



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organiza



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-31508

EXPEDIENTE No.

TÍTULO

CICLOPROPIl AMINAS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H 3.

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/535, 31/4 96; A61P 25/28.

SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

PODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

BOGOTÁ, D. C.,

Handwritten mark or signature.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031508- -00000-0000

Fecha: 2008-03-31 15:53:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11- PATENTEI/II Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA**
N.V.

Dirección: Turnhoutseweg 30 B-2340
Beerse, Bélgica

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica

Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: Jlescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 39.779.452T.P 68228

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No: **PCT/US2006/035877**

Fecha: **14 de septiembre de 2006**

Publicación Internacional No: **WO 2007/035425 A2**

Fecha: **29 de marzo de 2007**

6 TÍTULO (54) **CICLOPROPIL AMINAS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H3**

7 Clasificación Internacional (51)

No clasificada

A61K 31/535, 31/496;
A61P 25/28.

8 Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen
Estados Unidos de
América

(32) Fecha

16 de septiembre de 2005

(31) Número de Solicitud

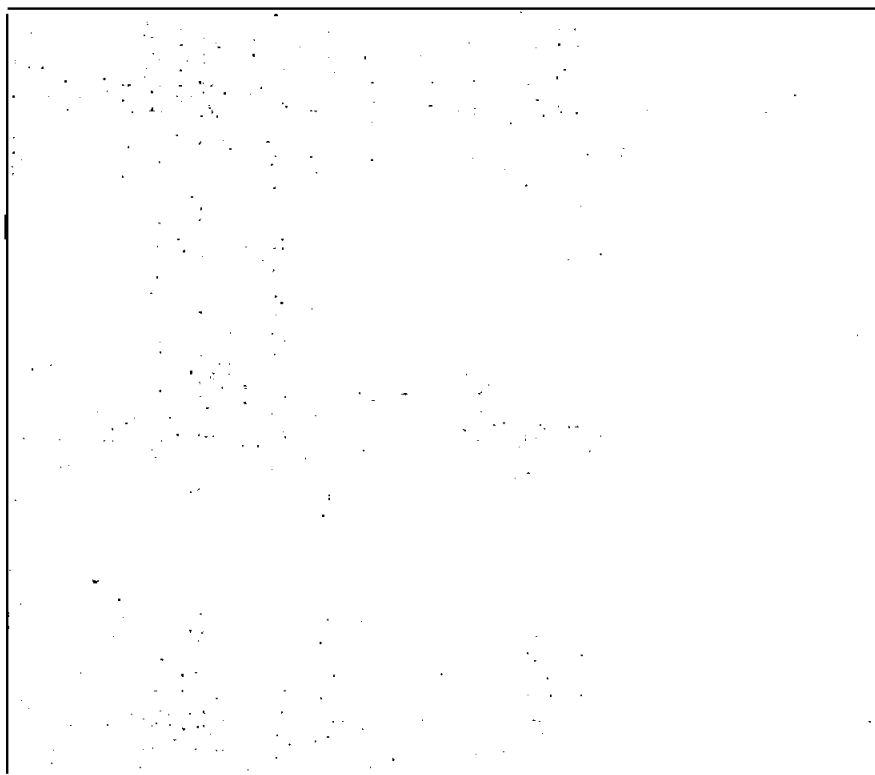
60/717.659

9 Comprobante de pago No. **08-22.387**

Fecha **13 de marzo de 2008**

- ☒ 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 * *Protocolo No. 17. 154.*
- ☐ 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 de 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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 22,367

FECHA : MARZO 13 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031508-00000-0000

Fecha: 2008-03-31 15:53:52

Tra. 11 PATENTE/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI

Evol. 378 FASE NACIONAL I

Folios: 70

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MOET	CD. COLONCONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2661311	13/03/2008	24,030,000.00

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

INT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **ALLISON, Brett, D.**
(2741 Caminito Cedros, Del Mar, California 92014, Estados Unidos de América);
- 2.) **CARRUTHERS, Nicholas, I.**
(14370 Silver Heights Road, Poway, California 92064, Estados Unidos de América);
- 3.) **GRICE, Cheryl, A.**
(3449 Camino Corte, Carlsbad, California 92009, Estados Unidos de América);
- 4.) **LETAVIC, Michael, A.**
(4379 Mistral Place, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América).

**CICLOPROPIL AMINAS COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE
HISTAMINA H₃**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a una serie de ciclopropil aminas, su síntesis, y métodos para usarlas para tratar trastornos y condiciones en donde el receptor de histamina H₃ está involucrado. Como una consecuencia de estas actividades, los compuestos de la presente invención
10 tendrán utilidad terapéutica para el tratamiento de una variedad de trastornos relacionados al CNS incluyendo, pero sin limitarse a, narcolepsia, trastornos del sueño, obesidad, trastornos neurodegenerativos, trastornos cognoscitivos, y trastornos de hiperactividad.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Histamina {2-(imidazol-4-il)etilamina} es una molécula biológicamente activa. La histamina ejerce un efecto fisiológico vía múltiples receptores acoplados a proteína G distintos. El receptor de histamina H₃
20 primero se describe como un auto-receptor presináptico en el sistema nervioso central (CNS) (Arrang, J. M. et al., Nature 1983, 302, 832-837) que controla la síntesis y liberación de histamina. Ha surgido evidencia que muestra que los receptores de H₃ también se localizan presinápticamente

como hetero-receptores en neuronas serotoninérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas, colinérgicas, y GABAérgicas (conteniendo ácido gamma-aminobutírico). Estos receptores de H_3 también se han identificado recientemente en tejidos periféricos tales como músculo liso vascular.

- 5 Consecuentemente, existen muchas aplicaciones terapéuticas potenciales para agonistas, antagonistas y agonistas inversos de histamina H_3 . (Ver: "The Histamine H_3 Receptor-A Target for New Drugs", Leurs, R. y Timmerman, H., (Eds), Elsevier, 1998; Morisset, S. et al., Nature 2000, 408, 860-864).

- Varias indicaciones para antagonistas y agonistas inversos de
- 10 histamina H_3 se han propuesto similarmente con base en farmacología animal y otros experimentos con antagonistas de histamina H_3 conocidos (por ejemplo, tioperamida). Estos incluyen demencia, enfermedad de Alzheimer (Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 1977), epilepsia (Yokohama, H. et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 234, 129-133), narcolepsia, con o sin
- 15 cataplejía asociada, cataplejía, trastornos de homeostasis sueño/vigilia, somnolencia idiopática, soñolencia excesiva en el día (EDS), trastornos del ritmo circadiano, trastornos de sueño/fatiga, fatiga, pereza asociada con apnea del sueño, deterioro del sueño debido a desplazamientos hormonales perimenopáusicos, retraso del jet, fatiga relacionada al Parkinson, fatiga
- 20 relacionada a esclerosis múltiple (MS), fatiga relacionada con depresión, fatiga inducida por quimioterapia, trastornos alimenticios (Machidori, H. et al., Brain Res. 1992, 590, 180-186), mareo por movimiento, vértigo, trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), aprendizaje y memoria (Barnes,

J. C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813), y esquizofrenia (Schlicker, E. y Marr, I., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1996, 353, 290-294). (También ver: Stark, H. et al., Drugs Future 1996, 21 (5), 507-520; y Leurs, R. et al., Prog. Drug Res. 1995, 45, 107-165 y referencias citadas en estos). Los

5 antagonistas de histamina H_3 , de manera individual o en combinación con un antagonista de histamina H_1 , se reportan por ser útiles para el tratamiento de respuestas alérgicas de las vías respiratorias superiores (Patente de E.U.A. Nos. 5,217,986; 5,352,707 y 5,869,479). Una revisión más reciente de este

tema se presenta por Tozer y Kalindjian (Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10,

10 1045). Para revisiones adicionales, ver: Celanire, S. Drug Discovery Today 2005, 10(23/24), 1613-1627; Hancock, A.A. Biochem. Pharmacol. 2006, 71, 1103-1113.

Los compuestos de la presente invención despliegan potencia en el receptor de H_3 humano según como se determina por medio de la unión del

15 receptor al receptor de histamina H_3 humano (Ver Lovenberg, T.W. et al., Mol. Pharmacol. 1999, 55, 1101-1107). Es particularmente importante la clasificación usando el receptor humano para la identificación de nuevas terapias para el tratamiento de enfermedad humana. Ensayos de unión convencionales, por ejemplo, se determinan usando sinaptosomas de rata

20 (Garbarg, M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992, 263(1), 304-310), membranas corticales de rata (West, R.E. et al., Mol. Pharmacol. 1990, 38, 610-613), y cerebro de conejillo de Indias (Korte, A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990, 168(3), 979-986). Estudios limitados únicamente se han

realizado previamente usando tejido humano o el receptor humano, pero estos indican diferencias significativas en la farmacología de receptores de roedores y primates (West, R.E. et al. Eur. J. Pharmacol. 1999, 377, 233-239; Ireland, D. et al. Eur. J. Pharmacol. 2001, 433, 141-150).

5 Para lograr un efecto farmacológico deseado, un compuesto debe desplegar potencia contra el objetivo biológico, así como un perfil farmacocinético adecuado. Primero, el compuesto debe tener la capacidad de viajar a su sitio de acción, ya sea en el CNS, requiriendo impregnación adecuada de la barrera sangre-cerebro, o en la periferia. La absorción a
10 través de varias membranas biológicas es dependiente en las propiedades físicas del fármaco (grado de ionización en pH fisiológico, coeficiente de división, tamaño molecular, entre otros factores). Una vez que se produce el efecto farmacológico deseado, se debe eliminar un fármaco del organismo a una proporción adecuada. Cuando un proceso de eliminación es demasiado
15 lento, una acumulación del fármaco puede ocurrir, causando potencialmente efectos laterales indeseados.

 Varias enfermedades mediadas por H_2 pueden requerir compuestos con distintos y diferentes perfiles farmacocinéticos. En particular, la administración de un compuesto con una vida media corta proporciona un
20 mayor control durante la exposición y duración de la acción del fármaco, que puede ser conveniente en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición particular. Un compuesto con dicho perfil optimizado permite el uso de formulaciones adaptadas según especificaciones, regímenes de

dosificación, y/o estrategias de suministro para obtener estos resultados. Por ejemplo, un compuesto con un perfil farmacocinético atenuado puede producir un efecto farmacodinámico más corto, que puede ser preferible en el tratamiento de ciertos estados de la enfermedad. Por el contrario, un
5 compuesto con una vida media larga se puede preferir para condiciones en donde la ocupación constante del objetivo por el fármaco, sin cambios o solo con cambios menores en la concentración del fármaco, son deseables.

Varias benzamidas de piperazinilo se describen en la Publicación de Solicitud de Patente de E.U.A. No. US-2004-0110746-A1 (junio 10 de
10 2004), que se incorpora por la presente para referencia.

Las características y ventajas de la invención son aparentes para una persona con experiencia en la técnica. Con base en esta descripción, incluyendo el resumen, descripción detallada, antecedentes, ejemplos y reivindicaciones, una persona con experiencia en la técnica tendrá la
15 capacidad de realizar modificaciones y adaptaciones a varias condiciones y usos. Las publicaciones descritas aquí se incorporan para referencia en su totalidad.

En la presente se describe una serie de compuestos N-ciclopropil amina con la capacidad de modular la actividad del receptor
20 histamina, específicamente el receptor de H₃.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La invención describe un compuesto seleccionado del grupo que consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (4-
5 ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-metil)-fenil]-metanona, y enantiómeros, hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 En modalidades particulares, el compuesto es diclorhidrato de sal citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona o sal de citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona. En modalidades adicionales, el compuesto es sal de citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, sal de
15 citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona o sal de citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-metanona.

La presente invención provee métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades y condiciones mediadas por actividad del
20 receptor de histamina H₃. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos de uso de dichas composiciones en el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por actividad del receptor de histamina H₃. La presente invención también

contempla un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en donde la histamina está involucrada con una terapia de combinación de compuestos de la presente invención administrados con cualquiera de los siguientes: antagonistas de histamina H_1 , antagonistas de histamina H_2 , bloqueadores de la re-captación de neurotransmisor, inhibidores de la re-captación de serotonina selectiva (SSRI), inhibidores de re-captación de norepinefrina-serotonina, inhibidores de re-captación noradrenérgica, inhibidores de la re-captación no selectivos de serotonina-, dopamina- o norepinefrina, modafinilo, y topiramato.

El pK_a de un compuesto dado afecta el grado de ionización en pH fisiológico. Ya que las formas no ionizadas son más lipofílicas, pueden penetrar membranas, incluyendo la barrera sangre-cerebro, más fácilmente. Aunque los valores pK_a calculados para un compuesto ciclopropil amina de la presente invención (ejemplo 1) son similares a los obtenidos para un análogo isopropilo (ejemplo comparativo 1), los pK_a medidos difieren grandemente. Aunque se ha sugerido que una ciclopropil amina es aproximadamente diez veces menos básica que las aminas alifáticas (Zaragoza, et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 2833-2838), no se ha reportado evidencia experimental directa (Love, et al. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90(10), 2455-2462). Por lo tanto, el reemplazo de un grupo ciclopropilo por un alifático puede producir una fracción más alta de amina no protonada en pH fisiológico y, de este modo, servir para mejorar la permeabilidad de membranas (Zaragoza, et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 306-311). Estos datos indican que ciclopropil aminas pueden

tender hacia una permeabilidad y volumen de distribución (V_d) mayores que las aminas alifáticas de estructura similar.

La presente invención provee evidencia experimental que demuestra una disminución significativa en la basicidad para el ejemplo 1, una
5 ciclopropil amina, en relación a sus análogos isopropil y ciclobutil amina. Sin embargo, ciclopropil aminas de la presente invención en efecto muestran un perfil farmacocinético que contrasta con los resultados predichos en la literatura. Por ejemplo, el ejemplo 1B despliega una vida media más corta ($T_{1/2}$) y un volumen más bajo de distribución (V_d) que los ejemplos
10 comparativos 1B y 2B. Similarmente, el ejemplo 2B despliega una $T_{1/2}$ más corta y V_d más bajo que los ejemplos comparativos 3B y 4B; el ejemplo 3B despliega una $T_{1/2}$ más corta y V_d más bajo que el ejemplo comparativo 5B y el ejemplo 4B despliega una $T_{1/2}$ más corta y V_d más bajo que el ejemplo comparativo 6B.

15 Características y ventajas adicionales de la invención serán aparentes de la descripción detallada y ejemplos posteriores, y las reivindicaciones anexas.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20

La invención se puede apreciar más completamente para referencia a la siguiente descripción, incluyendo el siguiente glosario de términos y ejemplos concluyentes. En busca de brevedad, las descripciones

de las publicaciones citadas en esta especificación se incorporan aquí para referencia.

Como se usa aquí, los términos "incluyendo", "conteniendo" y "comprendiendo" se usan en la presente en su sentido abierto y no limitante.

5 Las formas isoméricas de los compuestos de la presente invención, y de sus sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen dentro de la presente invención, y referencia aquí a una de dichas formas isoméricas se refiere a por lo menos una de dichas formas isoméricas. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que los compuestos de acuerdo a esta
10 invención pueden existir, por ejemplo en una forma isomérica sencilla mientras que los otros compuestos puedan existir en la forma de una mezcla isomérica. Por ejemplo, la presente invención incluye isómeros ópticos de los compuestos descritos en la presente, incluyendo enantiómeros y sus mezclas. Además, ciertos compuestos referidos en la presente pueden existir en formas
15 solvatadas o hidratadas así como formas no solvatadas. Se entiende que esta invención incluye todas las formas solvatadas y no solvatadas de los compuestos de esta invención.

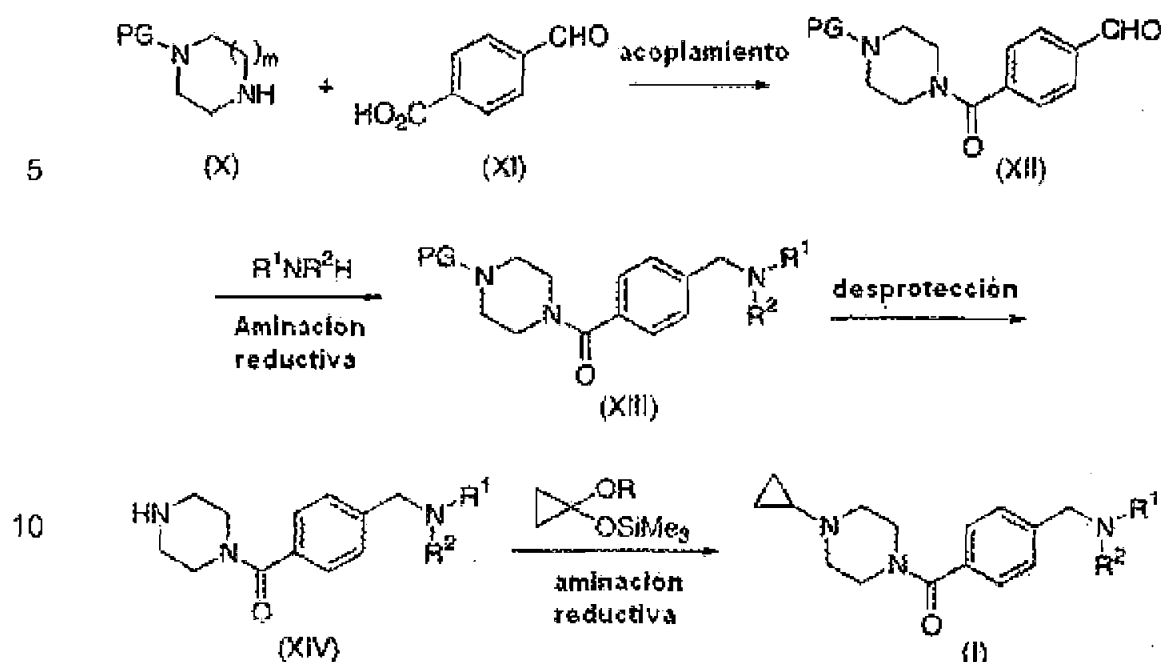
Los compuestos de acuerdo a la presente invención que se han modificado para ser detectables por alguna técnica analítica también se
20 encuentran dentro del alcance de esta invención. Los compuestos de la presente invención se pueden marcar con elementos radioactivos tales como ^{125}I , ^{18}F , ^{11}C , ^{64}Cu , ^3H , ^{14}C , y lo similar para usarse en la formación de imagen o para el tratamiento radiactivo de pacientes. Un ejemplo de dichos

compuestos es un compuesto marcado isotópicamente, tal como un compuesto marcado isotópicamente con ^{18}F que se puede usar como una sonda en técnicas de detección y/o formación de imagen, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) y tomografía computada de emisión de fotón sencillo (SPECT). Preferiblemente, los compuestos de la presente invención marcados con ^{18}F o ^{11}C se pueden usar como una sonda molecular para tomografía de emisión de positrones (PET) para estudiar trastornos mediados por histamina. Alternativamente, los compuestos de la presente invención marcados con ^{14}C se pueden usar en estudios metabólicos. Otro ejemplo de dichos compuestos es un compuesto marcado isotópicamente, tal como un compuesto marcado con deuterio y/o tritio, que se puede usar en estudios cinéticos de reacción. Los compuestos descritos aquí pueden reaccionar con reactivos radioactivos funcionalizados apropiados usando química convencional para proporcionar compuestos radiomarcados.

Los compuestos como se describen anteriormente se pueden realizar de acuerdo a procedimientos dentro del entendimiento de la técnica y/o que se describen en los esquemas y ejemplos que siguen. Para obtener los varios compuestos aquí, materiales de inicio se pueden emplear los cuales portan los sustituyentes deseados últimamente aunque el esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic

Synthesis", 3a ed., John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa subsiguiente conveniente usando métodos conocidos de la técnica. Alternativamente, puede ser necesario emplear, en lugar del sustituyente deseado últimamente, un grupo adecuado que se puede conducir a través del esquema de reacción y reemplazar como sea apropiado con el sustituyente deseado. Dichos compuestos, precursores, o profármacos también se encuentran dentro del alcance de la invención. Las reacciones se pueden realizar entre el punto de fusión y la temperatura de reflujo del solvente, y preferiblemente entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos como se describen anteriormente se pueden realizar de acuerdo a los esquemas A-C posteriores. Las personas con experiencia en la técnica reconocerán que ciertos compuestos son producidos más convenientemente por medio de un esquema en comparación con el otro. Además, secuencias sintéticas descritas en la solicitud de patente de E.U.A. No. 10/690,115 se incorporan por la presente para referencia y se pueden aplicar a la preparación de compuestos de la presente invención. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (I) donde R^1R^2N- es morfolinilo, 4-fluoropiperidinilo, tiomorfolinilo, o 2-hidroxi metil-morfolin-4-ilo son compuestos de la presente invención.

ESQUEMA A

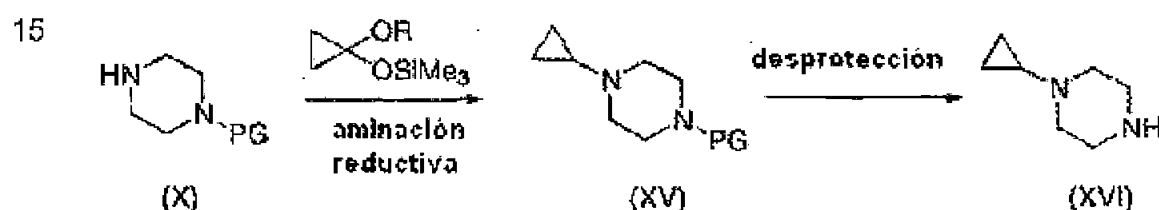
Con referencia al esquema A, aminas de fórmula (X), donde PG es ciclopropilo o un grupo protector adecuado tal como un bencilo o tero-

15 butilcarbamoilo (Boc), se pueden acoplar con ácidos benzoicos de fórmula (XI), ya sea a través de activación del ácido al cloruro ácido o fluoruro ácido seguido por la reacción con la amina, o directamente bajo condiciones de acoplamiento de péptido, tales como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) o clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC)/1-hidroxibenzotriazol

20 (HOBt). Preferiblemente, las reacciones se corren con EDC/HOBt en presencia de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), en un solvente tal como CH_2Cl_2 . Los benzaldehídos de fórmula (XII) entonces pueden reaccionar con aminas adecuadas $\text{R}^1\text{NR}^2\text{H}$ (donde $\text{R}^1\text{NR}^2\text{H}$ es morfolina, 4-fluoropiperidina,

tiomorfolina, o morfolin-2-il-metanol) bajo condiciones de aminación reductiva para proveer bencil aminas (XIII). Los agentes de reducción adecuados incluyen NaCNBH_3 o $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ en un solvente tal como metanol o dicloroetano. Condiciones preferidas incluyen $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ en metanol. El grupo protector "PG" entonces se puede remover bajo condiciones de desprotección estándar para proveer aminas de fórmula (XIV). Donde PG es Boc, desprotección se puede efectuar usando HCl en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético (TFA) en CH_2Cl_2 . Aminas (XV) se convierten a las ciclopropil aminas correspondientes de fórmula (I) a través de la reacción con [(1-metoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano o [(1-etoxiciclopropil)oxi]-trimetilsilano (R es metilo o etilo) bajo condiciones similares a aquellas descritas en J. Med Chem. 2004, 47(11), 2733-2738 y Tetrahedron Lett. 1995, 36(41), 7399-7402.

ESQUEMA B



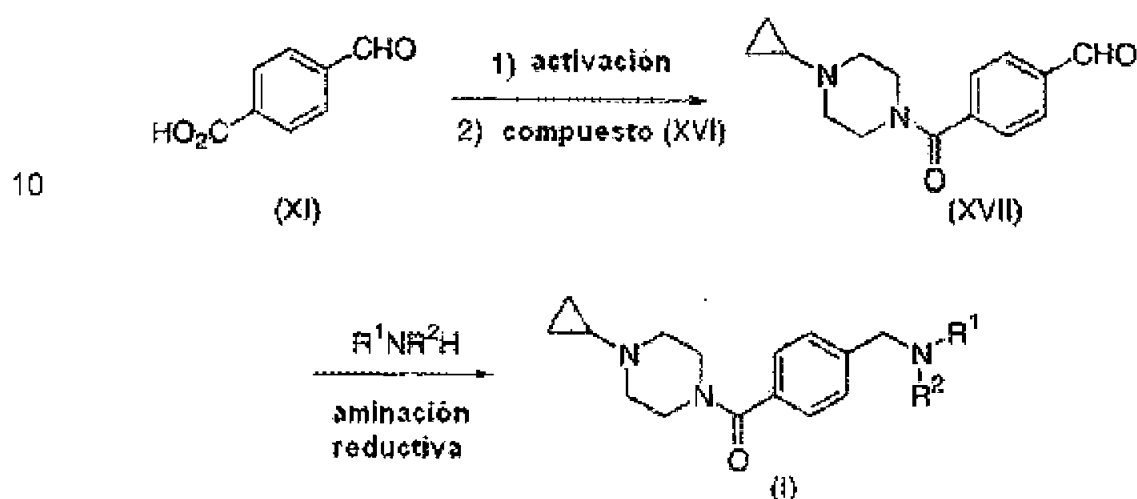
Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se muestra en los esquemas B y C. Para este fin, heterociclo protegido (X), donde PG es como se definió previamente, puede reaccionar con [(1-metoxiciclopropil)oxi]-trimetilsilano o [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano como se describe en J. Med. Chem. 2004,

20

47(11), 2733-2738 y Tetrahedron Lett. 1995, 36(41), 7399-7402.

Preferiblemente, PG es un grupo Boc. El grupo "PG" entonces se puede remover bajo condiciones de desprotección estándar para proveer ciclopropil aminos de fórmula (XVI). Donde PG es Boc, condiciones preferidas incluyen una mezcla de HCl en un solvente tales como 1,4-dioxano.

ESQUEMA C



15 Los ácidos de fórmula (XI) se pueden acoplar (a través de la activación o directamente como se describe en el esquema A) con aminos (XVI) para formar amidas (XVII). La aminación reductiva con una amina adecuada como se describe en el esquema A da origen a compuestos de fórmula (I).

20 Los compuestos de la presente invención se pueden convertir a sus sales correspondientes usando métodos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Por ejemplo, las formas de base libre de compuestos de la presente invención se pueden tratar con TFA, HCl o ácido

cítrico en un solvente tal como metanol (MeOH) o etanol (EtOH) para proveer las formas de sal correspondientes.

Los compuestos preparados de acuerdo a los esquemas descritos anteriormente se pueden obtener como enantiómeros o diastereómeros sencillos, o como mezclas racémicas o mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Cuando dichas mezclas se obtienen, los isómeros se pueden separar usando métodos convencionales tales como cromatografía o cristalización. Cuando las mezclas racémicas (1:1) y no racémicas (no 1:1) de enantiómeros se obtienen, enantiómeros sencillos se pueden aislar usando métodos de separación convencionales conocidos por aquellos con experiencia en la técnica. Los métodos de separación útiles particularmente pueden incluir cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sal diastereomérica, o derivación en aductos diastereoméricos seguido por separación.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que se convierten fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. De este modo, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administración" puede incluir el tratamiento de los diversos trastornos descritos con un compuesto de la presente invención o con un compuesto que se convierte a un compuesto de la presente invención *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados

de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Además de las sales, la invención provee los ésteres, amidas, y otras formas protegidas o derivadas de los compuestos descritos.

5 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención son aquellos que son farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sea
10 farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de acuerdo a la presente invención se refieren a aquellas formas de sal de los compuestos de la presente invención que podrían ser aparentes al químico
15 farmacéutico, es decir, aquellas que no son tóxicas y que pueden afectar de manera favorable las propiedades farmacocinéticas de dichos compuestos de la presente invención, tales como palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, más prácticos por naturaleza, los cuales también son importantes en la selección, son el costo de materias
20 primas, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad y fluidez del fármaco a granel resultante.

Ejemplos de ácidos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen lo siguiente: ácido acético, ácido

2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adipico, ácido algínico, ácido
 ascórbico, ácido L-aspartico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-
 acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-alcanfórico, ácido
 alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido
 5 caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido
 ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico,
 ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido
 fumarico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-
 glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido
 10 glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico,
 ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido laúrico, ácido
 maleico, ácido (-)-L-malico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido
 metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico,
 ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido
 15 orotico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido
 fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-
 amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido
 sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-
 toluenosulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

20 Los compuestos de la presente invención que contienen
 protones ácidos se pueden convertir en sus formas de sal de adición de amina
 o metal no tóxica terapéuticamente activas por medio del tratamiento con
 bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal base apropiadas

comprenden, por ejemplo, las sales de amonio; las sales de metal alcalinotérreo y alcalino (por ejemplo, sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, que se pueden preparar por tratamiento con, por ejemplo, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc, o

5 hidróxido de sodio); y sales de amina elaboradas con bases orgánicas (por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-

10 glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina). Ver, por ejemplo,

15 S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use; Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Eds.; Wiley-VCH y VHCA; Zurich, 2002 que se incorporan aquí para referencia.

Los compuestos de la presente invención son moduladores del

20 receptor de histamina H_3 , y como tal, los compuestos son útiles en el tratamiento de estados de enfermedad mediados por la actividad del receptor de histamina H_3 . De este modo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de tratamiento de un sujeto que padece o que se

diagnostica con una enfermedad mediada por la actividad del receptor de histamina H_3 , que comprende la administración a un sujeto en necesidad de dicha tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable. Particularmente, los

5 compuestos se pueden usar en métodos para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos incluyendo sueño/vigilia y trastornos de aumento de la activación/vigilancia (por ejemplo, insomnio y retraso del jet), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastornos del aprendizaje y de la memoria, disfunción cognoscitiva, migraña,

10 inflamación neurogénica, demencia, deterioro cognoscitivo medio (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia con o sin cataplejía asociada, cataplejía, trastornos de homeostasis sueño/vigilia, somnolencia idiopática, somnolencia excesiva durante el día (EDS), trastornos del ritmo circadiano, trastornos de sueño/fatiga, fatiga, pereza asociada con

15 apnea del sueño, deterioro del sueño debido a desplazamientos hormonales perimenopáusicos, fatiga relacionada con Parkinson, fatiga relacionada con MS, fatiga relacionada con depresión, fatiga inducida por quimioterapia, trastornos alimenticios, obesidad, mareo por movimiento, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maniacos

20 y depresión, así como otros trastornos en donde el receptor de histamina H_3 está involucrado, tal como respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica en un sujeto en necesidad de esto. Por ejemplo, la invención describe métodos para la

prevención, inhibición del progreso, o tratamiento de la respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica. La somnolencia excesiva durante el día (EDS) puede ocurrir con o sin apnea del sueño asociada, trabajo por turnos, fibromialgia, MS, y lo similar.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en métodos para el tratamiento o prevención de estados de enfermedad seleccionados del grupo que consta de: trastornos cognoscitivos, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos, y otros trastornos.

Los trastornos cognoscitivos incluyen, por ejemplo, demencia, enfermedad de Alzheimer (Panula, P. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1995, 21, 10 1977), disfunción cognoscitiva, deterioro cognoscitivo medio (pre-demencia), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastornos con déficit de atención, y trastornos de aprendizaje y memoria (Barnes, J. C. et al., Soc. Neurosci. Abstr. 1993, 19, 1813). Los trastornos de aprendizaje y memoria incluyen, por ejemplo, deterioro de aprendizaje, deterioro de la 15 memoria, deterioro cognoscitivo relacionado con la edad, y pérdida de la memoria. Los antagonistas de H_3 han mostrado que mejoran la memoria en una variedad de pruebas de la memoria, incluyendo el laberinto elevado en cruz en ratones (Miyazaki, S. et al. Life Sci. 1995, 57(23), 2137-2144), una 20 tarea de reconocimiento de lugar de doble elección (Orsetti, M. et al. Behav. Brain Res. 2001, 124(2), 235-242), la prueba de evitación pasiva en ratones (Miyazaki, S. et al. Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1995, 17(10), 653-658) y el laberinto radial en ratas (Chen, Z. Acta Pharmacol. Sin. 2000, 21(10), 905-

910). También, en la rata hipertensiva espontáneamente, un modelo animal para el entendimiento de los daños en los trastornos de déficit de atención, antagonistas de H_3 muestran que mejoran la memoria (Fox, G.B. et al. *Behav. Brain Res.* 2002, 131(1-2), 151-161).

5 Los trastornos del sueño incluyen, por ejemplo, insomnio, sueño perturbado, narcolepsia (con o sin cataplejía asociada), cataplejía, trastornos de homeostasis del sueño/vigilia, somnolencia idiopática, somnolencia excesiva durante el día (EDS), trastornos del ritmo circadiano, fatiga, letargo, trastorno del comportamiento-REM, y retraso del jet. Fatiga y/o deterioro del sueño se
10 puede deber o asociar con varias fuentes tales como, por ejemplo, apnea del sueño, desplazamientos hormonales perimenopáusicos, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple (MS), depresión, quimioterapia, o programas de trabajo por turnos.

Los trastornos psiquiátricos incluyen, por ejemplo, esquizofrenia
15 (Schlicker, E. and Marr, I., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996, 353, 290-294), trastornos bipolares, trastornos maniacos, depresión (Lamberti, C. et al. *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123(7), 1331-1336; Perez-García, C. et al. *Psychopharmacology* 1999, 142(2), 215-220) (también véase: Stara, H. et al., *Drugs Future* 1996, 21(5), 507-520; y Leurs, R. et al., *Prog. Drug Res.* 1995,
20 45, 107-165 y referencias citadas en estos), trastorno obsesivo-compulsivo, y trastorno de estrés post-traumático.

Otros trastornos incluyen, por ejemplo, mareo por movimiento, vértigo (incluyendo vértigo y vértigo postural benigno), tinnitus, epilepsia

(Yokohama, H. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 234, 129-133), migraña, inflamación neurogénica, trastornos alimenticios (Machidori, H. et al., *Brain Res.* 1992, 590, 180-186), obesidad, trastornos de abuso de sustancias, trastornos de movimiento (por ejemplo, síndrome de las piernas inquietas), y
5 trastornos relacionados con el ojo (por ejemplo, degeneración macular y retinitis pigmentosis).

Dichos métodos de tratamiento y prevención comprende la etapa de administrar a un mamífero que padece de eso de una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la presente invención.

10 La presente invención también contempla un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición mediada por histamina con una terapia de combinación para el tratamiento de rinitis alérgica, congestión nasal, y congestión alérgica, que comprende: a) administración de una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la
15 presente invención, y b) administración de una cantidad efectiva de uno o más antagonistas de histamina H₁ o H₂. Los antagonistas de histamina H₁ adecuados incluyen: loratidine (CLKARITINTM), desloratidine (CLARINEXTM), fexofenadina (ALLEGRATM) y cetirizina (ZYRTECTM).

La presente invención también contempla un método para el
20 tratamiento o prevención de una enfermedad o condición mediada por histamina con una terapia de combinación para el tratamiento de depresión, trastornos del humor o esquizofrenia, que comprende a) administración de una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la presente invención,

y b) administración de una cantidad efectiva de uno o más bloqueadores de re-captación de neurotransmisor. Los bloqueadores de re-captación de neurotransmisor incluyen: inhibidores de re-captación de serotonina selectiva (SSRIs), inhibidores de re-captación de serotonina-norepinefrina, inhibidores de re-captación noradrenergica, o inhibidores de re-captación de serotonina-, dopamina- o norepinefrina selectivos. Ejemplos particulares de bloqueadores de recaptación de neurotransmisor incluyen fluoxetina (PROZAC™), sertralina (ZOLOFT™), paroxetina (PAXIL™), y amitriptilina.

La presente invención también contempla un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición mediada por histamina con una terapia de combinación para el tratamiento de narcolepsia, somnolencia durante el día excesiva (EDS), enfermedad de Alzheimer, depresión, trastornos de déficit de atención, fatiga relacionada con MS, debilidad post-anestesia, daño cognitivo, esquizofrenia, espasticidad asociada con parálisis cerebral, declinación de memoria relacionada con la edad, somnolencia idiopática, o retraso del jet, que comprende: a) administración de una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la presente invención, y b) administración de una cantidad efectiva de modafinilo.

En otra modalidad, la presente invención contempla un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o condición mediada por histamina con una terapia de combinación que comprende: a) administración de una cantidad efectiva de por lo menos un compuesto de la presente invención, y b) administración de una cantidad efectiva de topiramato

(Topamax). En particular, dichos métodos son útiles para el tratamiento de obesidad. Preferiblemente, el método de combinación emplea dosis de topiramato en el intervalo de aproximadamente 20 a 300 mg por dosis.

Compuestos de la presente invención se pueden administrar en
5 composiciones farmacéuticas para tratar pacientes (humanos y otros mamíferos) con trastornos mediados por el receptor de H_3 . Así, las composiciones farmacéuticas adicionales de la invención que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Una composición de la invención puede incluir
10 además por lo menos otro agente terapéutico tal como antagonistas de H_1 , SSRI, topiramato, o modafinilo (por ejemplo, una formulación de combinación o combinación de agentes activos formulados diferencialmente para el uso en un método de terapia de combinación).

La presente invención también incluye métodos para usar o
15 preparar o formular dichas composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando excipientes farmacéuticos convencionales y técnicas de formación de compuestos conocidas para aquellos de experiencia en la técnica de preparación de formas de dosificación. Es anticipado que los compuestos de la invención se pueden
20 administrar mediante vías oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o mediante inhalación. Las preparaciones también se pueden designar para proporcionar liberación lenta del ingrediente activo. La preparación puede ser en la forma de tabletas, cápsulas, sobres, frascos, polvos, gránulos, pastillas, polvos para

reconstitución, preparaciones líquidas, o supositorios. Preferiblemente, los compuestos se pueden administrar mediante infusión intravenosa o administración tópica, pero preferiblemente mediante administración oral.

Para administración oral, los compuestos de la invención se
5 pueden proveer en la forma de tabletas o cápsulas, o como una solución emulsión, o suspensión. Las tabletas para uso oral pueden incluir el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, agentes de desintegración, agentes de unión, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes
10 colorantes y preservativos. Rellenos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y lo similar; excipientes orales líquidos usuales incluyen etanol, glicerol, agua y lo similar. Almidón, polivinil-pirrolidona, glicolato de sodio almidón, celulosa microcristalina, y
15 ácido alginico son agentes de desintegración adecuados. Agentes de unión pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si esta presente, generalmente será estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas se pueden recubrir con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retardar la absorción
20 en el tracto gastrointestinal, o se puede recubrir con un recubrimiento entérico. Las cápsulas para uso oral incluyen cápsulas de gelatina dura en las cuales el ingrediente activo se mezcla con un sólido, semi-sólido o diluyente líquido, y cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo se mezcla con

agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono o di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400, o propilenglicol.

Líquidos para administración oral pueden ser suspensiones, soluciones, emulsiones o sueros o se pueden presentar como un producto seco para la reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes del uso. Las composiciones de dicho líquido pueden contener excipientes aceptables farmacéuticamente tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metil celulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y lo similar); vehículos no acuosos, que incluyen aceites (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; preservativos (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina, y si es necesario, agentes saborizantes o colorantes.

Los compuestos de esta invención también se pueden administrar mediante vías no orales. Las composiciones se pueden formular mediante administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, incluyendo vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea, los compuestos de la invención generalmente se proveen en soluciones o suspensiones acuosas estériles, reguladas de pH a un pH apropiado e isotonicidad o en aceite parenteralmente aceptable. Vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro de sodio isotónico. Dichas

formas serán presentadas en forma de dosis unitaria tales como ampollitas o dispositivos de inyección desechables, en formas de dosis múltiples tales como frascos de los cuales la dosis apropiada puede ser separada, o en una forma sólida o pre-concentrada que se puede usar para preparar una formulación inyectable. Otro modo de administración de los compuestos de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar el suministro transdérmico. Los compuestos de esta invención también se pueden administrar mediante inhalación, vía rutas nasales u orales usando una formulación de aspersion que consiste del compuesto de la invención y un portador adecuado.

Los métodos son conocidos en la técnica para la determinación de dosis efectivas para propósitos terapéuticos (tratamiento) y profilácticos (preventivos) para las composiciones farmacéuticas o las combinaciones de fármaco de la presente invención, si o no formuladas en la misma composición. El nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de un número de factores, incluyendo la severidad de la condición a ser tratada, la vía de administración, velocidad metabólica y el peso del paciente. Para propósitos terapéuticos, "dosis efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que produce respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido adecuado, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, medico u otro médico clínico, incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que esta siendo

tratado. Para propósitos profilácticos (es decir, la prevención o inhibición del comienzo o progresión de un trastorno), el término "dosis efectiva" o "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que inhibe en un sujeto el comienzo o

5 progresión de un trastorno como siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro medico clínico, el suministro del cual el trastorno se media, por lo menos en parte, mediante la modulación del receptor de histamina H₃. Métodos de terapia de combinación incluyen la co-

10 administración de una formulación única que contiene todos los agentes activos; esencialmente la administración contemporánea de más de una formulación; y la administración de dos o más agentes activos formulados separadamente.

Se anticipa que la dosis diaria (si se administra como una dosis única o como dosis divididas) estará en el intervalo de 0.01 a 1000 mg por día,

15 más usualmente de 1 a 500 mg por día, y más usualmente de 10 a 200 mg por día. Expresado como dosificación por unidad de peso del cuerpo, una dosis usual será esperada por ser entre 0.0001 mg/kg y 15 mg/kg, especialmente entre 0.01 mg/kg y 7 mg/kg, y más especialmente entre 0.15 mg/kg y 2.5 mg/kg.

20 Preferiblemente, las dosis orales varían de aproximadamente 0.05 a 200 mg/kg diariamente, tomadas en 1 a 4 dosis separadas. Algunos compuestos de la invención pueden ser dosificados oralmente en el intervalo de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50 mg/kg diariamente, otros

pueden ser dosificados de 0.05 a aproximadamente 20 mg/kg diariamente, mientras aún otros pueden ser dosificados de 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg diariamente. Las dosis de infusión pueden variar de aproximadamente 1 a 1000 μ g/kg/min de inhibidor, mezclado con un portador farmacéutico sobre un periodo que varía de varios minutos a varios días. Para compuestos de administración tópica de la presente invención se pueden mezclar con un portador farmacéutico en una concentración de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10% de fármaco para vehículo.

10

EJEMPLOS

A fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan la invención. Estos solo tienden a sugerir un método para practicar la invención. Aquellos de experiencia en la técnica pueden encontrar otros métodos de practicar la invención, que son obvios para estos. Sin embargo, aquellos métodos son para considerarlos dentro del alcance de la invención.

20

Ejemplos químicos y datos

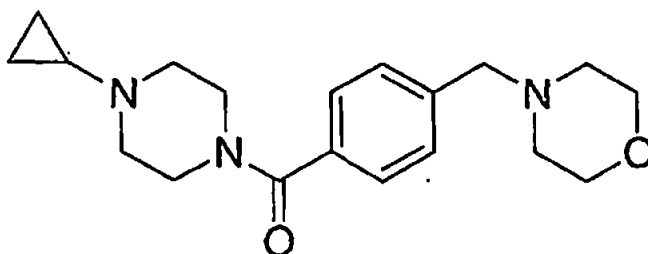
El espectro de masa se obtiene en una serie Agilent 1100 MSD usando ionización de electro-dispersión (ESI) en ambos modos positivo y negativo como se indica. El espectro de resonancia magnética nuclear (NMR) se obtiene en un espectrómetro modelo Bruker DPX400 (400 MHz), DPX500

(500 MHz) o DPX600 MHz). El formato de datos ^1H RMN debajo es: desplazamiento químico en campo inferior ppm de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

- 5 Cromatografía líquida de alta presión de fase inversa (HPLC) se realiza en una columna Hewlett Packard de HPLC, Zorbax Eclipse XDB-C8, 5 μm , 4.6 x 150 mm, con un gradiente de 1 a 99% de acetonitrilo/agua/0.05% de TFA sobre 8 minutos.

Nombres químicos se generan usando ChemDraw Ultra 6.0.2

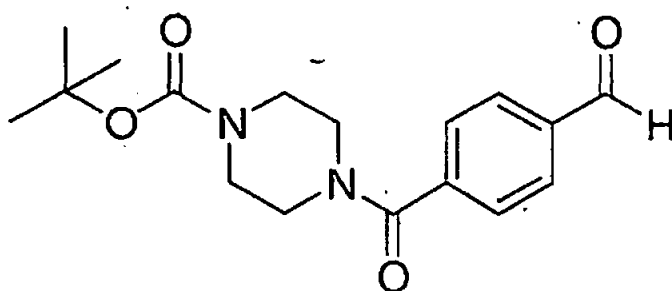
- 10 (CambridgeSoft Corp. Cambridge, MA).



15

EJEMPLO 1**(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

5



Etapas A. Éster terc-butílico del ácido 4-(4-formil-benzoyl)-piperazina-1-carboxílico

10

Una suspensión de 4-carboxibenzaldehído (3.10 g) en CH_2Cl_2 se trata consecutivamente con éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (3.6 g), EDC (3.86 g), HOBT (2.68 g), y DMAP (~0.20 g). Después de 18 h, la mezcla se extrae con NaOH 1N y después con HCl 1N. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para proporcionar el compuesto del

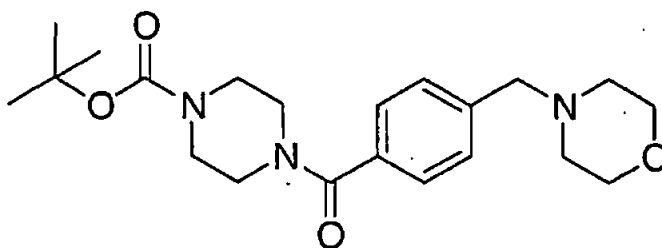
15

título (5.11 g, 78%).

EM (ESI): masa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$, 318.16; m/z encontrado, 219.3 $[(\text{M}-100) + \text{H}]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 10.04 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.2$, 2H), 7.54 (d, $J=8.1$, 2H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.58-3.30 (m, 6H), 1.46 (s, 9H).

20



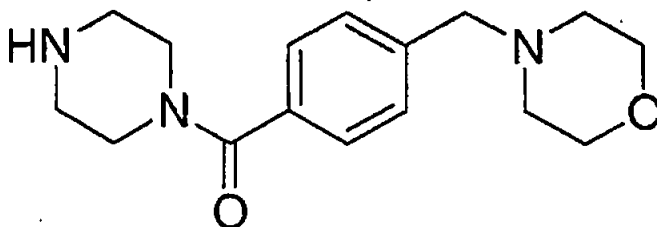
Etapas B. Ester terc-butílico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico

Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-formil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico (2.06 g) en metanol (100 ml) se trata con morfolina (4 ml) y NaB(OAc)₃H (6.98 g, en porciones alrededor 1 hora). Después de 3 horas, la mezcla se diluye con NaHCO₃ acuoso, saturado y se extrae con CH₂Cl₂. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO₂) para proporcionar el compuesto del título (1.22 g, 48%).

EM (ESI): masa calculada para C₂₁H₃₁N₃O₄ 389.23; m/z encontrado, 390.4 [M+H]⁺.

¹H RMN (CDCl₃): 7.39-7.33 (m, 4H), 3.75-3.66 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.51-3.33 (m, 6H), 2.45-2.41 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

15



Etapas C. (4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il-metanona

Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico (1.163 g) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trata con TFA (~4 ml). Después de 30 minutos, se añade TFA adicional (5 ml), y la mezcla se agita durante unas 2 horas adicionales. La mezcla se diluye con

NaHCO_3 acuoso, saturado y se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2) para proporcionar el compuesto del título (0.255 g, 30%).

EM (ESI) masa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, 289.18 m/z
5 encontrado, 290.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (CDCl_3): 7.41-7.35 (m, 4H), 3.95-3.70 (m, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.09-2.80 (m, 6H), 2.49-2.42 (m, 4H).

Etapas D

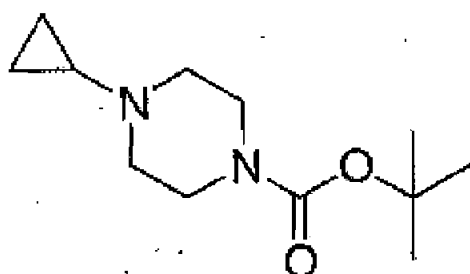
10 Una solución de (4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperazin-1-il-metanona (0.128 g) en metanol (7.5 ml) se trata con (1-etoxi-ciclopropoxi)-trimetil-silano (1.5 ml), ácido acético (0.2 ml), y NaBH_3CN (~ 400 mg). La mezcla se calienta a 60°C durante 18 horas, y después se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se diluye con NaOH 1N y se
15 extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2) para proporcionar el compuesto del título (0.0548 g, 38%).

EM (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 329.21; m/z
encontrado 330.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 ^1H RMN (CDCl_3): 7.36 (s, 4H), 3.79-3.68 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.60-2.50 (s, 2H), 2.45-2.40 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 1H), 0.49-0.44 (m, 2H), 0.44-0.39 (m, 2H).

Preparación alternativa del ejemplo 1

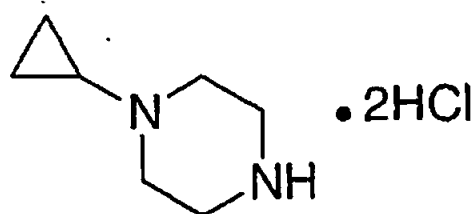
5

Etapas A. 4-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (75.0 g), tetrahidrofurano (THF) (500 ml), metanol (500 ml), [(1-
 10 etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (161 ml), NaBH_3CN (38.0 g), y ácido acético (37 ml) se calienta a 60°C durante 5 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se trata con agua (30 ml) y se agita durante 5 minutos. La mezcla después se trata con NaOH 1N (130 ml) y se agita adicionalmente durante 15 minutos. La mezcla se concentra, y la solución acuosa restante se extrae con
 15 CH_2Cl_2 (500 ml). La capa orgánica se lava con NaOH 1N (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se extraen con CH_2Cl_2 (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (400 ml), se secan (Na_2SO_4) y se concentran para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (92 g, 100%).

20 EM (ESI): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 226.17; m/z encontrado, 227.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 3.39 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.55 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 1.60 (ddd, $J = 10.3, 6.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.49-0.38 (m, 4H).

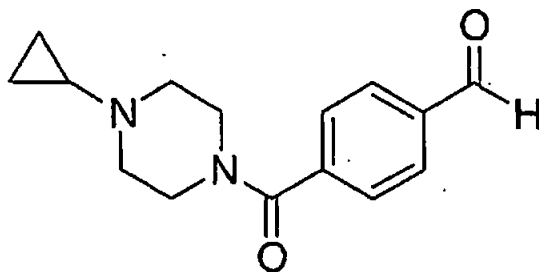


5 Etapa B. Diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina

Una solución de 4-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (92 g) en 1,4-dioxano (200 ml) se trata con HCl (4M en 1,4-dioxano, 500 ml) alrededor de 10 minutos mientras se mantiene la temperatura debajo de 40°C. Después de que la adición se completa, la mezcla se calienta a 45°C durante 9 h y después se enfría a temperatura ambiente. La suspensión espesa se diluye con hexanos (400 ml) y se enfría a 10°C. El sólido resultante se colecta mediante filtración, se lava con hexanos, y se seca para proporcionar del compuesto del título como un sólido blanco (78 g, 96%).

EM (ESI): masa calculada para $C_7H_{14}N_2$, 126.12, m/z encontrado, 127.0 $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, D_2O): 3.65 (br t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.47 (br t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.85 (br quinteto, $J = 5.8$ Hz, 1H), 0.94 (br s, 2H), 0.92 (br s, 2H).



20

Etapa C. 4-(4-ciclopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído

Una mezcla de ácido 4-formil-benzoico (54.4 g), tolueno (500

ml), N,N-dimetilformamida (DMF) (3.6 ml), y cloruro de tionilo (30.4 ml) se calienta a 60°C durante 2 horas y después se enfría a 5°C. En un matraz separado, una mezcla a 5°C de NaOH (50.7 g), agua (550 ml), y tolueno (150 ml) se trata con diclorhidrato de 1-ciclopropil-piperazina (70.0 g) en porciones

5 mientras la temperatura se mantiene debajo de 10°C. Después de que la adición se completa, la mezcla se enfría a 5°C y se trata con la solución de cloruro de acilo crudo preparada como anteriormente a una velocidad tal que la temperatura no excede 10°C. Después de que la adición se completa, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita toda la noche. La

10 mezcla bifásica se basifica a pH ~ 10 con NaOH 1N (300 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con tolueno (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (200 ml), se secan (Na₂SO₄), y se concentran para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo pálido (56.0 g, 62%).

15 HPLC: R_T = 5.19 min.

EM (ESI): masa calculada para C₁₅H₁₈N₂O₂, 258.14; m/z encontrado, 258.9 [M+H⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 10.1 (s, 1H), 7.94 (pseudo f, J= 8.2 Hz, 2H), 7.56 (pseudo d, J= 8.1 Hz, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.33 (br s, 2H), 2.71 (br s, 2H), 2.55 (br s, 2H), 1.66 (ddd, J= 10.2, 6.6, 3.7 Hz, 1H), 0.52-0.46 (m, 2H), 0.45-0.40 (br s, 2H).

20

Etapa D. (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

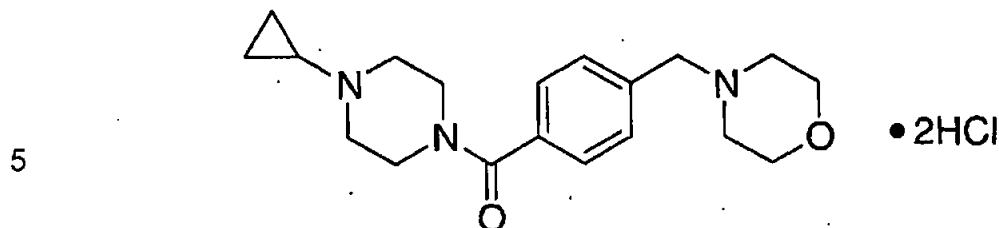
A una solución de 4-(4-ciclopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído (56.0 g) en 1,2-dicloroetano (550 ml) se añade morfina (37.8 ml) gota a gota alrededor de 5 minutos. La mezcla se enfría a 10°C y se trata con NaB(OAc)₃H (64.3 g) en porciones alrededor de 1 hora. Después de 2 horas adicionales, la mezcla se calienta a temperatura ambiente, y un baño de agua se usa para mantener la temperatura debajo de 20°C. Después de 18 horas, se añade agua (60 ml) mientras la temperatura se mantiene debajo de 20°C mediante la adición de cantidades pequeñas de hielo. Después de 20 minutos, la mezcla se basifica a pH ~ 10 con NaOH 1N (450 ml) y la mezcla se agita por 10 minutos. Las capas se separan, y la capa orgánica se lava con NaOH 1N (8150 ml). Las capas acuosas combinadas se extraen con CH₂Cl₂ (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (200 ml), se secan (Na₂SO₄) y se concentran para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo pálido (68.0 g, 95%).

HPLC: R_T 4.39 min.

EM (ESI): masa calculada para C₁₉H₂₇N₃O₂, 329.21; m/z encontrado 330.2 [M+H⁺].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.35 (br s, 4H), 3.73 (br s, 2H), 3.69 (t, J= 4.6 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.37 (br s, 2H), 2.67 (br s, 2H), 2.53 (br s, 2H), 2.43 (t, J= 4.2 Hz, 4H), 1.63 (ddd, J= 10.3, 6.7, 3.7 Hz, 1H), 0.49-0.43 (m, 2H), 0.42-0.39 (br s, 2H),

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): 170.6, 140.0, 135.1, 129.5, 127.5, 67.4, 63.4, 54.0, 38.7, 6.3.



EJEMPLO 1A

Diclorhidrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

Una solución de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (68.0 g) en etanol (400 ml) se calienta a 60°C y se trata con HCl concentrado (37.8 ml) gota a gota alrededor de 40 minutos. Un precipitado iniciado para formar después de ~20 ml de HCl se ha añadido. Después de que la adición se completa, la suspensión espesa se enfría lentamente a 20°C alrededor de 3 horas. El sólido se colecta mediante filtración, se lava con etanol, se seca a 50°C toda la noche en un horno a vacío para proveer el compuesto del título como un sólido blanco (56.2 g, 68%).

HPLC: $R_T = 4.30$ min.

EM (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 329.21; m/z encontrado 330.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

^1H RMN (400 MHz, D_2O): 7.64 (pseudo d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.58 (pseudo d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.44 (br s, 2H), 4.20-3.10 (m, 16H), 2.88 (ddd, $J = 11.2, 6.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.03-0.98 (m, 4H).

^{13}C RMN (101 MHz, D_2O): 172.1, 135.3, 132.2, 130.9, 128.0, 64.0, 60.5, 52.6, 52.4, 51.7, 44.8, 39.7, 39.5, 3.9.

EJEMPLO 1B

Sal citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

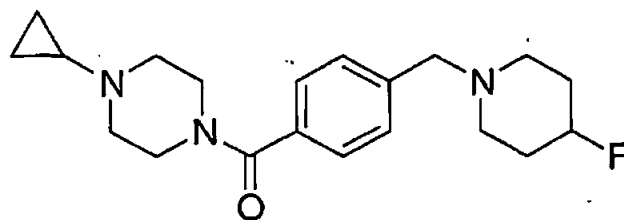
10

Una mezcla de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (0.476 g, 1.45 mmol) y ácido cítrico (0.281 g, 1.46 mmol) se diluye con metanol (~10 ml). La mezcla se calienta hasta ser homogénea y después se concentra. El aceite resultante se tritura con acetato de etilo y el

15 material sólido que se forma se seca bajo vacío para producir la sal citrato (0.760 g).

Los compuestos en los ejemplos 2-4 se preparan usando métodos análogos para aquellos descritos en los ejemplos anteriores, con los cambios de sustituyente apropiados.

20



EJEMPLO 2**(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona**

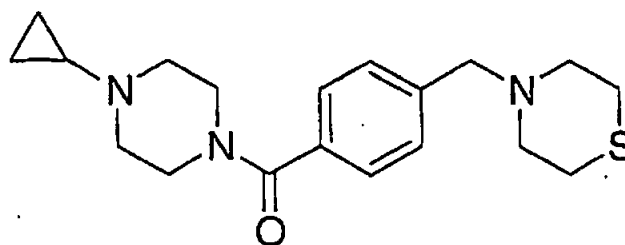
5 EM (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{28}FN_3O$, 345.22; m/z encontrado, 346.4 $[M+H^+]$.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.39-7.33 (m, 4H), 4.78-4.58 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.77-2.49 (m, 6H), 2.43-2.32 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.68-1.63 (m, 1H), 0.52-0.38 (m, 4H).

10

EJEMPLO 2B**Sal citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona**

15

**EJEMPLO 3****(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

20

EM (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{27}N_3OS$, 345.19; m/z encontrado, 346 $[M+H^+]$.

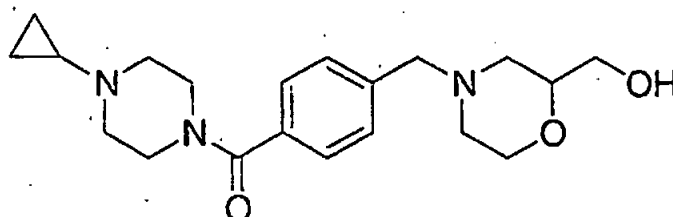
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.32 (m, 4H), 3.86-3.60 (bm, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.53-3.25 (bm, 2H), 2.75-2.61 (bm, 10H), 2.61-2.45 (bm, 2H), 1.66-1.60 (m, 1H), 0.51-0.44 (m, 2H), 0.44-0.38 (m, 6H).

5

EJEMPLO 3B

Sal citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)metanona

10

**EJEMPLO 4**

(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-metanona

15

EM (ESI): masa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$; 359.22; m/z encontrado, 360 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

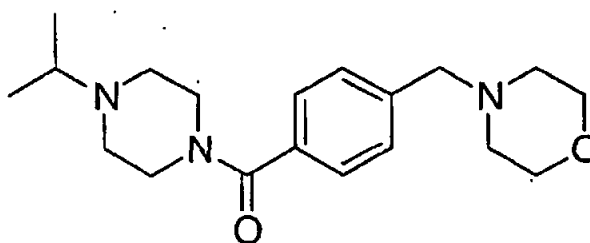
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.39-7.34 (m, 4H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.85-3.25 (m, 10H), 2.75-2.45 (bm, 6H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H), 0.52-0.45 (m, 2H), 0.45-0.40 (m, 2H).

20

EJEMPLO 4B

Sal citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-metanona

5

**EJEMPLO COMPARATIVO 1**

10

(4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

Preparación y datos analíticos para el compuesto del título se presentan en la solicitud de patente de E.U.A. No. 10/690,115 (Oct 21, 2003).

Las formas de sales correspondientes se preparan como se describe para los

15 ejemplos 1A y 1B.

EJEMPLO COMPARATIVO 1A

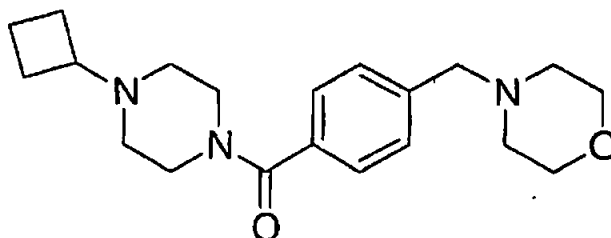
Diclorhidrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

20

EJEMPLO COMPARATIVO 1B

Sal citrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

5

**EJEMPLO COMPARATIVO 2**

10

(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

El compuesto del título se prepara de acuerdo con los métodos descritos en el ejemplo 1.

EM (ESI) masa calculada para $C_{20}H_{29}N_3O_2$, 343.23; m/z encontrado, 344.4 $[M+H]^+$.

15

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.39-7.32 (m, 4H), 3.87-3.65 (m, 6H), 3.66-3.36 (m, 4H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.50-2.18 (m, 8H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 2H).

Las formas de sales correspondientes se preparan como se describe para los ejemplos 1A y 1B.

20

EJEMPLO COMPARATIVO 2A

**Diclorhidrato de (4-ciclobutil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-
metanona**

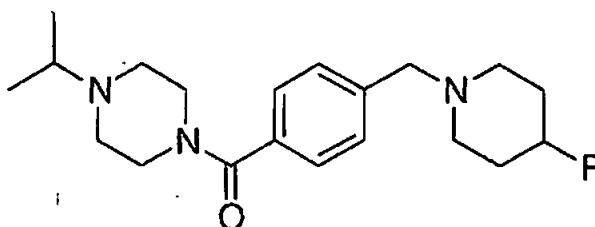
5

EJEMPLO COMPARATIVO 2B

**Sal citrato de (4-ciclobutil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-
metanona**

Los compuestos en los ejemplos comparativos 3-6 y sus formas
10 salinas correspondientes se preparan usando métodos análogos para
aquellos descritos en los ejemplos anteriores, con cambios de sustituyente
apropiados.

15

**EJEMPLO COMPARATIVO 3**

[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[4-isopropil-piperazin-1-il]-metanona

20

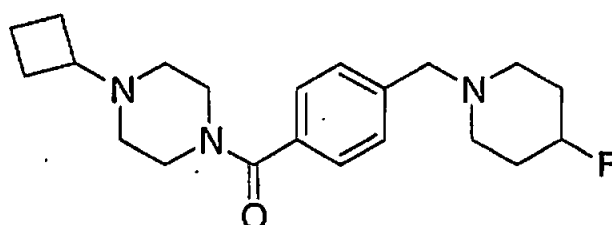
EM (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{30}FN_3O$, 347.24; m/z
encontrado, 348.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.36-7.33 (m, 4H), 4.75-4.59 (m, 1H),
3.84-3.71 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.49-3.38 (m, 2H), 2.71 (hepteto, $J = 6.6$ Hz,

1H), 2.64-2.31 (m, 8H), 1.94-1.82 (m, 4H), 1.04 (d, J= 6.3 Hz, 6H).

EJEMPLO COMPARATIVO 3B

Sal citrato de [4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-[4-isopropil-piperazin-1-il]-metanona



EJEMPLO COMPARATIVO 4

(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona

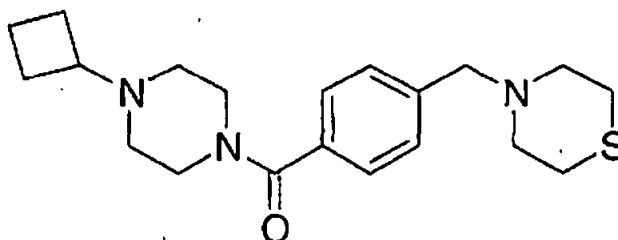
EM (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{30}FN_3O$, 359.24 m/z
 encontrado 360.4 $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.38-7.34 (m, 4H), 4.77-4.60 (m, 1H),
 3.88-3.72 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.51-3.37 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.63-
 2.54 (m, 2H), 2.46-2.20 (m, 6H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.97-1.64 (m, 8H).

EJEMPLO COMPARATIVO 4B

Sal citrato de (4-ciclobutil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona

5

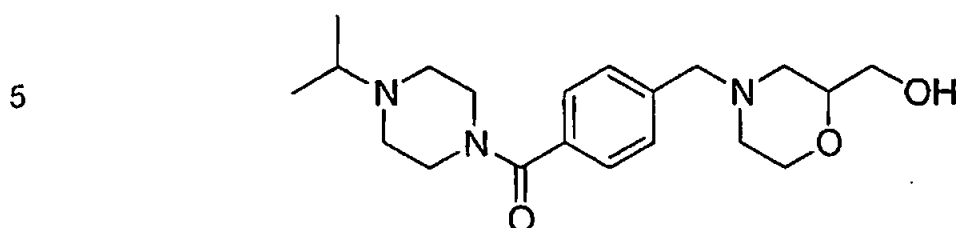
**EJEMPLO COMPARATIVO 5**

10

(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

EM (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{29}N_3OS$, 359.20; m/z encontrado 360 $[M+H]^+$.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.37-7.32 (m, 4H), 3.88-3.65 (bm, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.52-3.35 (bm, 2H), 2.80-2.63 (bm, 9H), 2.45-2.28 (bm, 4H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H).

EJEMPLO COMPARATIVO 5B**Sal citrato de (4-ciclobutil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-****metanona****EJEMPLO COMPARATIVO 6****[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-**

10

metanona

EM (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{31}N_3O_3$, 361.24; m/z encontrado, 362 $[M+H^+]$.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.38-7.34 (m, 4H), 3.93-3.87 (m, 1H),
 15 3.87-3.35 (m, 10H), 2.73 (hepteto, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.62-
 2.36 (bm, 4H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.05-1.92 (bm, 2H), 1.05 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

EJEMPLO COMPARATIVO 6B

Sal citrato de [4-(2-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona

5 Datos fisicoquímicos

Los valores pK_a medidos para el ejemplo 1, una ciclopropilamina, son significativamente menores que los predichos a través del cálculo (usando el paquete de Software Pallas de CompuDrug, Inc.) y también son significativamente menores que los observados para el ejemplo comparativo 1 (isopropil anilina). Valores de pK_a, log P, y log D medidos se determinan por pION, Inc. (Woburn, Mass).

CUADRO 1

Datos fisicoquímicos

15

Ejemplo	pKa (calc.)	pKa (medido)	Log P	Log D
Ej. 1	8.5, 6.2	6.5, 5.3	0.89	0.86
Ej. Compl.. 1	8.5, 6.2	7.6, 6.2	0.55	0.13
Ej. Compl..2	7.8, 6.2	7.4, 6.5	2.09	1.77

Datos y ejemplos biológicos

20

A. Transfección de células con el receptor de histamina humano

Las células se hacen crecer a aproximadamente la confluencia de 70% a 80% y se remueve de la placa con tripsina y se forman pellas en

una centrifuga clínica. La pella después se re-suspende en 400 μ l del medio completo y se transfiere a una probeta de electroporación con una abertura de 0.4 cm entre los electrodos (Bio-Rad # 165-2088). Un μ g de ADNc del receptor H₃ super-enrollado se añade a las células y se mezclan gentilmente.

- 5 El voltaje para la electroporación se establece en 0.25 kV y la capacitancia se establece en 960 μ F. Después de la electroporación las células se diluyen con 10 ml de medio completo y se colocan en placas en cuatro platos de 10 cm en las siguientes proporciones: 1:20, 1:10, 1:5 y 1:2. Las células se dejan recuperar por 24 horas antes de la adición de 600 μ g de G-418. Las colonias
- 10 que sobreviven la selección se hacen crecer y se prueban. Células SK-N-MC se usan debido a que proporcionan acoplamiento eficiente para la inhibición de adenilato ciclasa. Los clones que proporcionan la inhibición más robusta de adenilato ciclasa en respuesta a histamina se usan para estudio adicional.

15 B. Unión de [³H]-N-metilhistamina

- Las pellas celulares de células SK-N-MC que expresan al receptor H₃ de histamina se homogenizan en 50 mM de TrisHCl/0.5 mM de EDTA. Los sobrenadantes de una centrifugación de 800 g se colectan y se re-centrifugan a 30,000 g por 30 minutos. Las pellas se re-homogenizan en 50
- 20 mM de Tris/5 mM de EDTA/pH 7.4). Las membranas se incuban con 0.8 nM de [³H]-N-metilhistamina más/menos compuestos de prueba durante 60 minutos a 25°C y se recolectan mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio GF/C (pre-tratados con polietilenimina al 0.3%) seguido por cuatro

lavados con regulador de pH. Los filtros se añaden a 5 ml de cóctel de centelleo, y la señal después se cuenta en un contador de centelleo líquido. La unión no específica se define con histamina 10 µM. Los valores pKi se calculan basados en un K_D de 0.8 nM y una concentración de ligando ([L]) de 0.8 nM de acuerdo con la fórmula $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L]) / (K_D))$. Los datos para los compuestos probados en este ensayo se presentan en el cuadro 2 como un promedio de resultados obtenidos. Los datos de unión para el ejemplo comparativo 1 se presentan en la solicitud de patente de E.U.A. No. 10/690, 115 (Oct. 21, 2003).

10

CUADRO 2

Actividad de unión en el receptor H₃ humano

15

20

Ejemplo	Ki (nM)	pKi
Ejemplo 1	5.4	8.3
Ejemplo 1B	6.5	8.2
Ejemplo 2	2.0	8.7
Ejemplo 2B	2.0	8.7
Ejemplo 3	2.5	8.6
Ejemplo 4	6.0	8.2
Ejemplo 4B	23	7.6
Ejemplo comparativo 2	1.0	9.0
Ejemplo comparativo 2A	1.7	8.8
Ejemplo comparativo 2B	2.0	8.7
Ejemplo comparativo 3	2.0	8.7
Ejemplo comparativo 3B	1.0	9.0
Ejemplo comparativo 4	0.7	9.2
Ejemplo comparativo 5	1.0	9.0
Ejemplo comparativo 6	6.0	8.2
Ejemplo comparativo 6B	5.0	8.3

C. Acumulación de AMP cíclica

Las sub-líneas de células SK-N-MC creadas expresar un constructo reportero y el receptor H₃ humano. Los valores pA₂ se obtienen como se describe por Barbier, A.J. et al (Br. J. Pharmacol, 1994, 143(5), 649-661). Los datos para compuestos probados en este ensayo se presentan en el cuadro 3, como un promedio del resultado obtenido.

CUADRO 3

Actividad funcional

Ejemplo	pA ₂
Ejemplo 1	8.4
Ejemplo 2B	9.0
Ejemplo comparativo 1	9.0
Ejemplo comparativo 1A	8.9
Ejemplo comparativo 2	9.5
Ejemplo comparativo 3B	9.6
Ejemplo comparativo 4	10.0
Ejemplo comparativo 6	8.2

D. Farmacocinéticas y bio-análisis

Se usa un grupo de seis ratas Sprague Dawley (aproximadamente 300 g de peso del cuerpo; tres animales por punto de tiempo). Este grupo alojado, se provee con alimento y agua a elección, y se mantiene en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas. Los animales se aclimatan por lo menos 7 días después de la recepción del vendedor antes de

los investigadores.

Para dosificación oral, los compuestos de prueba se formulan en 1 mg/ml en hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5% y se suministran en una dosis de 10 mg/kg. Las formas salinas de ácido cítrico (preparadas como se describe por el ejemplo 1B) de los compuestos de prueba se usan. Los animales reciben una dosis de bolo de 10 mg/kg (10 ml/kg) para cada compuesto vía una cebadura intra-gástrica de medida 16. Para la dosificación intravenosa, los compuestos de prueba se formulan en 1 mg/ml en dextrosa al 5% en agua y se dosifican en 1 mg/kg (1 ml/kg) con una dosis intravenosa de bolo vía un catéter Terumo® Surflo® de medida 24 en la vena lateral de la cola. Todas las soluciones de dosificación se preparan inmediatamente antes de la inyección.

Se toman muestras de sangre (250 µl) de la vena lateral de la cola en los tubos de colección de sangre Natelson heparinizados y se expelen en tubos de micro-centrifuga de 1.5 ml. Las muestras de sangre se centrifugan durante 5 minutos a 14,000 rpm en una micro-centrifuga. El plasma se retiene y se mantiene en un congelador a -20°C hasta el análisis mediante LC-MS/MS.

Los análisis de datos se realizan usando la versión WinNonlin 3.3 o 4.0.1. Un modelo no departamental (#200 para la administración extravascular y #201 para i.v.) se usa para determinar los parámetros farmacocinéticos mostrados en los cuadros 4 y 5 (NA = no aplicable o no determinado).

CUADRO 4

Perfiles farmacocinéticos en rata

Ej.	Modo	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{INF} (h-ng/ml)	T _{1/2} (h)	Cl (ml/min/kg)	V _d (l/kg)
Ej. 1B	Oral	0.5	2787	8716	3.11	20.2	5.45
	i.v.	NA	935	777	0.92	21.6	1.72
Ej. Comp. 1B	Oral	1.5	1050	9743	4.71	17.1	6.98
	i.v.	NA	4113	1560	3.2	12.8	3.55
Ej. Comp. 2B	Oral	1.33	683	4104	2.89	43.2	10.33
	i.v.	NA	285	464	1.86	34.8	6.41

CUADRO 5

Perfiles farmacocinéticos en rata

Ej.	Modo	T _{max} (h)	C _{max} (μmol/ml)	AUC _{INF} (h-μmol/ml)	T _{1/2} (h)	Cl (ml/min/kg)	V _d (l/kg)
Ej. 2B	Oral	1.67	0.42	1.91	2.72	431	112
	i.v.	NA	3.87	1.37	1.11	41.4	3.94
Ej. Comp. 3B	Oral	1.33	0.16	1.95	8.22	270	180
	i.v.	NA	1.49	1.16	7.60	44.2	29.2
Ej. Comp. 4B	Oral	0.67	0.48	1.28	3.44	1135	397
	i.v.	NA	0.46	0.41	2.08	113	20.3
Ej. 3B	Oral	0.25	0.19	0.18	0.41	NA	NA
	i.v.	NA	0.86	0.18	0.27	282	6.48

5

Ej.	Modo	T _{max} (h)	C _{max} (nmol/ml)	AUC _{INF} (h- nmol/ml)	T _{1/2} (h)	Cl (ml/min/kg)	V _d (l/kg)
Ej. Comp. 5B	Oral	0.38	0.07	0.12	0.95	NA	NA
	i.v.	NA	2.68	0.42	1.33	154	17.8
Ej. 4B	Oral	0.83	8.73	33.2	3.58	NA	NA
	i.v.	NA	2.92	3.07	1.47	15.2	1.91
Ej. Comp. 6B	Oral	0.50	2.96	19.99	4.35	NA	NA
	i.v.	NA	1.41	1.34	2.36	34.9	7.04

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un compuesto seleccionado del grupo que consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-metil)-fenil]-metanona, y
10 enantiómeros, hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2.- Un compuesto que es (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, o un enantiómero, hidrato, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 3.- Un compuesto que es (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, o un enantiómero, hidrato, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4.- Un compuesto que es (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, o un enantiómero, hidrato, solvato o una
20 sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5.- Un compuesto que es (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-metil)-fenil]-metanona, o un enantiómero, hidrato, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6.- Un compuesto seleccionado del grupo que consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y diclorhidrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

7.- Un compuesto que es (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

8.- Un compuesto que es diclorhidrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

9.- Un compuesto que es sal citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

10. 10.- Un compuesto que es sal de citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, sal de citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, o sal de citrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-metanona.

15. 11.- Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-ilmetil)-fenil]-metanona, y enantiómeros, hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12.- Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno

del CNS seleccionado del grupo que consta de: trastornos neurológicos incluyendo sueño/vigilia y trastornos de aumento de la activación/vigilancia (por ejemplo, insomnio y retraso del jet), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastornos del aprendizaje y de la memoria, 5 disfunción cognoscitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, deterioro cognoscitivo medio (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia con o sin cataplejía asociada, cataplejía, trastornos de homeostasis sueño/vigilia, somnolencia idiopática, somnolencia excesiva durante el día (EDS), trastornos del ritmo circadiano, trastornos de 10 sueño/fatiga, fatiga, pereza asociada con apnea del sueño, deterioro del sueño debido a desplazamientos hormonales perimenopáusicos, fatiga relacionada con Parkinson, fatiga relacionada con MS, fatiga relacionada con depresión, fatiga inducida por quimioterapia, trastornos alimenticios, obesidad, mareo por movimiento, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos 15 bipolares, trastornos maniacos y depresión en mamíferos, que comprende la etapa de administrar a un mamífero que padece de esto de una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-metil)-fenil]-metanona, y 20 enantiómeros, hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13.- Un método para el tratamiento o prevención de respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal o rinitis alérgica en un sujeto en mamíferos, que comprende la etapa de administrar a un mamífero que padece de esto de una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-metil)-fenil]-metanona, y enantiómeros, hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14.- Un método para el tratamiento o prevención de rinitis alérgica, congestión nasal, y congestión alérgica, que comprende; a) la administración de una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado del grupo que consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-metil)-fenil]-metanona, y enantiómeros, hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y b) la administración de una cantidad efectiva de uno o más antagonistas de histamina H_1 o H_2 .

15.- Un método para el tratamiento o prevención de depresión, trastornos del humor o esquizofrenia, que comprende; a) la administración de una cantidad efectiva de al menos un compuesto seleccionado del grupo que

consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-metil)-fenil]-metanona, y
 5 enantiómeros, hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y b) la administración de una cantidad efectiva de uno o más bloqueadores de la re-captación de neurotransmisor.

16.- Un método para el tratamiento o prevención de narcolepsia, somnolencia excesiva durante el día (EDS), enfermedad de Alzheimer,
 10 depresión, trastornos de déficit de atención, fatiga relacionada con MS, debilidad después de la anestesia, deterioro cognoscitivo, esquizofrenia, espasticidad asociada con parálisis cerebral, deterioro de la memoria relacionado con la edad, somnolencia idiopática, o retraso del jet, que comprende; a) la administración de una cantidad efectiva de al menos un
 15 compuesto seleccionado del grupo que consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-metil)-fenil]-metanona, y enantiómeros, hidratos,
 20 solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y b) la administración de una cantidad efectiva de modafinilo.

17.- Un compuesto seleccionado del grupo que consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (4-ciclopropil-

piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-metil)-fenil]-metanona, marcado isotópicamente para ser detectable por medio de PET o SPECT.

5 18.- Un método para estudiar trastornos mediados por histamina que comprende la etapa de usar un compuesto marcado con ^{18}F o con ^{11}C seleccionado del grupo que consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-metil)-fenil]-metanona, como una sonda molecular de tomografía de emisión de positrón (PET).

15 19.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque comprende adicionalmente topiramato.

20 20.- Un método para el tratamiento de un sujeto que padece o que se diagnostica con una enfermedad mediada por actividad del receptor de histamina H_3 , que comprende la administración a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consta de: (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-metanona, (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, y (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-[4-(2-hidroximetil-morfolin-4-metil)-fenil]-

metanona, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque la enfermedad se selecciona del grupo que consta de: trastornos cognoscitivos, trastornos del sueño, trastornos
5 psiquiátricos, y otros trastornos.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque la enfermedad se selecciona del grupo que consta de: demencia, enfermedad de Alzheimer, disfunción cognoscitiva, deterioro cognoscitivo medio, pre-demencia, trastornos de hiperactividad con
10 déficit de atención, trastornos de déficit de atención, y trastornos de aprendizaje y memoria.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque la enfermedad se selecciona del grupo que consta de: deterioro de aprendizaje, deterioro de la memoria, y pérdida de la
15 memoria.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque la enfermedad se selecciona del grupo que consta de: insomnio, sueño perturbado, narcolepsia con o sin cataplejía asociada, cataplejía, trastornos de homeostasis del sueño/vigilia, somnolencia
20 idiopática, soñolencia excesiva durante el día, trastornos del ritmo circadiano, fatiga, letargo y retraso del jet.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque la enfermedad se selecciona del grupo que

consta de: apnea del sueño, desplazamientos hormonales perimenopáusicos, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, depresión, quimioterapia, programas de trabajo por turnos.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 20,
5 caracterizado además porque la enfermedad se selecciona del grupo que consta de: esquizofrenia, trastornos bipolares, trastornos maniacos, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, y trastorno de estrés post-traumático.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 20,
10 caracterizado además porque la enfermedad se selecciona del grupo que consta de: mareo por movimiento, vértigo, epilepsia, migraña, inflamación neurogénica, trastornos alimenticios, obesidad, y trastornos de abuso de sustancias.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 20,
15 caracterizado además porque la enfermedad se selecciona del grupo que consta de: depresión, sueño perturbado, fatiga, letargo, deterioro cognoscitivo, deterioro de la memoria, pérdida de la memoria, deterioro de aprendizaje, trastornos de déficit de atención, y trastornos alimenticios.

29.- El método de conformidad con la reivindicación 20,
20 caracterizado además porque la enfermedad se selecciona del grupo que consta de: deterioro cognoscitivo relacionado con la edad, trastorno del comportamiento-REM, vértigo postural benigno, tinnitus, trastornos del movimiento, síndrome de las piernas inquietas, trastornos relacionados con el

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



PCT



(43) International Publication Date
29 March 2007 (29.03.2007)

(10) International Publication Number
WO 2007/035425 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2006/035877

(22) International Filing Date:
14 September 2006 (14.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60717,659 16 September 2005 (16.09.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALLISON, Brett, D. [US/US]; 2741 Caminito Cedros, Del Mar, California 92014 (US). CARRUTHERS, Nicholas I. [US/US]; 14370 Silver Heights Road, Poway, California 92064 (US). GRICE, Cheryl A. [US/US]; 3449 Camino Corte, Carlsbad, California 92009 (US). LETAVIC, Michael A. [US/US]; 4379 Mistral Place, San Diego, California 92130 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Phillip S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BE, 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, GN, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, 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).

Published:

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

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

(54) Title: CYCLOPROPYL AMINES AS MODULATORS OF THE HISTAMINE H₃ RECEPTOR

(57) Abstract: Certain cyclopropyl amines are histamine H₃ modulators useful in the treatment of histamine H₃ receptor mediated diseases.



WO 2007/035425 A2

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 22 December 2006 (22.12.2006)	JOHNSON, Phillip S. Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Applicant's or agent's file reference PRD2536WOPCT	
International application No. PCT/US2006/035877	
IMPORTANT NOTIFICATION	
International filing date (day/month/year) 14 September 2006 (14.09.2006)	

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address ALLISON, Brett 2741 Camanito Cedros Del Mar, California 92014 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☒ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address ALLISON, Brett, D. 2741 Caminito Cedros Del Mar, California 92014 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned		
☒ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned		
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Sontag Frederic Facsimile No. +41 22 338 89 70 Telephone No. +41 22 338 83 91
---	--

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

JOHNSON, Phillip S.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 09 February 2007 (09.02.2007)	
Applicant's or agent's file reference PRD2536WOPCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/035877	International filing date (day/month/year) 14 September 2006 (14.09.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 16 September 2005 (16.09.2005)
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable)* The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable)* An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
16 September 2005 (16.09.2005)	60717.659	US	07 December 2006 (07.12.2006)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Agnes Wittmann-Regis

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 90 81

Telephone No. +41 22 338 90 33

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 08-31508

Fecha: 31 de Marzo de 2.008

Se certifica que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1.997
del folio 88986 al folio 88991 del
libro de Protocolo No. 306, obra el poder No.
17154 conferido por JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V. domiciliado(a) en BEERSE, BÉLGICA
a el (la) dr(a) JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O
IGNACIO ESCOBAR URIBE.

Representante legal: los mismos

Facultad para desistir SI

Facultad para desistir: SI

Revisado: 202030

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-031508- -00000-0000

Fecha: 2008-03-31 15:53:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 70



Industria y Comercio
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 ☐

Claudia M Neiva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Corrutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

72

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

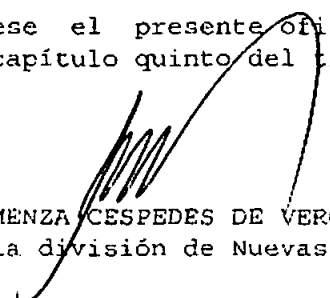
REFERENCIA	Radicación No.	8 31508
	Solicitud internacional	PCT/US2006/035877
	Fecha inicio fase nacional	16/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5486

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 la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 ABR. 2008
adpall