological state of the mouse. Psychopharmacologia (Berl.)* 13: 222-257, 1968, cuyas enseñanzas se incorporan como referencia a esta divulgación.

El cribado Irwin de los agentes inductores del sueño descritos se lleva a cabo mediante el procedimiento Covance (Princeton, NJ) de acuerdo con el siguiente cribado Irwin; el Procedimiento de Operación Estándar Covance (revisión actual de SOP PHARM 8.10); las directrices de la autoridad normativa relevante ICH (*International Committee for Harmonization*, Comité Internacional de Armonización) (Tópico S7A; CPMP/ICH/539/00) sobre Estudios de Farmacología y Seguridad para Sustancias Farmacológicas para el ser humano (Noviembre del 2000); y todos los procedimientos llevados a cabo en animales vivos estuvieron sometidos a las estipulaciones de la Ley del Reino Unido, en particular la Ley sobre Animales (Procedimiento Científico), 1986, la cual obliga a todos los laboratorios

912
413

de UK a mantener un proceso de revisión de ética local para asegurar que todo uso animal en el establecimiento sea cuidadosamente considerado y justificado; que se tome el conteo correcto de todas las posibilidades para la
5 reducción, refinamiento o reemplazo y que se logren altos estándares de confort y cuidado.

Todas las sustancias químicas usadas se adquirieron de Colorcon, Ltd, Dartford Kent, UK, a menos que se mencionen de otra manera y son de pureza de grado
10 reactivo ACS o mayor. Se prepararon todas las formulaciones del compuesto de prueba en el día de la dosificación mediante *Covance Harrogate Dispensary*. Se formularon los compuestos de prueba en metilcelulosa acuosa al 0.25% en la concentración mas alta requerida. Se obtuvieron dosis más
15 bajas mediante dilución serial de la concentración más alta usando metilcelulosa acuosa al 0.25%. Se expresan las concentraciones en dosis en términos de la cantidad del compuesto de prueba administrado sin tomar en cuenta la pureza o contenido activo. Se almacenaron todas las
20 formulaciones a la temperatura ambiente (normalmente de 10 a 30°C) en recipientes sellados y protegidos de la luz.

Se obtuvo un número adecuado de ratas macho Wistar (Cr1:WI(Glx/BRL/Han) BR:WH) de Charles River Ltd. (Margate, Kent, Reino Unido). Las ratas tenían
25 aproximadamente 5 semanas de edad y pesaban entre 150 y

413
514

170 g a su llegada. Se alojaron los animales en grupos no mayores de seis en jaulas de polipropileno (33 x 15 x 13 cm) o (45 x 28 x 20cm) con pisos sólidos y aserrín de Grado 10 (Datesand Ltd., Cheshire, Reino Unido) como lecho. Se
5 limpiaron y secaron las jaulas antes de su uso. Se colocaron trozos de álamo dentro de las jaulas como una forma de enriquecimiento ambiental. Rutinariamente, se mantuvieron las habitaciones de alojamiento dentro de los límites aceptables de temperatura y humedad relativa
10 (nominalmente de 19 a 25°C y de 40% a 70%, respectivamente). Estas habitaciones se iluminaron con luz fluorescente durante 12 horas en cada ciclo de 24 horas y se diseñaron para recibir al menos 15 cambios de aire fresco por hora. Se proporcionó en todo momento dieta
15 (RM1.(E).SQC.(*Special Diets Services Ltd.* Witham, Reino Unido) y agua del suministro principal del grifo (excepto durante el manejo). Éstos se analizaron rutinariamente para monitorear los constituyentes específicos y no se encontró que contuvieran entidad biológica o química alguna que
20 pudiera interferir con el sistema de prueba. A su llegada, se examinaron todos los animales para verificar su estado de salud. Se aclimataron los animales durante un periodo de por lo menos 5 días. Durante este tiempo, se identificaron los animales mediante etiquetas en sus jaulas. Se llevó a
25 cabo una valoración veterinaria antes del inicio de

474
45

cualquier procedimiento experimental para asegurar su idoneidad para el estudio. Antes de iniciar con el estudio, los animales se agruparon al azar en grupos de tratamiento y se marcaron individualmente en la cola en el orden en que se tomaban con la mano. Al final del estudio, los animales se sometieron a eutanasia.

Cada animal recibió una administración oral única de vehículo o artículo de prueba, usando una dosis constante de 1 mg/kg. Las dosis individuales estuvieron basadas en los pesos corporales individuales obtenidos en el día de la dosificación.

Los parámetros del cribado de Irwin anterior fueron evaluados sistemáticamente de acuerdo con los protocolos relevantes. En general, se registraron los cambios inducidos por el fármaco, ausencia en animales normales, usando números enteros crecientes con el número "0" siendo lo normal (+/-, también se puede usar presente/ausente). Se registraron los parámetros presentes en animales normales usando un número entero que permitiera incrementos y disminuciones que tuvieran que registrarse. Se realizaron observaciones detalladas en los 30, 60, 90, 180 y 300 minutos posteriores a la dosis. Los animales se mantuvieron a durante un periodo posterior a la dosis de 7 días durante el cual se observó a los animales diariamente para detectar sus signos macroscópicos de toxicidad y

2x5
2/16

mortalidad.

EJEMPLO 4: Efectos colaterales de hERG de los agentes descritos

5 El canal de potasio cardiaco, hERG, es responsable de la corriente rectificadora retardada rápida (IKr) en los ventrículos humanos. Se ha seleccionado este canal para su evaluación debido a que la inhibición de IKr es la causa más común de la prolongación indeseable del potencial de acción cardiaco mediante fármacos no
10 cardiacos. La duración incrementada del potencial de acción causa la prolongación del intervalo QT que ha sido asociado con una arritmia ventricular peligrosa, la torsade de pointes (Brown, A M; Rampe, D. (2000). *Drug-induced long QT syndrome: es hERG the root of all evil?*; y *Pharmaceutical News* 7, 15-20; Rampe, D; Roy, ML; Dennis, A; Brown, AM. (1997), cuyas enseñanzas completas se incorporan a esta divulgación como referencia). Se expresaron los canales hERG en una línea celular (HEK293) de riñón embrionario
15 humano que carece de IKr endógeno. La expresión en una línea celular de mamífero es preferible para la expresión temporal en ovocitos *Xenopus*, debido a que este último muestra una sensibilidad 10-100 veces inferior consistente con los bloqueadores del canal hERG. Véase también, por
20 ejemplo: *A mechanism for the pro-arrhythmic effects of*
25

216
47

cisapride (Propulsid): *high affinity blockade of the human cardiac potassium channel hERG*. FEBS Lett. 417, 28-32; Weirich, J; Antoni, H. (1998); *Rate-dependence of anti-arrhythmic and pro-arrhythmic properties of class I and class III anti-arrhythmic drugs*. Basic Res Cardiol 93 Suppl 1, 125-132; Yap, Y G; Camm, AJ. (1999); y *Arrhythmogenic mechanisms of non-sedating antihistamines*. Clin. Exp. Allergy 29 Suppl 3, 174-181. Las enseñanzas completas de los artículos anteriores se incorporan a esta divulgación como referencia.

Los efectos *in vitro* de los agentes inductores del sueño descritos sobre la corriente del canal hERG (gen humano relacionado con el gen ether-a-go-go relacionado de origen humano) (IKr, la corriente de potasio cardiaco, rectificadora, retardada y rápidamente activadora), fueron determinados mediante el procedimiento ChanTest (Cleveland, OH) de acuerdo con los Procedimientos de Operación Estándar de ChanTest.

Todas las sustancias químicas usadas se le compraron a Sigma (St. Louis, MO), a menos que se mencione algo distinto, y eran de pureza de grado reactivo ACS o superior. Se prepararon soluciones patrón de los artículos de prueba y terfenadina (control positivo) usando sulfóxido de dimetilo (DMSO, *dimethyl sulfoxide*) y se almacenaron en congelamiento. Se preparó el artículo de prueba y el

4X
UP

control positivo al diluir soluciones patrón en una solución salina (HB-PS) fisiológica y amortiguada con ácido HEPES (N-[2-hidroxietil]piperazin-N'-[2-etanosulfónico]) (composición en mM); NaCl, 137; KCl, 4.0; CaCl₂, 1.8; MgCl₂, 1; HEPES, 10; Glucosa, 10; pH ajustado a 7.4 con NaOH (preparado semanalmente y refrigerado hasta su uso). Dado que resultados anteriores han mostrado que el DMSO al 0.3% no afecta la corriente del canal, todas las soluciones de prueba y control contendrán DMSO al 0.1%. Si la concentración final de DMSO tiene que ser mayor de 0.3%, para alcanzar una concentración del artículo de prueba especificada, se realizó una prueba de control de vehículo por separado con un valor $n > 2$ en la concentración final más alta de DMSO. Se prepararon soluciones de prueba y control a partir de soluciones patrón en una base diaria.

Las células usadas fueron células epiteliales de riñón embrionario humano (HEK293; cepa de procedencia, Colección de Cultivo Tipo Americano, Manassas, VA; sub- cepa, ChanTest, Cleveland, OH), transformadas con ADN de adenovirus 5 y transfectadas con ADNc de hERG. Se seleccionaron transfectantes estables mediante la coexpresión con el gen de resistencia G418 incorporado al plásmido de expresión. Se mantuvo la presión de selección al incluir G418 en el medio de cultivo. Se cultivaron las células en un Medio Eagle Modificado de Dulbecco/ Mezcla de

418
4/29

Nutrientes F-12 (D-MEM/F-12) complementado con suero de bovino fetal al 10%, 100 U/mL de penicilina G sódica, 100 µg/mL de sulfato de estreptomicina y 500 µg/mL de G418.

Se llevaron a cabo la adquisición y análisis de los datos utilizando el paquete integrado de programas (suite) PCLAMP (Axon Instruments, CA). El estado estacionario fue un ritmo de cambio constante y limitante con el tiempo (dependencia al tiempo lineal) antes y después de la aplicación del artículo de prueba. Se utilizó la disminución en la amplitud de corriente al alcanzar el estado estacionario para calcular el porcentaje de bloqueo con respecto al control.

Se llevaron a cabo todos los experimentos a la temperatura ambiente (18°C-24°C). Cada célula actúo como su propio control. Se aplicó una concentración de (10 µM) cada artículo de prueba a las células que expresan hERG (n≥3, donde n = el número de células). Se limitó la duración de la exposición a cada concentración al tiempo necesario para alcanzar el bloqueo del estado estacionario, pero que no fuera mayor de 10 minutos. Se aplicó una concentración del artículo de control positivo (terfenadina 60 nM) a dos células (n≥2). Se transfirieron las células a una cámara de registro y se superfusionaron con una solución de HB-PS. La solución de pipeta para los registros de células completos fueron (composición en mM): aspartato de potasio, 130;

MgCl₂, 5; EGTA (tetraacetato de etilenglicol), 5; ATP (trifosfato de adenosina), 4; HEPES, 10; pH ajustado a 7.2 con KOH. Se preparó la solución de pipeta en lotes, se obtuvieron alícuotas, se almacenó, congeló y descongeló una
5 alícuota fresca cada día. Se elaboraron pipetas de parche de tubo capilar de vidrio usando un extractor de micropipeta P-97 (Sutter Instruments, CA). Se usó un amplificador de abrazadera de parche comercial para los registros de la célula completa. Antes de la
10 digitalización, se filtraron los registros actuales a un quinto de la frecuencia del muestreo.

El bloqueo del estado estacionario e inicio de la corriente hERG debido al artículo de prueba fueron medidos usando un patrón de pulso con amplitudes fijas
15 (despolarización: -20 mV para 2 s; repolarización: -50 mV para 2 s) repetidas en intervalos de 10 s, a partir de un potencial de fijación de -80 mV. Se midió la corriente de cola pico durante el paso de 2 s a -50 mV. Se mantuvo un estado estacionario durante por lo menos 30 segundos antes
20 de aplicar el artículo de prueba o el control positivo. Se cuantificaron las corrientes de cola pico hasta que se logró un nuevo estado estacionario.

La Tabla 7 muestra el porcentaje de bloqueo del canal hERG en las concentraciones indicadas para los
25 distintos agentes inductores del sueño descritos.

420
428

Habitualmente, valores de aproximadamente 10% o menores son considerados como deseables, valores de aproximadamente 12% a 30% pueden ser aceptables si el compuesto tiene un potente desempeño como inductor del sueño y no hay otros efectos colaterales significativos; y valores mayores de aproximadamente 30% son considerados como indeseables.

Tabla 7: bloqueo de hERG

Compuesto	hERG a 10 micromolar	Compuesto	hERG a 10 micromolar
1	6.2%	30	4.50%
2	19%	31	3.80%
3	3.8%	32	1.60%
4	8%	35	0.10%
5	36%	39	61.40%
6	27%	40	5.6%
7	42.8%	42	5.80%
8	49%	44	65.90%
9	59%	46	20.40%
10	14%	50	45.00%
12	7.20%	51	32%
14	0.30%	52	19.80%
17	30.10%	54	6.10%
19	9.90%	56	0.30%
20	5.30%	58	0.20%
21	0%	72	10.90%
23	8.90%	86	86.90%

10

Ejemplo 5: Especificidad por los receptores de histamina H1

Se llevaron a cabo análisis de unión utilizando los agentes inductores del sueño discutidos y derivados seleccionados de aquellos listados en la Tabla 1 en

análisis de unión competitiva con estándares conocidos para el receptor de histamina H₁, y para los receptores muscarínicos M₁, M₂ y M₃, y los receptores alfa 1 y alfa 2, y para los receptores D₁ y D₂.

- 5 Los análisis de histamina H₁ se describen en Chang, et al., *Heterogeneity of Histamine H₁ Receptors: Species Variation in [³H] Mepyramine Binding of Brain Membranes*. *Journal of Neurochemistry*. 32: 1653-1663 (1979);
- 10 Martinez-Mir, M.I., Pollard, H., Moreau, J., et al. *Three Histamine Receptors (H₁, H₂, and H₃) Visualized in the Brain of Human and Non-Human Primates*. *Brain Res*. 526: 322-327 (1990); Haaksma, E.E.J., Leurs, R. and Timmerman, H. *Histamine Receptors: Subclasses and Specific Ligands*. *Pharmac. Ther.* 47: 73-104 (1990). Los análisis muscarínicos
- 15 se describen en Buckley, N. J., Bonner, T.I., Buckley, C.M., and Brann, M.R. *Antagonist Binding Properties of Five Cloned Muscarinic Receptors Expressed in CHO-K1 Cells*. *Mol. Pharmacol.* 35: 469-476 (1989). Se llevaron a cabo los
- 20 análisis de acuerdo con los artículos anteriores, con las siguientes modificaciones. Se obtuvieron los reactivos químicos siguientes de Sigma, St. Louis, MO.

 Para los análisis de histamina H₁, se obtuvieron los receptores de tejido de membrana cerebelar de bovino, con un valor B_{max} (número de receptores) de 6.2 femtomol/mg

25 de tejido (peso húmedo) y un valor K_D (afinidad de unión)

422
423

de 1.3 nM. Se empleó un ligando radioactivo ($[^3\text{H}]$ pirilamina (15-25 Ci/mmol), K_1 1.9 nM, concentración final 2.0 nM), y se empleó tripolidina 10 μM (K_1 3.3 nM) como un determinante no específico, compuesto de referencia y control positivo. Se combinaron el receptor y el ligando radioactivo con el compuesto de prueba en un intervalo de concentraciones del compuesto de prueba de aproximadamente 10^{-10} a aproximadamente 10^{-6} M, y se incubó la mezcla en Na-KPO_4 50 mM (pH 7.5) a 25°C durante 60 minutos. Se concluyó la reacción mediante filtración rápida al vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radioactividad a partir del ligando radioactivo desplazado atrapado en los filtros y se comparó con los valores de control con el fin de medir cualquier interacción del compuesto de prueba con el sitio de unión de la histamina H_1 .

Para los análisis muscarínicos, se obtuvieron los receptores a partir de receptores recombinantes humanos expresados en células CHO (PerkinElmer, Inc., Wellesley, MA). Se empleó el ligando radioactivo $[^3\text{H}]$ -escopolamina, cloruro de N-metilo (80-100 Ci/mmol). Se empleó bromuro de (-)-metilescopolamina, 1.0 μM , como el determinante no específico, el compuesto de referencia y el control positivo. Después de la incubación, se concluyeron las reacciones mediante filtración rápida al vacío sobre filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radioactividad

423
424

del ligando radioactivo desplazado atrapado en los filtros y se comparó con los valores de control con el fin de medir cualquier interacción del compuesto de prueba con el receptor respectivo.

5 Para el análisis del receptor M1, el valor B_{max} (número de receptor) fue 4.2 picomol/mg de proteína, y el valor K_D (afinidad de unión) del receptor fue 0.05 nM. Se empleó el ligando radioactivo en una concentración final de 0.5 nM, mientras que el bromuro de (-)-metilescopolamina
10 tuvo un valor K_i de 0.09 nM. Se combinaron el receptor y el ligando radioactivo con el compuesto de prueba en un intervalo de concentraciones del compuesto de prueba de aproximadamente 10^{-12} a 10^{-5} M, incubado en solución salina amortiguada con fosfato (PBS, *Phosphate Buffered Saline*) de
15 Dulbecco durante 60 minutos a 25°C, y se procedió tal como se menciona anteriormente.

 Para el análisis del receptor M2, el valor B_{max} (número de receptor) fue 2.1 picomol/mg de proteína, y el valor K_D (afinidad de unión) del receptor fue 0.29 nM. Se
20 empleó el ligando radioactivo en una concentración final de 0.5 nM, mientras que el bromuro de (-)-metilescopolamina tuvo un valor K_i de 0.3 nM. Se combinaron el receptor y el ligando radioactivo con el compuesto de prueba en un intervalo de concentraciones del compuesto de prueba de
25 aproximadamente 10^{-12} a 10^{-5} M, incubado en solución salina

42A
425

amortiguada con fosfato (PBS, *Phosphate Buffered Saline*) de Dulbecco durante 60 minutos a 25°C, y se procedió tal como se menciona anteriormente.

Para el análisis del receptor M3, el valor B_{max} (número de receptor) fue 4.0 picomol/mg de proteína, y el valor K_D (afinidad de unión) del receptor fue 0.14 nM. Se empleó el ligando radioactivo en una concentración final de 0.25 nM, mientras que el bromuro de (-)-metilescopolamina tuvo un valor K_i de 0.3 nM. Se combinaron el receptor y el ligando radioactivo con el compuesto de prueba en un intervalo de concentraciones del compuesto de prueba de aproximadamente 10^{-12} a 10^{-5} M, incubado en TRIS-HCl 50 mM (pH 7.4) que contenga $MgCl_2$ 10 mM y EDTA 1 mM durante 60 minutos a 25°C, y se procedió tal como se menciona anteriormente.

Se llevó a cabo el análisis de unión a A_1 purinérgico de adenosina de acuerdo con los procedimientos publicados. Véase por ejemplo, *Bruns, et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 335(1): 59-63 (1987), with minor modifications; and *Ferlany, et al. Drug Dev. Res.* 9: 85-93 (1986).

Se llevó a cabo el análisis de unión a A_2 purinérgico de adenosina de acuerdo con los procedimientos publicados. Véase por ejemplo, *Jarvis, et al., J. Pharmacol. Exper. Ther.* 251(3):888-93 (1989) with

425
496

modifications; y Bruns, et al., Mol. Pharmacol. 29(4):331-46 (1986), con modificaciones.

Se llevó a cabo el análisis de unión a D₁ (recombinante de origen humano), de dopamina, de acuerdo con los procedimientos publicados. Véase por ejemplo, 5 *Jarvie, et al. J. Recept Res., 13(1-4):573-90 (1993); y Billard, et al. Life Sciences, 35(18):1885-93 (1984), con modificaciones.*

La unión con H₁ puede ser una indicación de la 10 actividad inductora del sueño deseada del compuesto. La unión con los receptores muscarínicos muestra una unión no específica, y puede indicar una actividad anticolinérgica que puede producir efectos colaterales indeseados, por ejemplo, los efectos colaterales de muchas antihistaminas 15 conocidas, por ejemplo, visión borrosa, boca seca, estreñimiento, problemas urinarios, vértigo, ansiedad y similares. Una disminución en la unión de los compuestos con los receptores de M₁-M₃ en comparación con la unión del compuesto al receptor H₁, es una indicación de la 20 especificidad superior del compuesto por el receptor de histamina sobre el receptor muscarínico. Aún más, un fármaco con una especificidad incrementada por el receptor de histamina pudiera poseer menos efectos colaterales anticolinérgicos.

25 La Tabla 8 muestra la constante de inhibición K_i

426
427

en nM para H1 y para los receptores muscarínicos. Se puede observar que los compuestos descritos son altamente específicos para H1 en comparación con los receptores muscarínicos. Por consiguiente, se puede esperar que los compuestos descritos exhiban un buen desempeño inductor del sueño con efectos colaterales limitados asociados con la inhibición del receptor muscarínico.

Tabla 8: Especificidad por los Receptores de Histamina H1

10

Comp. #	H1 (bovino)	M1	M2	M3	Alfa 1	Alfa 2	D1	D2
1	40.3 ¹	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000 rata y humano	>10,000 rata y humano
2	51.4	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
3	7.33	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	4920	1190
4		>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000 ³
5	23.9	>10,000	>10,000	>10,000	3020	>10,000	4520	1610
6	13.8	>10,000	>10,000	>10,000	2730	>10,000	7170	96.1
7	217	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	1730	222
8	11.7	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	3350	434
9	36	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	1120	53.3
10	39.6	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	3160	1670
12	137	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	5220	1240
14	283	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	942	>10,000
17	12	>10,000	>10,000	>10,000	1990		3450	883
19	39.5	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	6800	3160
20	76.8	>10,000	>10,000	>10,000	1960	>10,000	1930	1590
21	57.2	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
23	135	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
30	90.6	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	5060	>10,000
31	239; 337; 244	>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	873	2200
32	3770	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
35		>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
39	98.7	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
40	22.8 ²	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000 rata y humano	>10,000 rata 1870 en humano

427
400

Comp. #	H1 (bovino)	M1	M2	M3	Alfa 1	Alfa 2	D1	D2
42	1120	>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
44	41.4	>10,000		>10,000	>10,000	>10,000		
46	18.8	>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
48	27.1	>10,000		>10,000	>10,000			
50	31.8	>10,000	>10,000	>10,000	595	1,950	1140	360
51	27.8	>10,000	>10,000	>10,000	148	966	1040	170
52	55.4	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000		>10,000
54	40.4	>10,000	>10,000		1210	5820	4970	1080
56	117	>10,000		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
58		>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000	2000	4030
72		>10,000		>10,000	>10,000		514	470

¹11.5 en rata, 23.7 en el ser humano; 258.8 en rata, 31.7 en el ser humano; ³2730 en rata.

EJEMPLO 6: Evaluación de Análogos de Loxapina

5 Los siguientes parámetros farmacocinéticos se
computaron a partir de concentraciones plasmáticas
individuales del compuesto antihistamina modificado usando
una metodología no compartimental y un software
farmacocinético validado apropiado (por ejemplo, WinNonlin
10 Professional). Los valores de concentración reportados como
BLQ se fijaron a cero. Cuando se contaba con datos de
concentración, se realizaron los cálculos provisionales
(datos no QC.d) entre los periodos, siempre que fuera
posible. El escalamiento de dosis no dependió de los
15 cálculos farmacocinéticos.

La estadística descriptiva, incluyendo la media,
desviación estándar, coeficiente de variación, media
geométrica, mediana, mínimo y máximo se computaron para

478
209

cada parámetro farmacocinético por grupo de dosis. La estadística descriptiva de los valores AUC (0-t), AUC (0-inf) y el valor C_{max} transformados por logaritmo natural se proporcionaron para cada concentración de dosis. Además, se
5 proporcionaron gráficas de concentración media y mediana contra tiempo.

Se exploraron la proporcionalidad de dosis después de la medicación del estudio al analizar las variables farmacocinéticas transformadas por logaritmo
10 natural AUC (0-t), AUC(0-inf) y C_{max} con un modelo lineal que incluía la dosis transformada por el logaritmo natural como covariables. Se concluyó la proporcionalidad de dosis si el intervalo de confianza del 95% para la pendiente de la covariable incluía el valor 1. También se exploró la
15 linealidad de dosis de AUC (0-t), AUC(0-inf) y C_{max} mediante un modelo lineal. Véase, por ejemplo, *Gibaldi and Perrier, Pharmacokinetics, Second Ed., Marcel Dekker: New York, N.Y. (1982)*. En los cálculos se usaron tiempos de recolección de muestra nominales, excepto donde los tiempos de muestreo
20 reales cayeron fuera de los intervalos de tiempo aceptables específicos del protocolo. Se estimaron los siguientes parámetros:

429
430

$C_{\text{máx}}$	Concentración plasmática máxima
$T_{\text{máx}}$	Tiempo para la concentración máxima
$C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$	Se reportaron directamente a partir de datos de concentración-tiempo
AUC_{0-1}	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del momento 9 al último momento de tiempo con las concentraciones cuantificables, estimada mediante la regla de trapezoide lineal.
$AUC_{0-\infty}$	Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo extrapolada a infinito, calculada utilizando la siguiente fórmula: $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-1} + C_0 / \lambda_0$ Donde C_t es la última concentración cuantificable en el plasma y λ_z es la constante de índice de eliminación de fase terminal estimada usando la regresión lineal logarítmica durante la fase de eliminación terminal. El número de puntos usados en el cálculo de λ_z se calculó mediante la inspección visual de los datos que describen la fase terminal. En el cálculo de λ_z se usaron por lo menos los últimos tres puntos de tiempo con los valores cuantificables. El número de puntos usados en el cálculo de λ_z

430
431

se basó en la mejor correlación (r_2 ajustado) obtenida de los puntos de tiempo que describen la fase de eliminación terminal. Un valor ajustado de r_2 para la línea de regresión se considera que define exactamente la fase de eliminación terminal si el valor es >0.7 .

$T_{1/2}$ Vida media de eliminación, determinada mediante $\ln(2) \lambda_z$.

CL Depuración sistémica; para administración rápida e infusión intravenosa, calculado usando la fórmula: $CL = \text{Dosis} / AUC_{0-\infty}$ Reporte CL/F , donde $F = \text{Disponibilidad absoluta}$, para todas las otras vías de administración.

V_2 Volumen de distribución para todas las vías de administración, calculado usando la fórmula $V_2 = CL / \lambda_z$; CL/F se usa para calcular V_2/F para las vías extravasculares de administración

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético utilizando WinNonlin Professional Edition (Pharsight Corporation, Versión 3.3 o 4.1). Se calculó la estadística
5 descriptiva, como por ejemplo, la media y la desviación estándar, en Microsoft Excel (Versión 8.0e).

Se analizó el metabolismo de los artículos de prueba en hepatocitos crioconservados de mono y humano de

431
432

la siguiente manera:

MATERIALES

<u>Materiales</u>	<u>Fabricante, número de lote y fecha de vencimiento</u>
Hepatocitos de Cellzdirect	Mono Humano
Medio Williams E	Sigma W1878, vencimiento 2004-11
Suero de becerro fetal	Fisher BW 14-501F, lote 01104637, vencimiento 17 Feb 10
0.45 Trypan Blue	Blowhittaker 17-942E, lote 01104637, vencimiento 14 de enero
Solución patrón de material de prueba	CB-1/III/6
DMSO	Fisher BP231-100, lote 0141215, vencimiento 12 de Julio de 09
Etotoxicoumarina 10 mM en metanol	PSLB 22-A-15, vencimiento 9-25-04
ACN	Fisher A998-4, lote 041181, vencimiento 6/07
Ácido fórmico	Fisher 032879, vencimiento 03-14-06

5

Preparación de Pre-Incubación:

La muestra es diluida con DMSO para preparar patrones 100 µM y 10 µM. Se prepara ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo mediante la adición de 1 ml de ácido fórmico por 1 L de acetonitrilo (se almacena a temperatura ambiente durante 3 meses). Se preparan placas de apagado a los 10, 60 y 120 minutos de 96 pozos con 150 µL de acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1% en cada pozo. Almacene en hielo o refrigerado.

10

15

En seguida, se descongelan los hepatocitos y se

4/32
433

colocan 100 μ L de la suspensión celular en un tubo de microfuga con solución Trypan Blue al 0.4% y se mezcla cuidadosamente mediante inversión. Se coloca una pequeña cantidad de la suspensión de célula teñida (aproximadamente 5 15 μ L) en un hemacitómetro limpio con una cubierta de vidrio. Se coloca el hemacitómetro sobre la cubierta de vidrio del microscopio y el foco, y se ajusta la potencia hasta que un solo cuadrado del conteo llene el campo. Se cuenta el número de células en los cuatro cuadrados 10 subdivididos de la esquina externa del hemacitómetro. Las células viables son opalescentes, redondas y pálidas con una línea más oscura. Las células no viables son más oscuras y azul opaco.

Se calcula el % de viabilidad como el número de 15 células viables divididas por el total de células X 100.

Se calcula la densidad de la célula viable y el número total de las células viables:

La densidad de célula viable (D) = 3 medias de células viables contadas (C) x $10^{4 \times 22}$; número total de 20 células viables (E) = D x 26 (volumen de resuspensión). Se calculan los medios adicionales requeridos para lograr una concentración de 1×10^6 células/mL:

$$\text{Volumen de medio adicional} = \frac{\text{células viables totales}}{1 \times 10^6} (E) - 26 \text{ mL}$$

Las células se diluyen posteriormente y se

4/53
4/54

almacenan a temperatura ambiente.

Incubaciones

198 μ L de hepatocitos se transfieren a pozos
5 relevantes en una placa de dosificación. Se combina la
suspensión de hepatocitos restantes y se coloca en un
recipiente adecuado en agua casi en estado de ebullición y
se deja durante 5 minutos para inactivar las células (para
los controles inactivos y para la preparación de la curva
10 estándar).

Se transfieren 198 μ L de hepatocitos inactivos
hacia pozos de control y 198 μ L de los medios de solución
testigo se transfieren a los pozos de control de
amortiguamiento. Las placas se preincuban durante por lo
15 menos 15 minutos. Se inician las reacciones con 2 μ L de la
dilución del compuesto de prueba apropiada a partir de la
placa de dosificación. Las placas se incuban en una
incubadora a 37°C durante aproximadamente 10 minutos,
después se transfieren 50 μ L del incubado hacia una placa
20 de apagamiento de 10 minutos que contenga 150 μ L de
acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1%, y se almacena o
refrigera o se coloca en hielo. Después de 60 minutos se
transfieren los 50 μ L del incubado hacia una placa de
apagamiento de 60 minutos que contenga 150 μ L de
25 acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1%, y se almacenan

47A
435

refrigerados o se colocaron en hielo. Después de 120 minutos, se transfieren 50 μ L del incubado hacia la placa de apagado de 120 minutos que contenga 150 μ L de acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1%, y se almacenan en refrigeración o en hielo. Se congelan los restantes 50 μ L en placas de incubación. Después se centrifugan los tubos a -4°C a $\sim 1400 \times g$ durante ~ 10 minutos. Se diluyen 100 μ L del sobrenadante con 100 μ L de agua en placas de análisis, se almacenan las placas congeladas a -20°C antes del análisis.

10

Preparación de las Curvas Estándar

El estándar 0.1 μM se prepara mediante la adición de 2 μ L de la solución de dosificación 10 μM a 198 μ L de hepatocitos inactivos en la placa de preparación estándar. Se agregan 150 μ L de acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1% a la placa de apagado estándar. Se transfieren 150 μ L del estándar 0.1 μM en una columna de una placa estándar. Se agregan 75 μ L de hepatocitos inactivos a los pozos restantes. Se transfieren 75 μ L del estándar 0.1 μM en el pozo adyacente en la columna en la placa, y se mezclan perfectamente mediante titulación. Se prosigue con la dilución serial. Se retiran 75 μ L del estándar final (todos los pozos contienen 75 μ L). Se incuban las placas a aproximadamente 37°C durante 10 minutos. Se transfieren 50 μ L en la placa de apagamiento estándar que contiene 150 μ L

25

12/35
436

de acetonitrilo + ácido fórmico al 0.1%. Se centrifugan las placas junto con las muestras y se diluye el sobrenadante 1:1 con agua de la siguiente manera. Se almacenan las muestras en congelación a -20°C .

- 5 Para el compuesto 5, los hepatocitos que permanecen 120 minutos después del tratamiento a $1\text{ }\mu\text{m}$, fueron 75.105 para primate y 90.405 para el ser humano.

10 **EJEMPLO 7: Evaluación clínica de análogos de loxapina**

- El objetivo de una prueba clínica en humanos es recolectar datos sobre los efectos de los derivados de loxapina. Este tipo de datos incluyen, por ejemplo, signos y síntomas clínicos de la exploración física, eventos
15 adversos, seguridad de laboratorio (por ejemplo, hematología, química clínica del suero, análisis de la orina), signos vitales (por ejemplo, presión sanguínea, frecuencia cardíaca, temperatura, frecuencia respiratoria) y datos del electrocardiograma (ECG).

- 20 Las pruebas clínicas se llevan a cabo de la siguiente manera:

I. *Selección del individuo*

- Se emplean un mínimo de 18 individuos (2 grupos de reclutamiento de 9 individuos cada uno). Los individuos
25 candidatos que cumplan con los siguientes criterios de

436
451

inclusión son elegibles para participar en el estudio:

- Individuos adultos, masculinos y sanos, 18-45 años de edad.

- Un peso de por lo menos 60 kilos y que estén dentro del 15% de sus pesos ideales (véase la Tabla de Pesos Deseables de Adultos, *Metropolitan Life Insurance Company*, 1983).

- Individuos médicamente sanos con resultados de cribado clínicamente insignificantes (por ejemplo, perfiles de laboratorio, historiales médicos, ECG, exploración física).

Los individuos y candidatos que cumplan con uno de los siguientes criterios de inclusión son inelegibles para su participación en el estudio.

- Historia o presencia de enfermedad cardiovascular, pulmonar, hepática, renal, hematológica, gastrointestinal, endocrina, inmunológica, dermatológica, neurológica o psiquiátrica.

- Historia o presencia de trastornos del sueño.

- Historia de alergias crónicas o temporales que requieran de tratamiento con antagonistas del receptor H1 (es decir, terfenadina, astemizol) dentro de los 90 días antes del estudio.

- Historia o presencia de alcoholismo o abuso de drogas dentro de los 2 años pasados.

437
438

- Uso de tabaco o nicotina dentro de los 90 días antes del estudio.

- Hipersensibilidad o reacción idiosincrática conocida al fármaco del estudio, posibles excipientes de la formulación del estudio (Captisol®; sacarina sódica, F.C.C.; glicerina U.S.P; sabor a naranja; metilcelulosa 400 centipoises, U.S.P.; agua purificada) o con los compuestos relacionados.

- Donación (cantidad de donación estándar o mayor) de sangre o productos sanguíneos dentro de los 90 días antes del estudio.

- Participación en otra prueba clínica dentro de los 90 días anteriores a la primera dosis.

- Historia o presencia de cualquier enfermedad, condición médica o cirugía, la cual pudiera tener efectos sobre la absorción, metabolismo, distribución o excreción del fármaco.

- Reducción o aumento de peso ($\pm 10\%$) dentro de los 30 días anteriores al estudio.

- Consumo regular de (por ejemplo, más días que no) cantidades excesivas de bebidas que contengan cafeína (más de 5 tazas de café o equivalente por día) dentro de 30 días anteriores al estudio.

- Cualquier condición que, en la opinión del Investigador o Patrocinador, haga al individuo inadecuado

478
451

para el estudio.

- Uso de cualquier medicamento prohibido antes o simultáneo al estudio.

5 A cada individuo que completa las valoraciones de
cribado del estudio, cumple con todos los criterios de
elegibilidad y es aceptado para el estudio se le asigna un
número de identificación único y recibe dosis designadas de
antihistamina modificada y placebo de acuerdo con un
esquema de aleatorización. El esquema de aleatorización
10 está disponible sólo para el personal de farmacia clínica
que preparó el fármaco (quienes no están involucrados en la
administración del fármaco) y no lo hacen disponible para
los individuos, analistas o miembros del personal
responsable del monitoreo y evaluación de las experiencias
15 adversas.

Los individuos pueden ser expulsados del estudio
por el Investigador Principal por las siguientes razones:

- 20
- Por ocurrencia secundaria de un criterio de exclusión mayor.
 - Para proteger su salud.
 - Por eventos adversos.
 - Por dificultades en la colección sanguínea.
 - 25 • Con el fin de proteger la integridad del

439
440

estudio.

- Por incumplimiento del protocolo.
- Por incumplimiento de las instrucciones del

estudio.

5

El reporte clínico incluye razones para los retiros de los individuos así como detalles relevantes del retiro. En todos los procedimientos programados para la conclusión del estudio hubo individuos que se retiraron antes de la conclusión del estudio. El retiro de individuos debido a cualquier evento adverso (ya sea serio o no serio) o debido a valores de pruebas de laboratorio anormales clínicamente significativos es evaluado por el Investigador, o por un médico de monitoreo, y son tratados y/o se les da seguimiento hasta que los síntomas o valores regresen a niveles normales o aceptables, conforme al juicio del Investigador.

II. Restricciones del Estudio

Los individuos no toman medicación de prescripción o medicación de venta sin receta (incluidos productos herbarios) durante los 7 días que preceden al estudio y hasta que se recolecta la muestra final del periodo de muestreo farmacocinético final. Además, se prohíbe la ingesta de alimentos y bebidas que contengan las

440
441

siguientes sustancias tal como se indica:

• Metilxantina: están prohibidas 72 horas antes de cada dosificación durante todo el periodo de recolección de muestras, es decir, bebidas con cafeína y equivalentes
5 (por ejemplo, barras de chocolate).

• Alcohol: 72 horas antes de cada dosificación durante todo el periodo de recolección de muestras.

Se registran todas las medicaciones tomadas durante los 30 días anteriores al estudio. Se registra
10 cualquier medicación tomada por alergias crónicas o estacionales en los 90 días anteriores al estudio.

Cribado de Individuos antes del Estudio: En el cribado se proporciona la Forma de Consentimiento Informado. Dentro de los 14 días anteriores a la
15 dosificación, se registran datos de historia médica y demográficos, entre los que se incluyen, nombre, sexo, edad, raza, peso corporal (kg), altura (cm), uso de alcohol y tabaco. Cada individuo recibe una valoración física incluyendo signos vitales completos, ECG de 12
20 derivaciones, y pruebas de laboratorios, tal como se especifica. Las pruebas de laboratorio incluyen lo siguiente:

a) Hematología, incluyendo hemoglobina, MCV, conteo de células rojas, hematocrito, MCHC, conteo de
25 leucocitos con conteo diferencial de plaquetas y MCH;

241
C942

b) Química del suero, que incluye, nitrógeno ureico en sangre, albúmina, ALT (SGOT), creatinina, fosfatasa alcalina, glucosa, bilirrubina total, creatinfosfocinasa (CPK, creatine phosphokinase), sodio, ácido úrico, AST (SGOT) y triglicéridos;

c) Análisis de orina, que incluye, la apariencia y color, glucosa, nitritos, pH, cetonas, urobilinógeno, gravedad específica, bilirrubina, leucocitos, proteínas y sangre;

d) Pruebas adicionales, entre las que se incluyen, HIV, cribado de fármacos por orina, HbsAg, cannabinoides, HCV, benzodiasepinas, HCV, anfetaminas, hepatitis A (IgM), opiáceos, alcohol, cocaína, y continina.

Manejo de los Individuos: Se aloja a los individuos durante por lo menos 36 horas antes de la dosificación hasta la conclusión de los eventos de 24 horas posteriores a la dosis. Regresarán a una visita de seguimiento una semana después de la dosis final y casi al término del estudio.

Los individuos permanecen semirecostados en camas durante las primeras 4 horas posteriores a la administración del fármaco. Sin embargo, por si se presentasen eventos adversos en cualquier momento, se colocan a los individuos en una posición apropiada o se les permite recostarse sobre su lado derecho. Los individuos no

4/22
4/13

realizan actividad extenuante en ningún momento durante el periodo de confinamiento.

Se proporcionan comidas estándar en el Día 1 y Día 2. En el Día 1, se les pide a los individuos hacer ayuno durante un mínimo de 10 horas durante la noche antes de la dosificación y durante por lo menos 4 horas después de la misma. Sin embargo, si en el Periodo 3 del Grupo 2 se toma la opción de una dosis previa en el estado de alimentación, se proporciona una comida estándar con alto contenido en grasas 30 minutos antes de la dosis. En este caso, el desayuno con alto contenido en grasas (es decir, aproximadamente 50% de calorías provenientes de grasas) consiste en dos huevos fritos en mantequilla, dos tiras de tocino, dos rebanadas de pan tostado untado con mantequilla, cuatro onzas de papas cortadas en cuadraditos, mezcladas con cebolla fritas y servidas en forma de croqueta, y ocho onzas de leche entera. Están prohibidos alimentos y bebidas que contengan cafeína o algo equivalente (por ejemplo, barras de chocolate) durante el confinamiento.

No se permite el consumo de agua de 2 horas antes hasta 2 horas después de la dosificación. Se permite el consumo de agua posteriormente en todo momento. Se proporciona comida estándar a aproximadamente 4 y 9 horas posteriores a la dosificación, y posteriormente en

243
444

cualquier momento apropiado.

III. Administración del Fármaco

Los individuos reciben la dosis para cada periodo según lo asignado de acuerdo con el esquema de aleatorización para la secuencia de dosificación para cada grupo de dosis (reclutamiento). Los individuos reciben la dosis asignada en un vaso dosificador de vidrio, y dentro de cada grupo de dosis, se administran todas las dosis, activo y placebo al mismo tiempo para mantener el esquema de doble anonimato. Se les da la instrucción a los individuos de tomar la dosis.

Con la dosificación se proporciona un total de 240 mL de agua. Se agrega una porción designada de agua (asignada por el farmacéutico con base en el volumen de dosificación) a la tasa de dosificación vacía, se agita para enjuagar, y el individuo la toma. Se repite este proceso y después el individuo consume el agua restante.

La dosis inicial para la primera concentración de dosis humana está basada en los perfiles de toxicidad y seguridad de los estudios preclínicos. La conversión del área superficial corporal equivalente del humano con respecto a la rata es 1/6 (*Toxicological Handbook*, Michael J. Dereleko, CRC press, Boca Ratón, FL). Con base en el valor NOAEL de 30 mg/kg/día para la rata y en los criterios equivalentes de superficie corporal, la dosis equivalente

449
445

en un individuo de 60 kg es 300 mg/día ($1/6 \times 30 \text{ mg/kg/día}$ [NOAEL de la rata] $\times 60 \text{ kg}$). Con base en la dosis NOAEL en la rata (30 mg/kg/día), la dosis de 3 mg es aproximadamente 1/10 de la dosis NOAEL en las ratas. La dosis más alta propuesta de 160 mg también está por debajo de la dosis NOAEL en las ratas.

Si en 2 de los 6 individuos, en cualquier concentración de dosis, se observa una toxicidad limitante de la dosis (Grado 3 ó 4 de acuerdo con la escala de grados modificada de los Criterios de Toxicidad Comunes de la OMS-Apéndice 1) que parece estar relacionada con la medicación del estudio, se detienen los aumentos de dosis, y se considera la dosis anterior como la dosis máxima tolerada (MTD, *maximum tolerated dose*).

Si en cualquier concentración de dosis se experimenta una toxicidad limitante de la dosis, el Investigador Principal (en consultoría con el Patrocinador) decide, usando el buen juicio clínico, si se procede a la siguiente concentración de dosis planeada, o si ajusta la siguiente concentración de dosis descendiendo por debajo de la dosis planeada. Esta consultoría se realiza para todos los grupos después de que el grupo de dosis previo decide si se procede con las dosis planeadas o si se ajustan las dosis a la baja. Además, se pueden sustituir las dosis planeadas con dosis intermedias si surgen

445
986

preocupaciones de seguridad o tolerabilidad que se vuelvan evidentes (es decir, no tienen que ser un evento de Grado 3 ó 4) a partir de las dosis anteriores que sugieran la necesidad de escalar con mayor lentitud.

5 Únicamente están permitidos incrementos de dosis si, en la opinión del Investigador Principal, se ha demostrado la seguridad y tolerabilidad adecuadas en las primeras dosis inferiores. En todos los casos, el Investigador Principal usa el buen criterio clínico para
10 decidir si se ajusta la dosis o si se detiene el estudio con base en la valoración de todos los factores relevantes con respecto a la seguridad de los individuos.

El Investigador Principal revisa los datos de ingreso (por ejemplo, resultados de exploraciones físicas,
15 signos vitales, cuestionarios y resultados de laboratorio clínico (por ejemplo, química del suero, hematología, análisis de orina y análisis para detección de drogas)) para valorar los cambios clínicamente significativos desde el cribado o el periodo anterior. Con base en esta
20 revisión, el Investigador Principal determina si el individuo recibirá dosis o si se retira del estudio.

IV. Observación Clínica

En el cribado se llevan a cabo un panel de hematología, un panel de química del suero y un análisis de
25 la orina, en cada ingreso, 24 horas posteriores a cada

446
447

dosis, y una semana después de la dosis final, o con el retiro temprano. Se recolectan muestras sanguíneas (aproximadamente 7 mL) de un catéter intravenoso permanente en tubos de vidrio evacuados que contenían una predosis de
5 heparina sódica y en 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18 y 24 horas posteriores a la dosis. Se recolectan muestras de orina previo a la dosis y durante cada periodo de intervalo de 0-8 horas. No se agrupan las muestras recolectadas durante el intervalo. Cada evacuación
10 se considera una muestra. Los tiempos de evacuación son como sea, no programados (con la excepción de la evacuación previa a la dosis y la evacuación al término del intervalo de 8 horas).

Durante los cribados se miden los signos vitales.
15 Cuando el momento de los signos vitales coincide únicamente con el ECG, se toman los signos vitales 10 minutos antes del ECG. Cuando el momento de los signos vitales coincide con una extracción sanguínea o con una extracción sanguínea y el ECG, se tomaron los signos vitales 10 minutos antes de
20 la extracción sanguínea. Se monitorean las respiraciones y temperatura para el ingreso, 24 horas después de cada dosis, y una semana después de cada dosis, y una semana después de la dosis final, o en el retiro temprano. Se toman mediciones únicas de la presión sanguínea y
25 frecuencia cardiaca después de un mínimo de 5 minutos en

4/17
4/18

una posición semirecostada. Se monitorean las mediciones tomadas durante el confinamiento del estudio con una máquina AVS en el ingreso; 0 (predosis); 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18 y 24 horas posteriores a la dosis; y una semana después de la dosis final o en el retiro temprano. Por cualquier medición de frecuencia cardíaca mayor de 100 latidos por minuto, se volverá a verificar la frecuencia cardíaca dos minutos más tarde. En el Día 1, a aproximadamente 24 horas antes de la dosificación, se toman 3 mediciones de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca, tomadas con 2 minutos de separación, tal como se describió líneas arriba.

Se lleva a cabo un ECG de 12 derivaciones estándar para cada individuo en el cribado, en el Día 1 en los momentos que se coincida con los momentos del Día 1 de 1 hora antes a la dosis y 1, 1.5, 2, 3, 4 y 6 horas posteriores a la dosis; en el Día 1 a 1 hora previa a la dosis y 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 y 24 horas posteriores a la dosis; y una semana después de la dosis final o en el retiro temprano. Se pueden llevar a cabo ECG adicionales en otros momentos, si se considera necesario. Se registraron todos los ECG de 12 derivaciones estándar durante 10 segundos. Para todos los individuos se estandariza la técnica de toma de tiempo y registro para los ECG. Los individuos deben estar recostados durante por lo menos 1

248.
489

minuto antes de cada evaluación ECG de 12 derivaciones. El Investigador Principal evalúa los intervalos PR, QRS, QT y QTc. Cuando el momento de los ECG coincida con una extracción sanguínea, se tomarán los ECG después de la
5 extracción sanguínea.

Un médico examina a cada individuo en el cribado, cada ingreso, 24 horas posteriores a cada dosis, y una semana después de la dosis final o en el retiro temprano. Se realizan exploraciones adicionales en otros momentos, si
10 se considera necesario.

Inmediatamente antes de las mediciones de los signos vitales 1 hora previa a la dosis y en 1, 2, 6 y 24 horas posteriores a la dosis (se toman los signos vitales 10 minutos antes de la extracción sanguínea designada en
15 estos momentos), se presenta a los individuos una escala análoga visual y se les pide dibujar una marca vertical a través de una línea de 100 mm en el punto que fluctúa entre Muy Dormido y Alerta/ Ampliamente Dormido, lo que mejor describe sus niveles de alerta en ese momento.

20 A los individuos se les dan instrucciones de informar al médico o personal del estudio de cualquier evento adverso o de una condición intercurrente experimentada durante la prueba. Además, se lleva a cabo una investigación específica con respecto a los eventos
25 adversos antes de la dosificación, en 2, 4, 8 y 24

244
150

posteriores a la dosis, y una semana después de la dosis final o en el retiro temprano. Se plantean preguntas de manera no específica para no inducir la respuesta.

El Investigador o un monitor médico evalúa a cualquier individuo que tenga algún evento adverso (ya sea serio o no serio) o valores de pruebas de laboratorio anormales clínicamente significativos, y se tratan y/o se les de seguimiento hasta que los síntomas o valores regresen a los niveles normales o aceptables, según el juicio del Investigador. Un médico, ya sea en el sitio o en una sala de urgencias de hospital cercana, administra tratamiento por cualquier evento adverso serio. Cuando sea apropiado, se realizan pruebas médicas y valoraciones médicas para documentar la resolución del o los eventos. Se clasifica la situación, por ejemplo, resuelta, mejorada, sin cambios, peor, fatal o desconocida (pérdida para el seguimiento).

V. Reporte

Se registran todos los eventos adversos que se presenten durante la prueba clínica. Se codifican los eventos adversos usando el MedDRA (versión 4.1). Un evento/experiencia adversa (AE, adverse event) es cualquier ocurrencia médica indeseada en un paciente o en un individuo de investigación clínica a quien se le administró un producto farmacéutico cuya dosis no necesariamente tiene

250
451

una relación causal con este tratamiento (ICH/WHO). Un evento adverso (AE, adverse event) es, por lo tanto, cualquier signo indeseable y desfavorable, (incluyendo, por ejemplo, un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociado con el uso de un producto médico, ya sea o no considerada relacionada con el producto médico (ICH/WHO).

El Investigador revisa cada evento y evalúa su relación con el tratamiento farmacológico (es decir, no relacionada, improbable, posiblemente, probablemente, casi con certeza). Se gradúa cada signo o síntoma reportado en una escala de severidad de 3 puntos (leve, moderada o severa) y se anota la fecha y hora de inicio, la relación de tiempo con respecto a la dosificación farmacológica, duración y finalización de cada evento. Se usan las siguientes definiciones para la clasificación de severidad:

(1) Leve: El evento adverso es fácilmente tolerado y no interfiere con la actividad diaria; (2) Moderado: El evento adverso interfiere con la actividad diaria, pero el individuo aún es capaz de funcionar; (3) Severo: El evento adverso es incapacitante y requiere de intervención médica.

Si cualquiera de los eventos adversos anteriores es serio, se siguen procedimientos especiales. Se reportan todos los eventos adversos serios al Patrocinador dentro de las 24 horas y posteriormente se realizan reportes por

451
152

escrito dentro de las 48 horas, ya sea que los eventos parezcan o no serios se consideren relacionados con el medicamento.

5 Un evento adverso serio (SAE, Serious Adverse Event) es cualquier ocurrencia médica adversa que, en cualquier dosis produzca la muerte, sea una causa de peligro de muerte, produzca una incapacidad permanente, requiera de hospitalización del paciente, prolongue la hospitalización del paciente, sea una anomalía congénita, pueda poner en riesgo al individuo o pueda requerir intervención para prevenir uno o más de los resultados listados anteriormente.

VI. *Farmacocinética*

15 Los parámetros farmacocinéticos de seguimiento son computados a partir de las concentraciones plasmáticas individuales del compuesto de antihistamina modificada usando una metodología no compartimental y un software farmacocinético validado y apropiado (por ejemplo, WinNonlin Professional). Se fijan los valores de concentración reportados como BLQ a cero. Si se cuenta con 20 datos de concentración, se realizan cálculos temporales (datos no QC.d) entre los periodos, siempre que sea posible. El escalamiento de dosis no depende de los cálculos farmacocinéticos.

25 Se computariza la estadística descriptiva,

452
43

incluyendo, la media, la desviación estándar, coeficiente de variación, media geométrica, mediana, mínimo y máximo para cada parámetro farmacocinético por grupo de dosis. Para cada concentración de dosis se proporciona la estadística descriptiva de AUC (0-t), transformada por logaritmo natural, AUC (0-inf) y C_{max} . Además, se proporcionan gráficas de la concentración media y mediana contra el tiempo.

La proporcionalidad de dosis después de la medicación del estudio se explora al analizar las variables farmacocinéticas transformadas por logaritmo natural AUC (0-inf), AUC (0-inf) y C_{max} por medio de un modelo lineal, incluyendo la dosis transformada por logaritmo natural como covariables. Se concluye la proporcionalidad de dosis si el intervalo de confianza del 95% para la pendiente de la covariable incluye el valor de 1. También se explora la linealidad de dosis para AUC (0-inf), AUC (0-inf) y C_{max} mediante un modelo lineal.

VII. Valoración de Seguridad

Se proporciona una lista de datos de eventos adversos que surgen del tratamiento en el individuo incluyendo término literal, término preferido, tratamiento, severidad y la relación con el tratamiento.

Se resume el número de individuos que experimentaron eventos adversos y el número de eventos

453
454

adversos por concentración de dosis usando conteos de frecuencia.

Se resumen los datos de seguridad, incluidas las valoraciones de laboratorio y valoraciones de signos vitales, por concentración de dosis y punto de tiempo de recolección. Se calcula la estadística descriptiva para los datos de seguridad cuantitativos y para los conteos de frecuencia, y se recopilan los conteos de frecuencia para la clasificación de datos de seguridad cualitativos. Además, se proporciona un cambio medio a partir de la tabla de referencia de los signos vitales, y se proporciona una tabla de desplazamiento que describe los desplazamientos fuera del intervalo normal de los resultados del laboratorio clínico.

Se clasifican los resultados como normales y anormales, y se resumen usando conteos de frecuencia por grupo de dosis y punto de tiempo de recolección. Se calcula la estadística descriptiva para los intervalos PR, QRS, QT y QTc.

En el texto del reporte final se describen los cambios en las exploraciones físicas.

Se resumen los datos de frecuencia cardiaca por grupo de tratamiento y punto de tiempo usando estadística descriptiva, conforme los cambios individuales se presenten a partir de los valores de referencia. Se usan los cambios

434
558

medios de los resultados de referencia para comparar los grupos de dosis activa con el placebo en cada punto de tiempo. Los datos provenientes de seis individuos que concluyeron el estudio por nivel de dosis proporcionarán una certeza del 80% para detectar una diferencia de 20 puntos por minuto. Después de cada periodo se completa un análisis provisional.

VIII. Valoración de la eficacia

Se resumen las puntuaciones de sedación VAS por punto de tiempo de recolección para cada concentración de dosis usando estadística descriptiva.

EJEMPLO 8: Evaluación preclínica de análogos de loxapina

Antes de la evaluación clínica humana de los compuestos, se realiza una valoración preclínica. La evaluación preclínica incluye las siguientes pruebas:

i. Absorción, distribución, metabolismo y excreción preclínica.

Se administra el compuesto a ratas, perros y monos cangrejeros (*Macaca fascicularis*) en una dosis de aproximadamente 3 mg/kg por vía oral e intravenosa. Se recolectaron muestras plasmáticas de todas las especies para su análisis farmacocinético. Se midió el valor T_{max} y la vida media (en horas) en la rata, perro y mono. También

✓55
456

se midió el % de unión a proteína en el plasma de rata y humano.

Se recolectaron los cerebros de las ratas después de la administración oral para determinar los niveles
5 cerebrales del fármaco patrón.

Se estudió la inhibición de citocromo P450 *in vitro*. Además, para cada compuesto se determinaron los índices de metabolismo en cultivos de hepatocitos la rata, perro, mono, y el ser humano.

10 *ii. Enfoque de efectos cardiacos*

El aspecto toxicológico primario estudiado durante la fase de selección de candidatos clínicos del proyecto es la prolongación del intervalo QT. Históricamente, los antagonistas de H1 han sido asociados
15 con este efecto. La prolongación de QT en casos raros puede evolucionar en arritmias cardiacas letales o que pongan en riesgo la vida. La mejor prueba *in vitro* para predecir la probabilidad de que un compuesto cause la prolongación QT, es el análisis de unión de hERG, fue el sistema de prueba
20 elegido para estudiar el potencial de un compuesto para producir este efecto. Se estudió desde el punto de vista electrofisiológico un canal hERG humano, transfectado a una línea celular estable, y se reportó el porcentaje de inhibición de la corriente del canal.

25 Para determinar si un compuesto puede producir

45
2
53

algún cambio del intervalo QT, se estudia el compuesto en
perros sabuesos telemedidos. A los perros se les implanta
un dispositivo para monitorear de manera continua el ECG y
la presión arterial sanguínea. Se estudian perros (grupos
5 de 4) en un diseño de grupos cruzados cuadrado Latin con
cada perro recibiendo 3 diferentes dosis y un placebo. Se
llevaron a cabo dos estudios con dosis de 0.3, 1, 3, 10, y
30 mg/kg.

10 *iii. Estudio de rata aguda*

El propósito de este estudio es evaluar la
toxicidad y dosis máxima toleradas (MTD) de los artículos
de prueba cuando se administran por medio de alimentación
por sonda orogástrica a ratas. Se asignan a 5 grupos ratas
15 macho Crl:CD®(SD)IGS BR (3/grupo). En el inicio de la
dosificación, los animales tienen aproximadamente 7 semanas
de nacidos con pesos corporales que fluctúan de 172 a 206
g. Cada grupo recibe 50, 100, 150, 200 ó 250 mg/kg del
compuesto una vez al día durante 5 días. En el Día 6 se
20 sacrifica a todos los animales sobrevivientes. La
valoración de la toxicidad se basó en la mortalidad,
observaciones clínicas y datos de peso corporal.

iv. Estudio de perro agudo

25 El propósito de este estudio es evaluar la

457
458

toxicidad y la dosis máxima tolerada (MTD, *maximum tolerated dose*) del compuesto cuando se administra en dosis ascendentes por medio de alimentación por sonda orogástrica a perros. Al estudio se asignan perros macho sabuesos. Al inicio de la dosificación, los animales tienen por lo menos 6 meses de nacidos con pesos corporales que fluctúan de 8.0 a 10.9 kg. Los perros reciben preparaciones de dosis que contienen el compuesto una vez al día durante 5 días en dosis ascendentes de 25, 50 ó 75 mg/kg.

Los perros son observados en 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5 y 2.0 horas $\pm$ 5 minutos y 4, 6, 8 y 24 horas $\pm$ 15 minutos después de la dosis. Se pesa a los perros en los Días 1 y 6.

Se realizaron electrocardiogramas y se tomaron las presiones sanguíneas antes de la dosificación y a las 1, 4 y 24 horas posteriores a la dosis de 40 mg/kg en el Día 5.

Con base en el intervalo y severidad de los signos clínicos observados, se calculó el valor de MTD para el compuesto.

v. Estudio de ratas de 14 días con estudio de recuperación

El propósito de este estudio es evaluar la toxicidad del compuesto cuando se administra por medio de

458
459

alimentación por sonda orogástrica a ratas durante por lo menos 14 días y evaluar la reversibilidad, persistencia u ocurrencia retardada de algún efecto después de un periodo de recuperación de hasta 14 días.

- 5 Se asigna a siete grupos ratas macho y hembra Crl:CD®(SD)IGS BR, cuatro grupos de estudio principal y tres grupos para el estudio de la toxicocinética. Cada grupo recibe preparaciones de dosis que contienen metilcelulosa al 0.25%, 400 cps en amortiguador de acetato
- 10 200 mM, o 10, 30, ó 150 mg del artículo de prueba/kg de peso corporal (mg/kg/día) en el volumen de dosis de 5 mL/kg.

- 15 La valoración de la toxicidad se baso en la mortalidad, observaciones clínicas y oftálmicas, pesos corporales, ingesta alimenticia, patología clínica, pesos de órganos, y hallazgos macroscópicos y microscópicos. Se recolectaron muestras sanguíneas para la evaluación toxicocinética.

- 20 *Estudio de 14 días en perros con fase de recuperación*

- 25 Se determina la toxicidad y toxicocinética de un compuesto de la invención cuando se administra diariamente por medio de alimentación por sonda orogástrica (Fase 1) o a través de cápsulas (Fase 2) a perros durante por lo menos

234
480

14 días. También se valoran la reversibilidad, la persistencia u ocurrencia retardada de los efectos observables después de un periodo de recuperación de 7 días (Fase 1) o 14 días (Fase 2). Se estudian dosis de 3, 10, 30 y 70 mg/kg/día. Todos los perros de la Fase 1 y 2 sobrevivieron hasta el sacrificio programado.

Los anteriores compuestos y protocolos son útiles en la evaluación preclínica de los compuestos de loxapina de la invención.

10

EJEMPLO 9: Evaluación de Actividad Analgésica

Se analiza la actividad analgésica de un análogo de loxapina después de administración oral. Se valora la actividad analgésica mediante pruebas de espasmo abdominal en la rata y ratón. También se valora la actividad analgésica usando la prueba de esquilado de la cola en el ratón, la prueba de retirada de la cola en la rata, y la prueba de Randall-Selitto en la rata, y se hacen comparaciones con un grupo de control vehículo. Los compuestos de referencia ASA (ácido acetilsalicílico) y morfina también se incluyeron por motivos de comparación.

Las pruebas de esquilado de la cola y retirada de la cola proporcionaron información útil acerca de la actividad analgésica central del artículo de prueba. La prueba de Randall-Selitto proporciona información sobre la

25

286
461

capacidad de los compuestos para modificar un estado hiperalgésico y la prueba de espasmo abdominal proporciona información sobre la actividad analgésica periférica del artículo de prueba. Se administra el artículo de prueba por medio de alimentación por sonda orogástrica, ésta es la ruta clínica pretendida de administración. Se espera que las concentraciones de dosis empleadas abarquen la dosis eficaz y proporcionen un margen de seguridad adecuado.

10 **Artículo de referencia, compuesto de referencia y formulación irritante**

Todas las formulaciones se preparan en cada día de dosificación. Se formula el artículo de prueba en MC al 0.25% (p/v) en la concentración más alta requerida. Se obtienen dosis inferiores mediante dilución serial de la concentración más alta usando MC al 0.25% (p/v). Se formula el compuesto de referencia, ácido acetilsalicílico, en MC al 0.25% (p/v) en las concentraciones requeridas. Se formula la levadura de Brewer en agua para su inyección en la concentración requerida. Se diluye ácido acético con agua para inyección para proporcionar la concentración requerida para la administración.

Se expresarán los niveles de dosis en términos de la cantidad del artículo de prueba I, compuesto de referencia/ irritante administrados sin tomar en cuenta la

481
4/6/21

pureza o contenido activo.

Animales

Se obtiene un número adecuado de ratones macho Crl:CD-I(ICR)BR y ratas Wistar de Charles River (UK) Ltd.,
5 Margate, Kent. Los ratones tienen aproximadamente 4 semanas de edad y un peso entre 18 y 22 g a su llegada. Las ratas tienen aproximadamente 5 semanas de edad y un peso entre 150 y 170 g a su llegada. En los datos brutos y en el reporte final se documenta la edad y peso de los animales
10 en el inicio de los estudios.

Los animales se alojan en grupos apropiados al tamaño de la jaula usada, en jaulas que cumplen el Código de Práctica para el alojamiento y cuidado de animales usado en la Ley de Procedimientos Científicos (Procedimientos
15 Científicos de Animales de Oficina y Casa 1986). Se proporcionan lechos en una base semanal en cada jaula mediante el uso de astillas de madera limpias Aspen (Dates and Ltd, Manchester, UK). Se analiza la cama o lecho para detectar contaminantes específicos y los resultados se
20 retienen en un archivo en Covance. Las jaulas se limpian y secan antes del uso. Se colocan trozos de árbol álamo dentro de las jaulas como una forma de enriquecimiento ambiental. Rutinariamente, las habitaciones de alojamiento se mantienen dentro de los límites aceptables de
25 temperatura y humedad relativa (nominalmente 19 a 25°C y 40

462
463

a 70%, respectivamente). Estas habitaciones se iluminan mediante luz fluorescente durante 1.2 horas fuera de cada ciclo de 24 horas y se diseñaron para recibir por lo menos 15 cambios de aire fresco por hora.

5 En todo momento se proporcionan RMI. (E).SQC., (Special Diets Services Ltd., Witham, UK) y agua del principal suministro de grifo se, excepto cuando se especifica más adelante. Estos se analizan rutinariamente para estudiar los constituyentes específicos y no se sabe
10 que contengan alguna entidad biológica o química que pueda interferir con el sistema de prueba. Los grupos de tratamientos empleados para el estudio son tal como se muestra en la Tabla 9:

15 **Tabla 9 Grupos de Tratamiento**

Grupo	Tratamiento	Concentración de dosis (mg/kg)	concentración (mg/mL)	# de animales
1	Vehículo	-	-	8
2	Análogo de Loxapina	3	0.3	8
3	Análogo de Loxapina	10	1.0	8
4	Análogo de Loxapina	30	3.0	8
5	Morfina	100	10.0	8

Se toman mediciones de presión de las patas traseras izquierda y derecha de cada animal inmediatamente

463
464

antes de la administración del vehículo, artículo de prueba
o compuesto de referencia y en los 30, 60, 120 y 240
minutos posteriores a la administración oral. El orden de
las mediciones de presión es la pata izquierda seguido de
5 la pata derecha.

Prueba de espasmo abdominal en la rata

Cada animal recibe una administración única del
vehículo, artículo de prueba o compuesto de referencia
10 mediante alimentación por sonda orogástrica, usando un
volumen de dosis constante de 10 mg/kg. Los volúmenes de
dosis individuales se basan en los pesos corporales
individuales obtenidos en el día de la dosificación. En la
Tabla 10 se muestran los grupos de tratamiento.

15

Tabla 10 Grupos de Tratamiento

Grupo	Tratamiento	Concentración de dosis (mg/kg)	concentración (mg/mL)	# de animales
1	Vehículo	-	-	6
2	Análogo de Loxapina	3	0.3	6
3	Análogo de Loxapina	10	1.0	6
4	Análogo de Loxapina	30	3.0	6
5	ASA	100	10.0	6

Cuarenta y cinco minutos después de la

484
163

administración oral cada animal recibe una inyección intraperitoneal de 1 mL de ácido acético al 1%. Los animales se colocan inmediatamente en cámaras de observación individual y se anota el número de espasmos abdominales producidos durante el periodo posterior de 25 minutos.

Prueba de espasmo abdominal en el ratón

Cada animal recibe una administración única del vehículo, artículo de prueba o compuesto de referencia mediante alimentación por sonda orogástrica, usando un volumen de dosis constante de 10 mg/kg. Los volúmenes de dosis individuales se basan en los pesos corporales individuales obtenidos en el día de la dosificación. En la Tabla 11 se muestran los grupos de tratamiento.

Tabla 10 Grupos de Tratamiento

Grupo	Tratamiento	Concentración de dosis (mg/kg)	concentración (mg/mL)	# de animales
1	Vehículo	-	-	6
2	Análogo de Loxapina	3	0.3	6
3	Análogo de Loxapina	10	1.0	6
4	Análogo de Loxapina	30	3.0	6
5	ASA	100	10.0	6

265
466

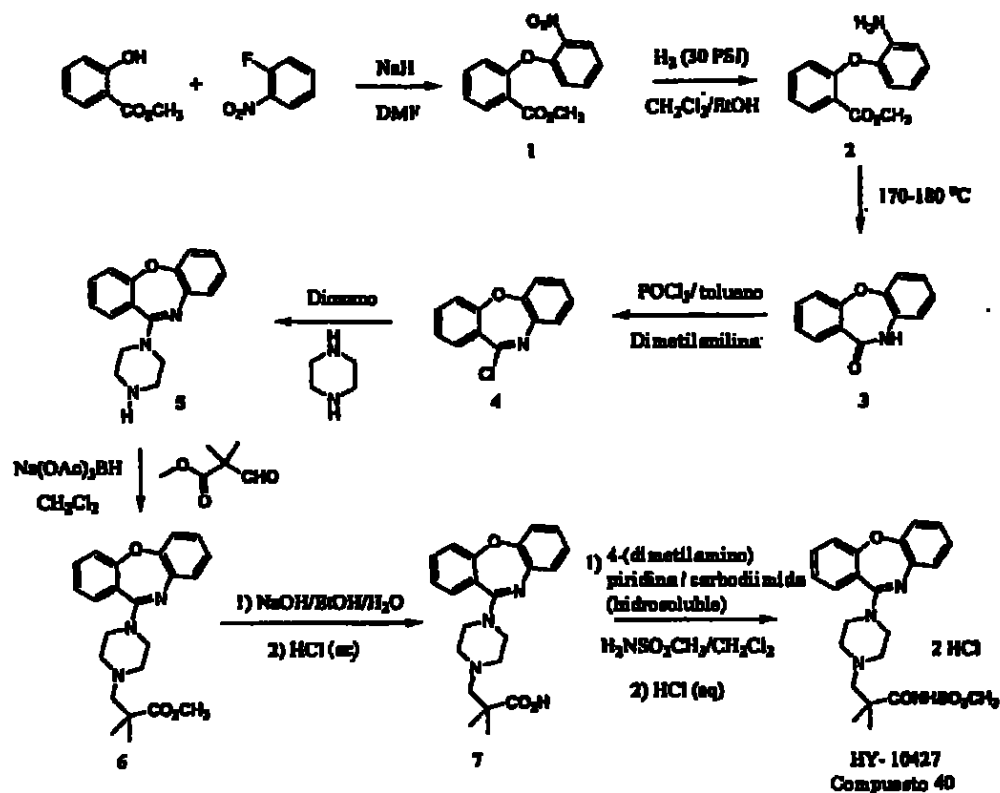
Cuarenta y cinco minutos después de la administración oral cada animal recibe una inyección intraperitoneal de 0.25 mL de ácido acético al 1%. Los animales se colocan inmediatamente en cámaras de observación individual y se registra el número de espasmos abdominales producidos durante el periodo posterior de 25 minutos.

Procedimientos Terminales

Al final de cada prueba los animales se sacrifican humanitariamente conforme el Esquema 1 del compuesto (por ejemplo, exposición a gas de dióxido de carbono en una concentración ascendente seguido por la dislocación del cuello) y se desechan sin necropsia. Si un animal muestra algún signo de incomodidad serio durante el estudio, se sacrifica inmediatamente y de manera humanitaria. Cualquier animal encontrado muerto o sacrificado prematuramente durante el estudio es sometido a una necropsia. Se lleva a cabo una valoración macroscópica, después de abrir las cavidades torácica y abdominal, mediante observación de la apariencia del tejido *in situ*. Se registran todas las anormalidades.

466
467**EJEMPLO 10: Síntesis de acilsulfonamidas**

En el esquema 1 se resume la síntesis del compuesto 40 acilsulfonamida. Este procedimiento es aplicable como una síntesis general de acilsulfonamidas a partir de los ácidos correspondientes descritos en esta divulgación.

Esquema I

El tratamiento tricíclico 10H-Dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ona (3) con oxicloruro fosforoso en presencia de N,N-dimetilalanina en tolueno proporcionó cloruro de imidoilo (4), el cual fue convertido

467
468

a 11-piperazin-1-il-dibenzo[b,f][1,4]oxazepina (5) con la reacción con piperazina en exceso. La aminación reductiva de la amidina tricíclica (5) con 2-carbometoxi-2-metilpropionaldehído produjo piperazina alquilada (6); la cual
5 fue purificada en gel de sílice. La hidrólisis básica del éster metílico de 5 en etanol acuoso seguida por la acidificación produjo el ácido carboxílico (7). El ácido carboxílico (7) fue convertido a acilmetilsulfinamida al acoplarlo con metano sulfonamida usando carbodiimida
10 hidrosoluble, EDCI en diclorometano con dimetilamino piridina como un catalizador. La acidificación del producto de acoplamiento produjo la acilsulfonamida deseada Compuesto 40 (HY-10427) como la sal bis-HCl.

15 **Otras Modalidades**

Si bien la presente invención ha sido descrita en conjunto con la descripción detallada de la misma, la anterior descripción está destinada a ilustrar y no a
20 limitar el alcance de la invención, el cual es definido por el alcance de las reivindicaciones anexas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Aquellos expertos en la técnica comprenderán que se pueden efectuar varios cambios en forma y detalle en la divulgación sin alejarse del
25 alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones

450
469

291

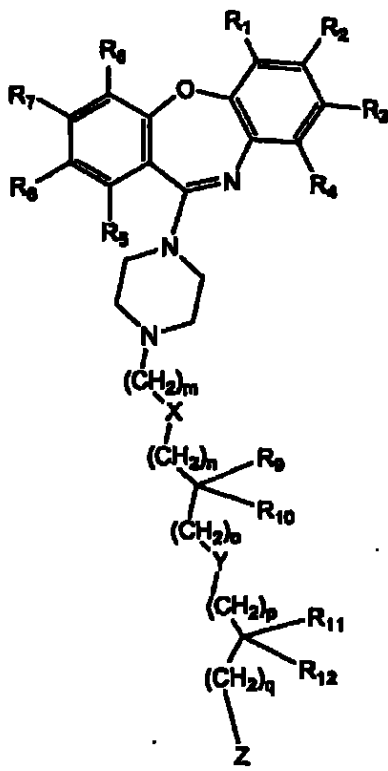
anexas.

5415.1

169
470

REIVINDICACIONES:

1. Un método para la modulación del sueño en un individuo; el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I a
- 5 un individuo que necesite de este método:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m, n, o, p y q son, de manera independiente, un

10 número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

X y Y están, de manera independiente, ausentes o son O, S, C(O), SO o SO₂;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son, de manera

independiente, H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, alquilo de cadena lineal C₂-C₆, alquilo ramificado C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo C₃-C₇, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, hidroxialquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

5 cualquier hidrógeno en los grupos CH₂ en el ligador es opcionalmente sustituido con H, F, Cl, OH, Br, CF₃, CH₃, alquilo de cadena lineal C₂-C₆, alquilo ramificado C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo C₃-C₇, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, hidroxialquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son, de manera independiente, H, alquilo de cadena lineal C₁-C₆, alquilo ramificado C₂-C₆; o

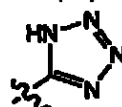
R₉ y R₁₀ junto con el carbono al cual se unen se ausentan o se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos, o R₁₁ y R₁₂ junto con el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos, o sustituyentes en dos distintos átomos de carbono se conectan para formar un anillo del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos;

Z se selecciona de CO₂H, CO₂R₁₃, CONR₁₄R₁₅, CONHS(O)₂-alquilo, CONHS(O)₂-cicloalquilo, CONHS(O)₂-heteroalquilo, CONHS(O)₂-arilo, CONHS(O)₂-heteroarilo, S(O)₂NHCO-alquilo, S(O)₂NHCO-cicloalquilo, S(O)₂NHCO-heteroalquilo, S(O)₂NHCO-arilo, S(O)₂NHCO-heteroarilo,

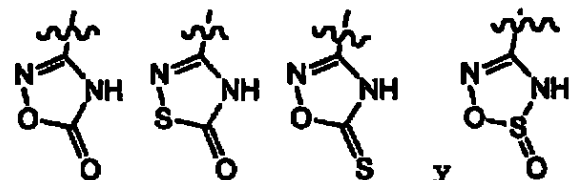
AT
47

CONHS(O)₂NH-alquilo, CONHS(O)₂NH-cicloalquilo, CONHS(O)₂NH-heteroalquilo, CONHS(O)₂NH-arilo, CONHS(O)₂NH-heteroarilo, SO₃H, SO₂H, S(O)NHCO-alquilo, S(O)NHCO-arilo, S(O)NHCO-

heteroarilo, P(O)(OH)₂, P(O)OH,



(tetrazol), o



5 , , S y , donde R₁₃ es alquilo C₁-C₆, y donde R₁₄ y R₁₅ son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo inferior, además en donde el compuesto tiene una o más de las siguientes características:

- 10 (i) una constante de inhibición (K_i) con respecto a la unión del receptor H1 menor de 500 nM;
- (ii) una K_i con respecto a la unión fuera de objetivo a un punto fuera de objetivo seleccionado de M1, M2, M3, D1, D2, α1 y α2 que es mayor de 5 veces que la K_i con respecto al receptor H1;
- 15 (iii) un valor pico de tiempo de sueño no REM (*Non Rapid Eye Movement*, sin movimiento rápido del globo ocular) que es mayor de 55% del sueño no REM por hora por la tercera hora después de que se administre este compuesto a un individuo;
- 20 (iv) un incremento total acumulativo en el sueño no REM de no menos de 20 minutos para las dosis del

472
473

compuesto que producen la consolidación máxima del sueño;

(v) un lapso de sueño más largo que es mayor de 13 minutos de duración;

5 (vi) un lapso de sueño neto más largo posterior al tratamiento es mayor o igual a 3 minutos cuando se ajusta usando un valor de referencia obtenido por lo menos 24 horas antes de la administración del compuesto a un individuo;

10 (vii) un lapso de sueño promedio que es mayor de 5 minutos en un pico absoluto;

(viii) la administración de dicho compuesto a un individuo no produce cantidades apreciables de insomnio de rebote;

15 (ix) la administración de dicho compuesto a un individuo no inhibe de manera apreciable el sueño REM; y

(x) la administración de dicho compuesto a un individuo no inhibe de manera desproporcionada la actividad locomotora en relación con los efectos
20 normales del sueño,

siempre y cuando Z sea COOH o COOR₁₃ y R₆ sea H o halógeno, R₁-R₅ y R₇-R₁₂ cada uno no sea hidrógeno, además siempre y
25 cuando m sea cero y X esté ausente.

123
474

2. El método según la reivindicación 1, en donde R_6 es metilo, metoximetileno, metoxi o hidroxí.

3. El método según la reivindicación 1, en donde por lo menos uno o varios de R_1 - R_8 es, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

4. El método según la reivindicación 1, en donde por lo menos 2 o más de R_1 - R_8 son, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

5. El método según la reivindicación 3, en donde R_2 es metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

6. El método según la reivindicación 3, en donde R_3 es metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

7. El método según la reivindicación 3, en donde R_7 es metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

8. El método según la reivindicación 5, en donde R_2 y R_6 son, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

9. El método según la reivindicación 6, en donde R_3 y R_6 son, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

274
475

10. El método según la reivindicación 6, en donde R_3 y R_7 son, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxilo.

11. El método según la reivindicación 1, en donde R_9 y R_{10} y el carbono al cual están unidos están ausentes.

12. El método según la reivindicación 1, en donde R_{11} y R_{12} son cada uno metilo.

13. El método según la reivindicación 1, en donde R_{11} y R_{12} , junto con el carbono al cual están unidos están ausentes, se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos.

14. El método según la reivindicación 1, en donde Z se selecciona de COOH, tetrazol y $-C(O)NHSO_2$ -alquilo.

15. El método según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 y 88.

16. El método según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de 1, 12, 13, 40, 61, 62,

475
476

63, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83 y 84.

17. El método según la reivindicación 1, en donde la modulación del sueño se selecciona de, por ejemplo, disminuir el tiempo para iniciar el sueño, 5 incrementar la duración del lapso de sueño promedio e incrementar la duración del lapso máximo de sueño.

18. El método según la reivindicación 1, en donde la modulación del sueño trata un trastorno del sueño.

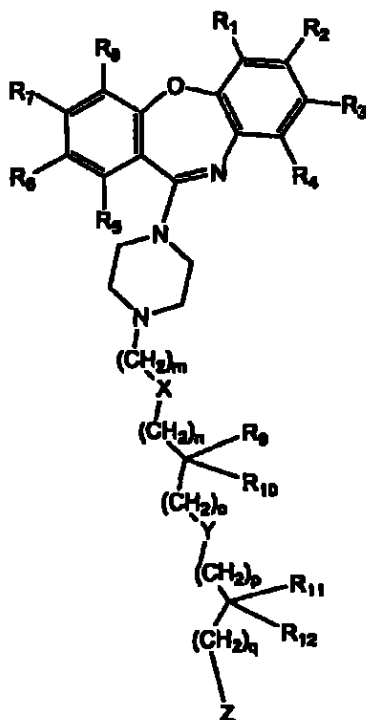
19. El método según la reivindicación 18, en 10 donde el trastorno del sueño se selecciona de anomalía del ritmo circadiano, insomnio, parasomnia, síndrome de apnea, narcolepsia e hipersomnia.

20. El método según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula I o una sal 15 farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una composición farmacéutica que contengan un excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. El método según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la Fórmula I o una sal 20 farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con una o más terapias adicionales.

22. El método según la reivindicación 1, en donde el individuo es el ser humano.

23. Un compuesto de la Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

m, n, o, p y q son, de manera independiente, un número entero de 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

5 X y Y están, de manera independiente, ausentes o son O, S, C(O), SO o SO₂;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son, de manera independiente, H, F, Cl, Br, OH, CF₃, CH₃, alquilo de cadena lineal C₂-C₆, alquilo ramificado C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₇,
 10 heterociclilo C₃-C₇, OCH₃, OCF₃, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, hidroxialquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

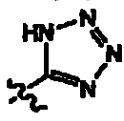
cualquier hidrógeno en los grupos CH₂ en el ligador es opcionalmente sustituido con H, F, Cl, OH, Br, CF₃, CH₃, alquilo de cadena lineal C₂-C₆, alquilo ramificado

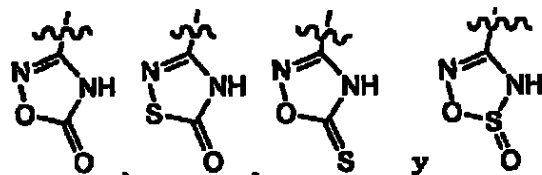
477
478

C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo C_3-C_7 , OCH_3 , OCF_3 , CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, hidroxialquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son, de manera independiente, H, alquilo de cadena lineal C_1-C_6 , alquilo ramificado C_2-C_6 o R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual se unen se ausentan o se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos, o R_{11} y R_{12} junto con el carbono al cual están unidos se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos, o sustituyentes en dos distintos átomos de carbono se conectan para formar un anillo del tamaño de 3, 4, 5, 6 ó 7;

Z se selecciona de CO_2H , CO_2R_{13} , $CONR_{14}R_{15}$, $CONHS(O)_2$ -alquilo, $CONHS(O)_2$ -cicloalquilo, $CONHS(O)_2$ -heteroalquilo, $CONHS(O)_2$ -arilo, $CONHS(O)_2$ -heteroarilo, $S(O)_2NHCO$ -alquilo, $S(O)_2NHCO$ -cicloalquilo, $S(O)_2NHCO$ -heteroalquilo, $S(O)_2NHCO$ -arilo, $S(O)_2NHCO$ -heteroarilo, $CONHS(O)_2NH$ -alquilo, $CONHS(O)_2NH$ -cicloalquilo, $CONHS(O)_2N$ -heteroalquilo, $CONHS(O)_2N$ -arilo, $CONHS(O)_2N$ -heteroarilo, SO_3H , SO_2H , $S(O)NHCO$ -alquilo, $S(O)NHCO$ -arilo, $S(O)NHCO$ -

heteroarilo, $P(O)(OH)_2$, $P(O)OH$,  (tetrazol), o



, donde R_{13} es alquilo C_1-C_6 ,

478
479

y donde R_{14} y R_{15} son, de manera independiente, hidrógeno o alquilo inferior, siempre y cuando Z sea COOH o COOR₁₃ y R_6 es H o halógeno, cuando R_1-R_5 cada uno no sea hidrógeno; además siempre y cuando m sea cero, X esté ausente.

5 24. El compuesto según la reivindicación 23, en donde R_6 es metilo, metoximetileno, metoxi o hidroxí.

25. El compuesto según la reivindicación 23, en donde por lo menos uno de R_1-R_5 es un sustituyente que no es hidrógeno y los restantes de R_1-R_5 son hidrógeno.

10 26. El compuesto según la reivindicación 23, en donde por lo menos dos de R_1-R_5 son sustituyentes que no son hidrógeno, y los restantes de R_1-R_5 son hidrógeno.

15 27. El compuesto según la reivindicación 25, en donde R_2 es metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

28. El compuesto según la reivindicación 25, en donde R_3 es metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

20 29. El compuesto según la reivindicación 25, en donde R_7 es metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

30. El compuesto según la reivindicación 27, en donde R_2 y R_6 son, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

25 31. El compuesto según la reivindicación 28, en

429
480

donde R_3 y R_6 son, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

32. El compuesto según la reivindicación 28, en donde R_3 y R_7 son, de manera independiente, metilo, metoxi, metoximetileno, fluoro, cloro, bromo o hidroxí.

33. El compuesto según la reivindicación 23, en donde R_9 y R_{10} junto con el carbono al cual están unidos están ausentes.

34. El compuesto según la reivindicación 23, en donde R_{11} y R_{12} son cada uno metilo.

35. El compuesto según la reivindicación 23, en donde R_{11} y R_{12} , junto con el carbono al cual están unidos, se conectan para formar un anillo espiro del tamaño de 3, 4, 5, 6 o 7 átomos.

36. El compuesto según la reivindicación 23, en donde Z se selecciona de COOH , tetrazol y $-\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2-$ alquilo.

37. Un compuesto seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87 y 88.

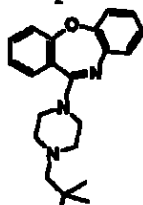
38. El compuesto según la reivindicación 37, en

100
481

donde el compuesto se selecciona de 1, 12, 13, 40, 61, 62, 63, 70, 71, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83 y 84.

39. Un compuesto que tiene la fórmula del

Compuesto 1:



5 , o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo.

40. El compuesto según la reivindicación 39, en donde el Compuesto 1 es un solvato.

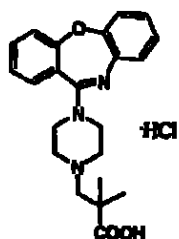
10 41. El compuesto según la reivindicación 39, en donde el Compuesto 1 es un hidrato.

42. El compuesto según la reivindicación 39, en donde el Compuesto 1 es una sal farmacéuticamente aceptable.

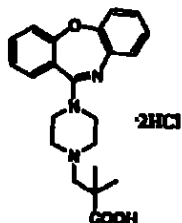
15 43. El compuesto según la reivindicación 42, en donde la sal es una sal de adición ácida.

44. El compuesto según la reivindicación 43, en donde la sal es una sal de clorhidrato.

45. El compuesto según la reivindicación 44, en donde el compuesto es:

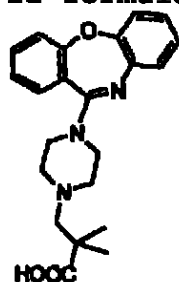
481
482

46. El compuesto según la reivindicación 44, en donde el compuesto es:



5 47. El compuesto según la reivindicación 39, en donde el compuesto es un profármaco.

48. Una composición que contiene un compuesto de la fórmula:



10 o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

49. La composición según la reivindicación 48, en donde el compuesto es un solvato.

15 50. La composición según la reivindicación 48, en donde el compuesto es un hidrato.

51. La composición según la reivindicación 48,

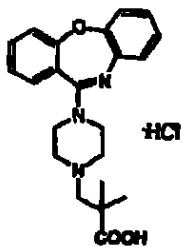
482
983

en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable.

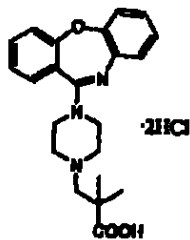
52. La composición según la reivindicación 51, en donde la sal es una sal de adición ácida.

5 53. La composición según la reivindicación 51, en donde la sal es una sal de clorhidrato.

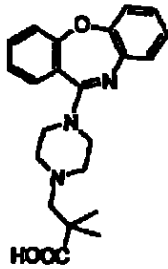
54. La composición según la reivindicación 53, en donde la composición es:



10 55. La composición farmacéutica según la reivindicación 53, en donde la composición es:



15 56. Un método para la modulación del sueño en un individuo; el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto:

483
401

o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo.

57. El método según la reivindicación 56, en donde la modulación del sueño se selecciona de, disminuir el tiempo para iniciar el sueño, incrementar la duración del lapso de sueño promedio y/o incrementar la duración del lapso máximo de sueño.

58. El método según la reivindicación 56, en donde la modulación del sueño trata un trastorno del sueño.

59. El método según la reivindicación 58, en donde el trastorno del sueño se selecciona de anormalidad del ritmo circadiano, insomnio, parasomnia, síndrome de apnea del sueño, narcolepsia e hipersomnia.

60. El método según la reivindicación 56, en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco, se administra como una composición farmacéutica que contiene por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

61. El método según la reivindicación 56, en donde el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o profármaco, se coadministra con una o

484
618

más terapias adicionales.

62. El método según la reivindicación 56, en donde el individuo es el ser humano.

085
48RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos y métodos novedosos para usarlos en la modulación del sueño.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
IVOR R. ELRIFI
MINTZ LEVIN COHN FERRIS GOLVSKY AND POPEO PC
ONE FINANCIAL CENTER
BOSTON, MA 02111

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)	
Applicant's or agent's file reference 20712-510-061	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US05/34015	International filing date (day/month/year) 21 September 2005 (21.09.2005)
Applicant HYPNION, INC.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46).

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time-limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US

Mail Stop PCT, Attn: EA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

Authorized officer

Signature of the authorized officer

Telephone No. 571-272-1600

Done By	Signature
☐ Data Entry	
☒ Docket Entry	
☐ Docket Cross Off	
☐ Previously Entered	
☐ No Docketing Req	
☐ ELITE	
☐ Annulment	

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
IVOR R. ELRIFI
MINTZ LEVIN COHN FERRIS GOLVSKY AND POPEO PC
ONE FINANCIAL CENTER
BOSTON, MA 02111

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference 20712-510-061	Date of mailing (day/month/year) 29 JUN 2006
International application No. PCT/US05/34015	International filing date (day/month/year) 21 September 2005 (21.09.2005)
Applicant HYPNION, INC.	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Office.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

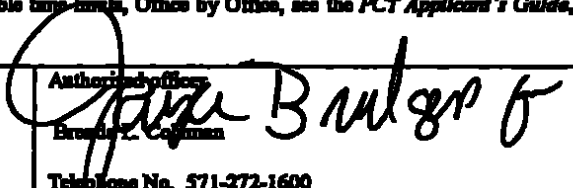
Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer  Brandon L. Coleman Telephone No. 571-272-1600
--	--

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

(See notes on accompanying sheet)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 20712-510-061	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US05/34015	International filing date (<i>day/month/year</i>) 21 September 2005 (21.09.2005)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 21 September 2004 (21.09.2004)
Applicant HYPNION, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of



the international application in the language in which it was filed.



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/34015

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61K 31/55(2006.01);A61P 25/00(2006.01);C07D 267/02(2006.01)

USPC: 514/211.13;540/551

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)

U.S. : 514/211.13; 540/551

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 practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/056182 A1 (BASF AKTHIENGESELLSCHAFT) 08 July 2004, see entire document.	1-62

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family 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 application or patent 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

12 June 2006 (12.06.2006)

Date of mailing of the international search report

29 JUN 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Brenda L. Coleman

Telephone No. 571-272-1600

440
441

PCT

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

(PCT Rule 43b1s.1)

Applicant's or agent's file reference
20712-510-061

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US05/34015

International filing date (day/month/year)
21 September 2005 (21.09.2005)

Priority date (day/month/year)
21 September 2004 (21.09.2004)

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

IPC: A61K 31/55 (2006.01); A61P 25/00 (2006.01); C07D 267/02 (2006.01)
USPC: 514/211.13; 540/551

Applicant
HYPRION, INC.

☒	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 Rule 43bis.1(a)(i) 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

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1b(8) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/Z20 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/TSA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Date of completion of this opinion
12 June 2006 (12.06.2006)

Authorized officer
David B. Smith
Detective Lt. Col. Smith
Telephone No. 571-372-1600

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US05/34015

997
442

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

- ☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- ☐ on paper
☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in electronic form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US03/34015

492
413

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)

Claims NONE YES
Claims 1-62 NO

Inventive step (IS)

Claims NONE YES
Claims 1-62 NO

Industrial applicability (IA)

Claims 1-62 YES
Claims NONE NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-62 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by WO 2004/056182 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT). BASF AKTIENGESELLSCHAFT teaches the compounds, compositions and method of use of the compounds of formula I where R₃ is Me; and Z is C(=O)OBu-t, C(=O)NHPr-t, C(=O)Oct, etc. as shown on page 74, I-B.135, 136, etc.

Claims 1-62 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over WO 2004/056182 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT). For reasons stated above.

Claims 1-62 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus the compounds, compositions and method of use of the compounds of formula I have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

243
444

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPBA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

99A
4/17

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IP/EA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When ? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How ? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

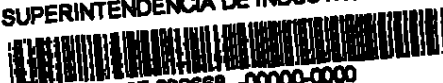
What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.



No. 07-039668-00000-0000

Fecha: 2007-04-20 16:44:55 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eje: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 495

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

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 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 y 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 se 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fd B

Firma Responsable

Fecha 20.06.07

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

498

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN

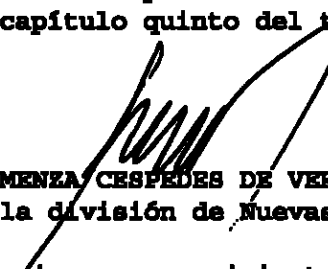
REFERENCIA	Radicación No.	7 39668
	Solicitud internacional	PCT/US2005/034015..
	Fecha inicio fase nacional	21/04/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6575

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 JUN 2007
adpall