



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización CSA Ltda

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-45464

54. TÍTULO

PROCEDIMIENTOS NOVEDOSOS PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE

PIPERACINIL Y DIAZAPANIL BENZAMIDA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

007D 295/18

A61P25/00// A61K31/167

A61K31/495// A61K31/025

A61K31/03.

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERS, BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

06/05/2008

(FORMA P-10)

(SS)

Claudia
EN 31-05-2008



No. 08-045464- -00000-0000

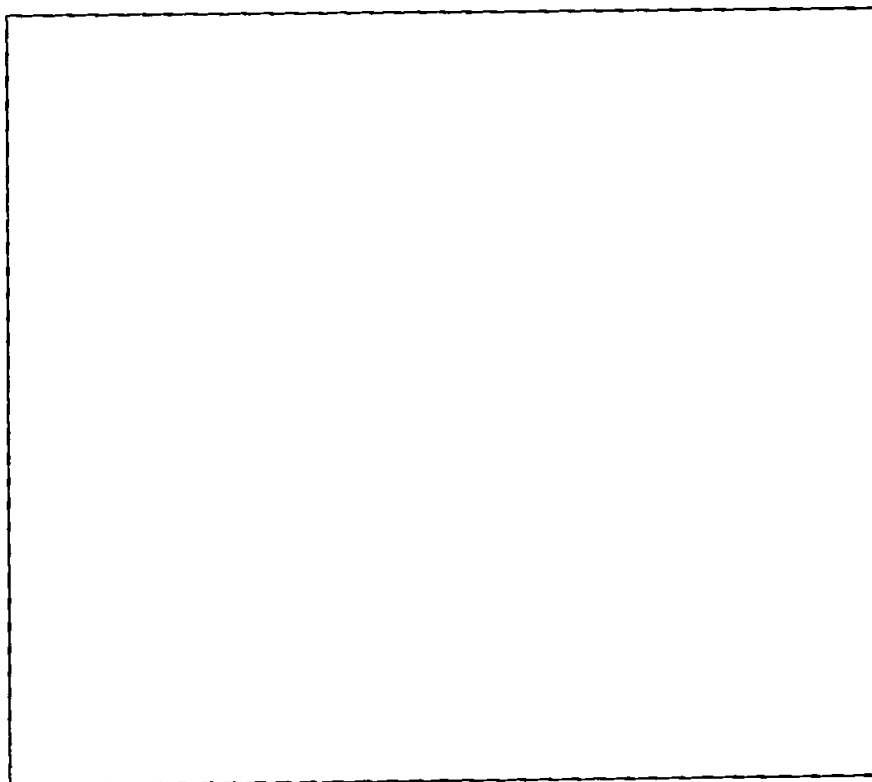
Fecha: 2008-05-06 15:20:07 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 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:	IDENTIFICACIÓN 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: Jiescobar@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ Otro: ☐ Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXO Dirección: Nacionalidad o domicilio:	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2006/041859</u> Fecha: <u>26 de octubre de 2006</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/053427 A3</u> Fecha: <u>10 de mayo de 2007</u>		
6 TITULO (54) <u>PROCEDIMIENTOS NOVEDOSOS PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIPERACINIL Y DIAZAPANIL BENZAMIDA.</u>		
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 295/18</u> <u>A61P25/00 // A61K31/167</u> <u>A61K31/495 // A61K31/025</u> <u>A61K31/03</u>		
8 Prioridad SI ☐ NO ☒	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>31 de octubre de 2005</u> (31) Número de Solicitud <u>60/731.941</u>
9 Comprobante de pago No. <u>08 - 32.162</u> Fecha <u>21 de abril de 2008</u>		

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona 17.154
- ☐ 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

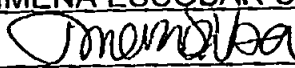
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

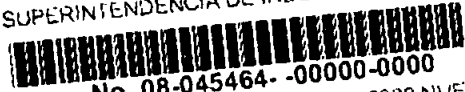


C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. P-1177

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-045464- -00000-0000

Fecha: 2008-05-06 15:20:07 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 32,162
FECHA : ABRIL 21 DE 2008

==== CONSIGNACION ====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	136010	21/04/2008	23,492,000.00

==== CONCEPTO ====

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

SÓN: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

\$ 1172

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **MANI, Neelakandha S.**
(13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 2.) **PANDIT, Chennagiri R.**
(12894 Amaranth Street, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
- 3.) **REYES, Mayra B.**
(116 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873, Estados Unidos de América);
- 4.) **XIAO, Tong**
(202 West Locust Avenue, Edison, New Jersey 08820, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a procedimientos novedosos para la preparación de piperacinil y diazepanil benzamidas sustituidas, útiles
5 para el tratamiento de trastornos y condiciones mediadas por el receptor de la histamina.

DH

10 **P08-610F**

PROCEDIMIENTOS NOVEDOSOS PARA LA PREPARACION DE
DERIVADOS DE PIPERACINIL Y DIAZAPANIL BENZAMIDA

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se relaciona con procedimientos para la preparación de derivados de piperacinil y diazapanil benzamida, útiles para el tratamiento de trastornos y condiciones mediados por el receptor de la histamina.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La Publicación de la Solicitud de Patente de E.U.A. 2004-0110746 A1, publicada en Abril 21, del 2005 (también publicada como

15 Publicación del PCT WO 04/037801, Mayo 6, del 2004), que se incorpora en la presente como referencia, describe derivados novedosos de piperacinil y diazapanil benzamida útiles para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de la histamina. De manera más específica, los compuestos son

20 útiles para el tratamiento de trastornos y condiciones mediados por el receptor de H₃. Más particularmente, los compuestos son útiles para tratar o prevenir trastornos neurológicos incluyendo trastornos del sueño/vigilia y despertar/desvelo (por ejemplo insomnio y desfase horario), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastornos del aprendizaje y la

memoria, disfunción cognoscitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, disminución cognoscitiva leve (predemencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos de la alimentación, obesidad, mareo, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, 5 trastornos maniacos y depresión, así como otros trastornos mediados por el receptor de H₃ de la histamina tales como respuesta alérgica de las vías aéreas superiores, asma, picazón, congestión nasal y rinitis alérgica en un sujeto en necesidad de los mismos. Por ejemplo, métodos para prevenir, inhibir la progresión de, o tratar la respuesta alérgica de las vías aéreas 10 superiores, asma, picazón, congestión nasal y rinitis alérgica.

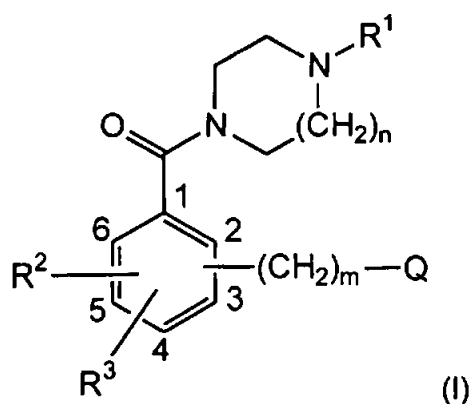
La Publicación de la Solicitud de Patente de E.U.A. 2004-0110746 A1, publicada en Abril 21, del 2005 (también publicada como Publicación del PCT WO 04/037801, Mayo 6, del 2004), describe un procedimiento para la preparación de piperacinil y diazepanil benzamidas. 15 Permanece una necesidad por procedimientos para la preparación de derivados de piperacinil y diazepanil benzamida que sean adecuados para aplicaciones a gran escala/comerciales.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

20

La presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I)

5



y sales, ésteres, tautómeros, solvatos o amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos;

10 en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{3-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , (cicloalquil de C_{3-8})alquilo de C_{1-6} , (cicloalquil de C_{3-8})alquenilo de C_{3-8} y (alquilcarbonil de C_{1-8})alquilo de C_{1-8} ;

n es un entero de 1 a 2;

15 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno de manera independiente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, metilo o alcoxi de C_{1-3} ;

m es un entero de 1 a 7; (de manera preferida, m es un entero de 1 a 4, de manera más preferida, m es 1);

Q es NR^8R^9 ;

20 en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{3-6} , carbociclilo de 3-9 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros (de manera preferida heterociclilo de 5-9 ó 5-8 miembros), fenilo, (heterociclil de 6-9 miembros)alquilenos de C_{1-6} y (fenil)alquilenos de C_{1-6} ;

y R⁹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₃₋₆, carbociclilo de 6-9 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros (de manera preferida heterociclilo de 5-9 ó 5-8 miembros), fenilo, (heterociclilo de 6-9 miembros)alquilenos de C₁₋₆, y (fenil)alquilenos de C₁₋₆;

5 de manera alterna, Q es un heterociclilo saturado de 3-12 miembros N enlazado, en donde, además del nitrógeno N enlazante, el heterociclilo de 3-12 miembros puede contener opcionalmente entre 1 y 3 heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de O, S y NH;

10 en donde Q (cuando Q es un heterociclilo saturado de 3-12 miembros N enlazado) está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, carboxamida, alquilo de C₁₋₆, heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros, -N(alquilo de C₁₋₆)(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros),
 15 -NH(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -O(heterociclilo de 5-9 ó 6-9 miembros), (heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros)alquilenos de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₆, (cicloalquilo de C₃₋₆)-O-, fenilo, (fenil)alquilenos de C₁₋₃ y (fenil)alquilenos de C₁₋₃-O-;

en donde cada uno de los grupos heterociclilo, fenilo y alquilo
 20 anteriores pueden estar sustituidos opcionalmente además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de trifluorometilo, metoxi, halo, nitro, ciano, hidroxilo y alquilo de C₁₋₃;

con la condición de que las posiciones 5 y 6 en el anillo de fenilo no están sustituidas (es decir, R^2 , R^3 y $-(CH_2)_m-Q$ están unidos a las posiciones 2, 3 y 4 en el anillo de fenilo);

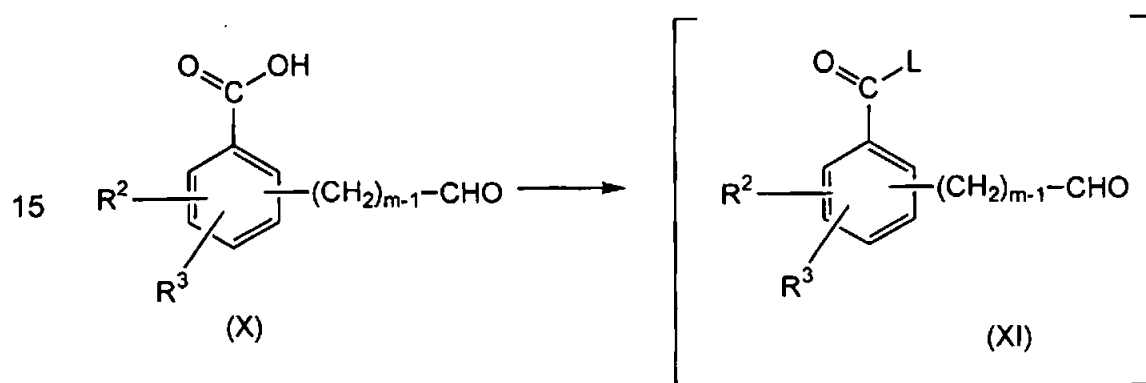
con la condición adicional de que cuando R^1 es metilo, entonces

5 $-(CH_2)_m-Q$ no es piperidin-1-ilmetilo;

y en donde cada uno de los grupos alquilo, alquileo, alquenilo, heterociclilo, cicloalquilo, carbociclilo y arilo anteriores pueden cada uno estar sustituidos de manera independiente y opcional con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de

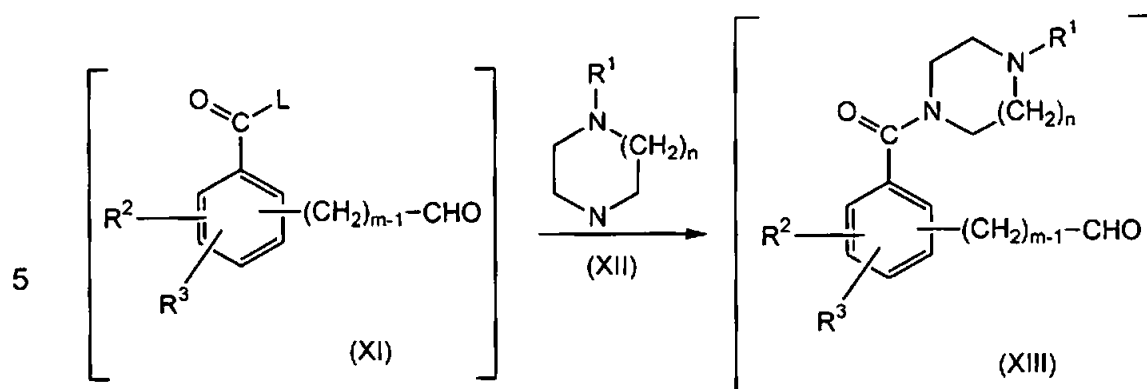
10 trifluorometilo, metoxi, halo, amino, nitro, hidroxilo y alquilo de C_{1-3} ;

que comprende

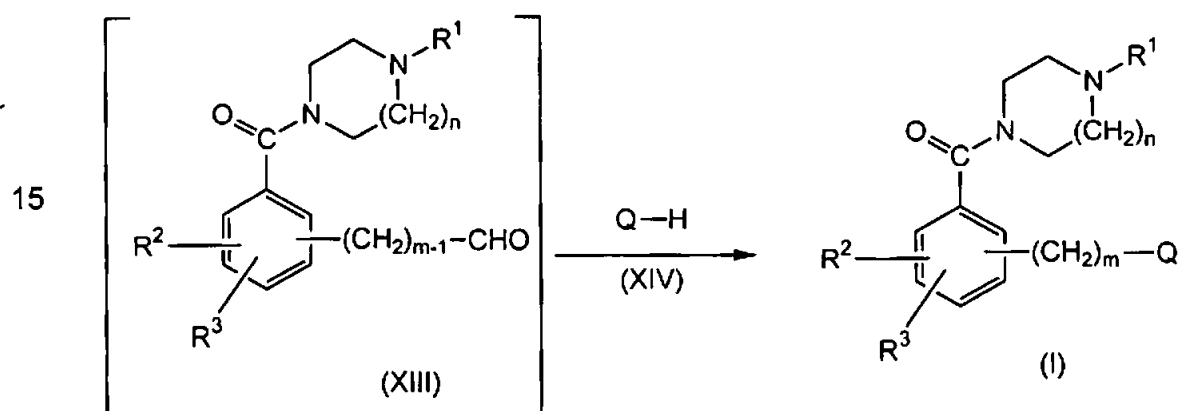


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X); en un primer

20 solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XI), en donde L es un grupo saliente; y en donde el compuesto de fórmula (XI) no está aislado;

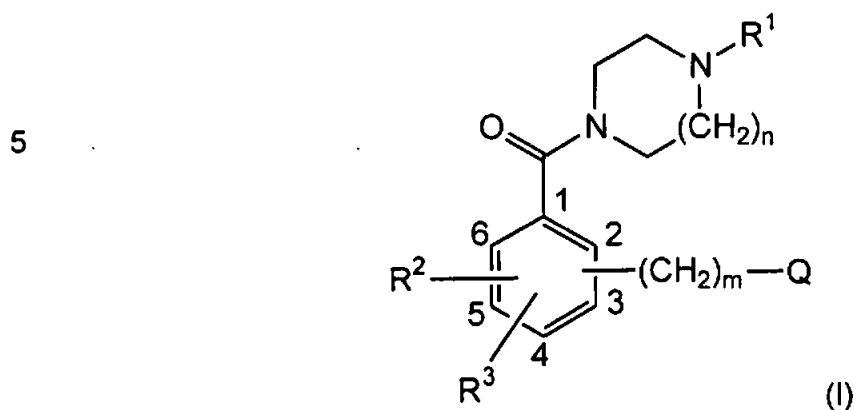


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII); en la presencia de una base orgánica o inorgánica; en un
 10 segundo solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIII); en donde el compuesto de fórmula (XIII) no está aislado;



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un
 20 compuesto de fórmula (XIV); en la presencia de un agente reductor; en un tercer solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

La presente invención está dirigida además a mejoras para un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (I)



10 y sales, ésteres, tautómeros, solvatos o amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{3-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , (cicloalquil de C_{3-8})alquilo de C_{1-6} ,
15 (cicloalquil de C_{3-8})alquenilo de C_{3-8} y (alquilcarbonil de C_{1-8})alquilo de C_{1-8} ;

n es un entero de 1 a 2;

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno de manera independiente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, metilo o alcoxi de C_{1-3} ;

m es un entero de 1 a 7; (de manera preferida, m es un entero
20 de 1 a 4, de manera más preferida, m es 1);

Q es NR^8R^9 ;

en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{3-6} , carbociclilo de 3-9 miembros, heterociclilo de

3-12 miembros (de manera preferida heterociclilo de 5-9 ó 5-8 miembros),
fenilo, (heterociclil de 6-9 miembros)alquileo de C_{1-6} y (fenil)alquileo de C_{1-6} ;

y R^9 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} ,
alquenilo de C_{3-6} , carbociclilo de 6-9 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros
5 (de manera preferida heterociclilo de 5-9 ó 5-8 miembros), fenilo, (heterociclil
de 6-9 miembros)alquileo de C_{1-6} , y (fenil)alquileo de C_{1-6} ;

de manera alterna, Q es un heterociclilo saturado de 3-12
miembros N enlazado, en donde, además del nitrógeno N enlazante, el
heterociclilo de 3-12 miembros puede contener opcionalmente entre 1 y 3
10 heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de O, S y
NH;

en donde Q (cuando Q es un heterociclilo saturado de 3-12
miembros N enlazado) está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes
seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de hidroxí,
15 halo, carboxamida, alquilo de C_{1-6} , heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9
miembros, -N(alquil de C_{1-6})(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros),
-NH(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -O(heterociclilo de 5-9 ó
6-9 miembros), (heterociclil de 5-9 miembros o 6-9 miembros)alquileo de
 C_{1-3} , alcoxi de C_{1-6} , (cicloalquilo de C_{3-6})-O-, fenilo, (fenil)alquileo de C_{1-3} y
20 (fenil)alquileo de C_{1-3} -O-;

en donde cada uno de los grupos heterociclilo, fenilo y alquilo
anteriores pueden estar sustituidos opcionalmente además con de 1 a 3

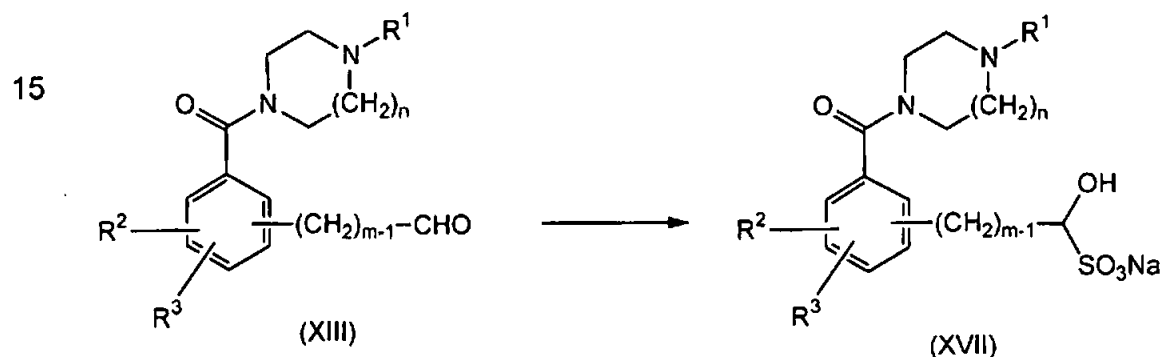
sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de trifluorometilo, metoxi, halo, nitro, ciano, hidroxilo y alquilo de C₁₋₃;

con la condición de que las posiciones 5 y 6 en el anillo de fenilo no están sustituidas (es decir, R², R³ y -(CH₂)_m-Q están unidos a las
5 posiciones 2, 3 y 4 en el anillo de fenilo);

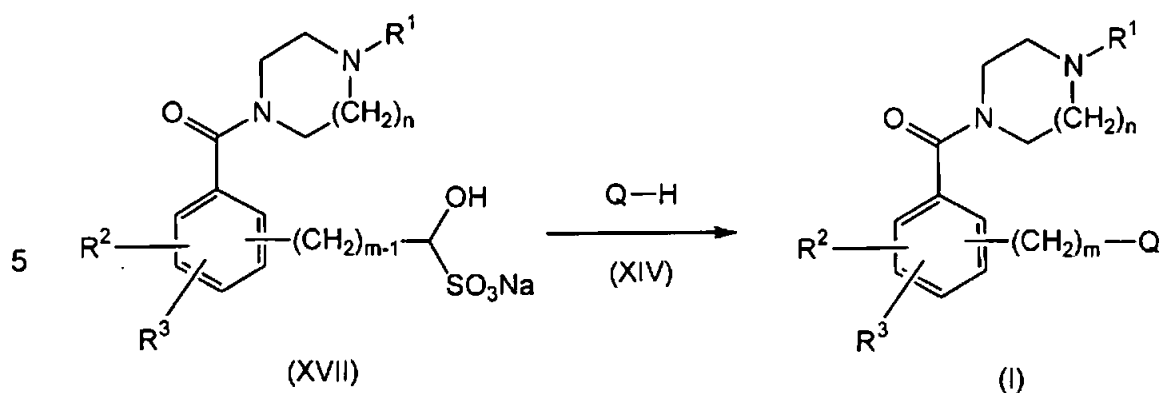
con la condición adicional de que cuando R¹ es metilo, entonces -(CH₂)_m-Q no es piperidin-1-ilmetilo;

y en donde cada uno de los grupos alquilo, alquilenilo, alquenilo, heterociclilo, cicloalquilo, carbociclilo y arilo anteriores pueden cada uno estar
10 sustituidos de manera independiente y opcional con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de trifluorometilo, metoxi, halo, amino, nitro, hidroxilo y alquilo de C₁₋₃;

que comprende



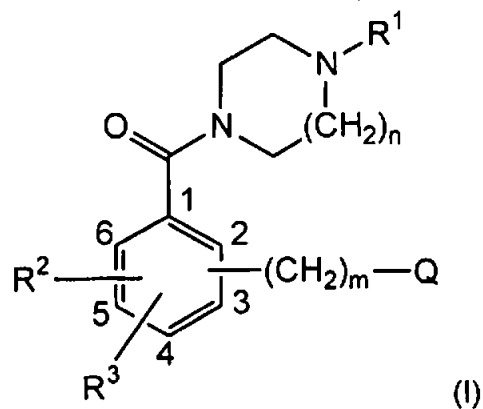
20 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con una fuente de bisulfito; en un solvente orgánico polar; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XVII);



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (XIV); en la presencia de un agente reductor; en la presencia de una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

La presente invención está dirigida además a mejoras para un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (I)

15



20

y sales, ésteres, tautómeros, solvatos o amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos;
en donde

R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{3-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , (cicloalquil de C_{3-8})alquilo de C_{1-6} , (cicloalquil de C_{3-8})alquenilo de C_{3-8} y (alquilcarbonil de C_{1-8})alquilo de C_{1-8} ;

n es un entero de 1 a 2;

5 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno de manera independiente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, metilo o alcoxi de C_{1-3} ;

m es un entero de 1 a 7; (de manera preferida, m es un entero de 1 a 4, de manera más preferida, m es 1);

Q es NR^8R^9 ;

10 en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{3-6} , carbociclilo de 3-9 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, fenilo, (heterociclil de 6-9 miembros)alquilenos de C_{1-6} y (fenil)alquilenos de C_{1-6} ;

y R^9 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} ,
15 alquenilo de C_{3-6} , carbociclilo de 6-9 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, fenilo, (heterociclil de 6-9 miembros)alquilenos de C_{1-6} , y (fenil)alquilenos de C_{1-6} ;

de manera alterna, Q es un heterociclilo saturado de 3-12 miembros N enlazado, en donde, además del nitrógeno N enlazante, el
20 heterociclilo de 3-12 miembros puede contener opcionalmente entre 1 y 3 heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de O, S y NH;

en donde Q (cuando Q es un heterociclilo saturado de 3-12 miembros N enlazado) está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de hidroxí, halo, carboxamida, alquilo de C₁₋₆, heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros, -N(alquil de C₁₋₆)(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -NH(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -O(heterociclilo de 5-9 ó 6-9 miembros), (heterociclil de 5-9 miembros o 6-9 miembros)alquilenos de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₆, (cicloalquilo de C₃₋₆)-O-, fenilo, (fenil)alquilenos de C₁₋₃ y (fenil)alquilenos de C₁₋₃-O-;

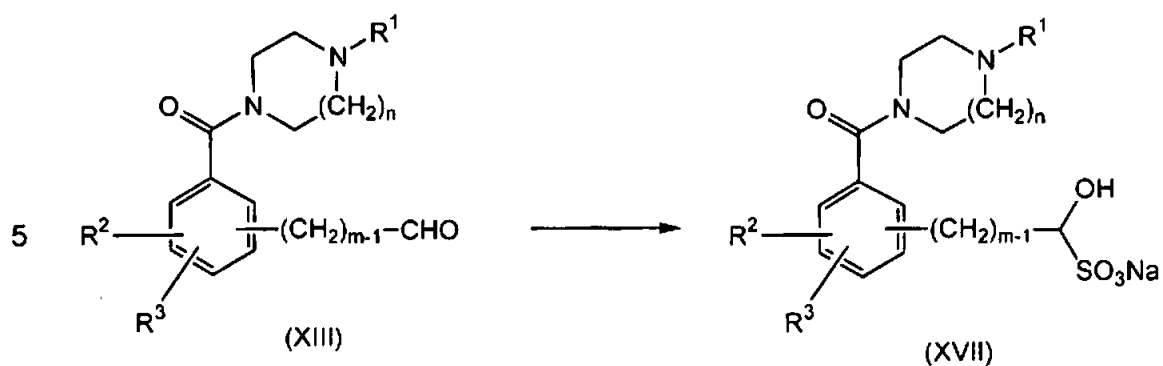
10 en donde cada uno de los grupos heterociclilo, fenilo y alquilo anteriores pueden estar sustituidos opcionalmente además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de trifluorometilo, metoxi, halo, nitro, ciano, hidroxí y alquilo de C₁₋₃;

con la condición de que las posiciones 5 y 6 en el anillo de fenilo
15 no están sustituidas (es decir, R², R³ y -(CH₂)_m-Q están unidos a las posiciones 2, 3 y 4 en el anillo de fenilo);

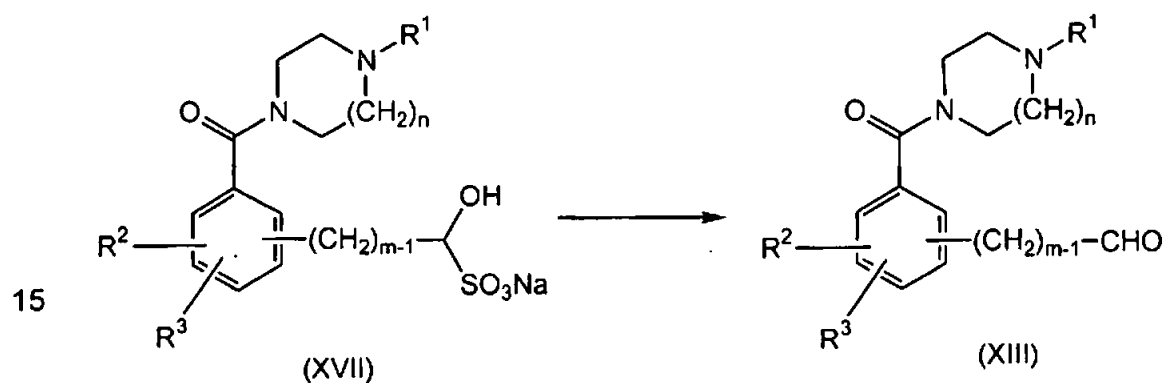
con la condición adicional de que cuando R¹ es metilo, entonces -(CH₂)_m-Q no es piperidin-1-ilmetilo;

y en donde cada uno de los grupos alquilo, alquilenos, alquilenos, heterociclilo, cicloalquilo, carbociclilo y arilo anteriores pueden cada uno estar
20 sustituidos de manera independiente y opcional con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de trifluorometilo, metoxi, halo, amino, nitro, hidroxí y alquilo de C₁₋₃;

que comprende

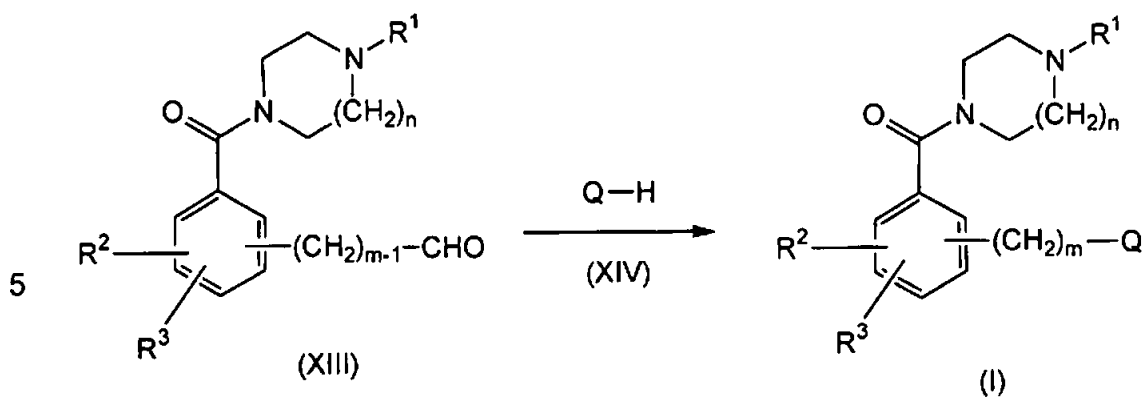


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con una fuente
de bisulfito; en un solvente orgánico polar; para proporcionar el compuesto
10 correspondiente de fórmula (XVII);



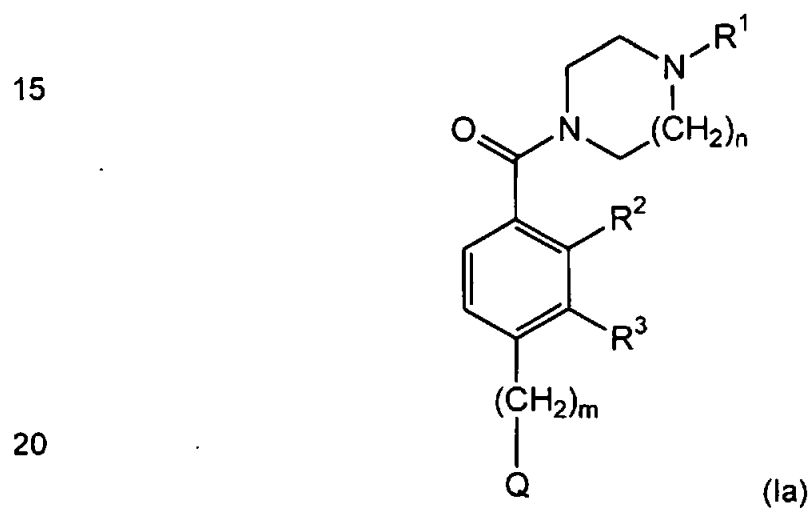
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) con una base
orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para proporcionar el
compuesto correspondiente de fórmula (XIII);

20



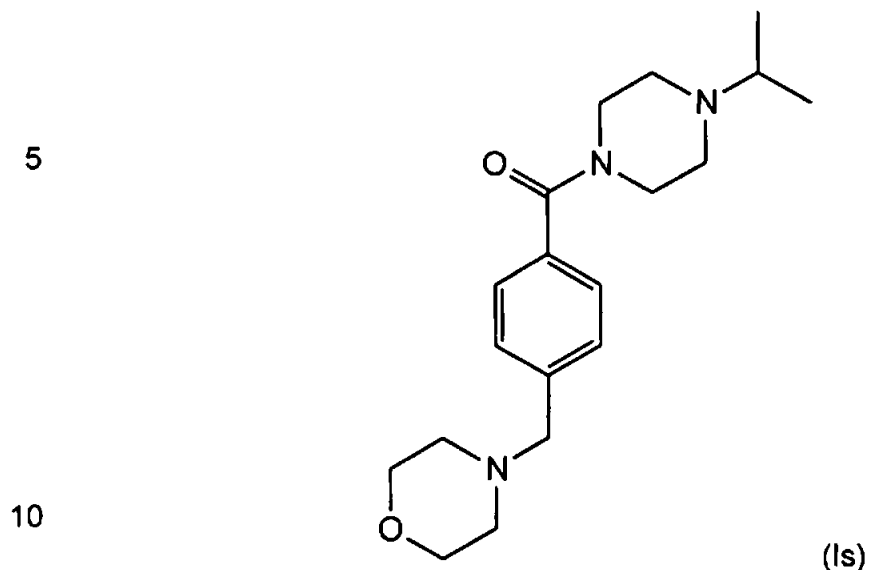
y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XIV); en la presencia de un agente reductor; en un
10 solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

En una modalidad, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (Ia)



y sales, ésteres, tautómeros, solvatos o amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (Is)



también conocido como (4-isopropil-piperacín-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, o una sal, éster, tautómero, solvato o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La presente invención está dirigida además a sales cristalinas novedosas del compuesto de fórmula (I). En una modalidad, la presente invención está dirigida a una sal de maleato, succinato, fumarato, clorhidrato o bromhidrato del compuesto de fórmula (I).

En una modalidad, la presente invención está dirigida a sales
20 cristalinas novedosas del compuesto de fórmula (Is). En una modalidad, la presente invención está dirigida a una sal de maleato, succinato, fumarato, clorhidrato o bromhidrato del compuesto de fórmula (Is). En otra modalidad, la presente invención está dirigida a una sal cristalina de succinato del

compuesto de fórmula (Is). En otra modalidad, la presente invención está dirigida a una sal cristalina de monosuccinato del compuesto de fórmula (Is).

La presente invención está dirigida además a un producto preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente.

5 Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una sal de succinato del compuesto de fórmula (Is) como se describe en la presente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando una sal de succinato del compuesto de fórmula (Is) como se describió en la
10 presente y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustrando la invención, está un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar una sal de succinato del compuesto de fórmula (Is) como se describió en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

 Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que
15 comprende un farmacéuticamente aceptable y un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.
20 Ilustrando la invención está un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Ejemplificando la invención están métodos para tratar un trastorno mediado por la histamina, de manera preferida, el receptor de la histamina H₃ (seleccionado del grupo que consiste de trastornos neurológicos incluyendo trastornos del sueño/vigilia y del despertar/desvelo (por ejemplo, insomnio y desfasamiento horario), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastornos del aprendizaje y la memoria, disfunción cognoscitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, disminución cognoscitiva leve (predemencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos de la alimentación, obesidad, mareo, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maniacos y depresión, así como otros trastornos mediados por el receptor H₃ de la histamina tales como respuesta alérgica de las vías aéreas superiores, asma, picazón, congestión nasal y rinitis alérgica), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de succinato del compuesto de fórmula (Is) como se describe en la presente, o una composición farmacéutica que comprende una sal de succinato del compuesto de fórmula (Is) como se describió anteriormente.

Ejemplificando la invención están métodos para tratar un trastorno mediado por la histamina, de manera preferida, el receptor de la histamina H₃ (seleccionado del grupo que consiste de trastornos neurológicos incluyendo trastornos del sueño/vigilia y del despertar/desvelo (por ejemplo, insomnio y desfasamiento horario), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastornos del aprendizaje y la memoria, disfunción

cognoscitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, disminución cognoscitiva leve (predemencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos de la alimentación, obesidad, mareo, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maniacos y depresión, así como otros trastornos mediados por el receptor H₃ de la histamina tales como respuesta alérgica de las vías aéreas superiores, asma, picazón, congestión nasal y rinitis alérgica), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente, o una composición farmacéutica como se describió anteriormente.

Otro ejemplo de la invención es el uso de una sal de succinato del compuesto de fórmula (Is) o un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente, en la preparación de un medicamento para tratar: (a) un trastorno del sueño/vigilia, (b) trastornos del despertar/desvelo, (c) insomnio, (d) desfase horario, (e) trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), (f) un trastorno del aprendizaje, (g) un trastorno de la memoria, (h) disfunción cognoscitiva, (i) migraña, (j) inflamación neurogénica, (k) demencia, (l) disminución cognoscitiva leve (predemencia), (m) enfermedad de Alzheimer, (n) epilepsia, (o) narcolepsia, (p) un trastorno de la alimentación, (q) obesidad, (r) mareo, (s) vértigo, (t) esquizofrenia, (u) abuso de sustancias, (v) trastorno bipolar, (w) trastorno maniaco, (x) depresión, (y) respuesta alérgica de las vías aéreas

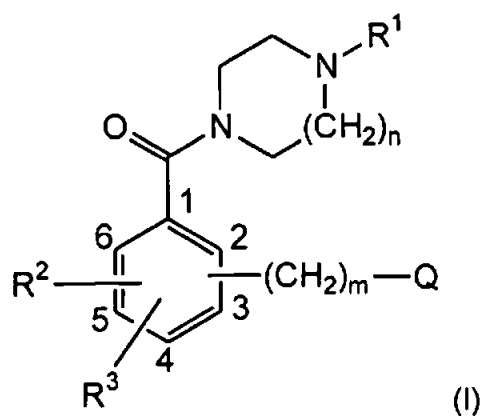
superiores, (z) asma, (aa) picazón, (bb) congestión nasal o (cc) rinitis alérgica, en un sujeto en necesidad del mismo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5

La presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I)

10



15

en donde n , R^1 , R^2 , R^3 , m y Q son como se definió en la presente, útiles para el tratamiento de trastornos y condiciones modulados por un receptor de la histamina.

Como se utiliza en la presente, " C_{a-b} " (en donde a y b son enteros), se refiere a un radical que contiene de a a b átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, C_{1-3} denota un radical que contiene 1, 2 ó 3 átomos de carbono.

20

Como se utiliza en la presente, "halo" o "halógeno" significará radicales monovalentes cloro, bromo, flúor y yodo.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo", ya sea utilizado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluirá cadenas de carbono lineales y ramificadas saturadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y lo similar. A menos que se indique de otra manera, "inferior" cuando se utiliza con un alquilo, significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono. "Alquileno" se refiere a un grupo hidrocarbilo bivalente, tal como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) o propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), y así sucesivamente.

10 Como se utiliza en la presente, el término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo divalente de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos adecuados incluyen, de manera no exclusiva, metileno, etileno, n-propileno y lo similar.

 Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra
15 manera, "alquenilo" significará un grupo alquileno con al menos dos átomos de hidrógeno reemplazados con un enlace pi para formar un enlace doble carbono-carbono, tal como propenilo, butenilo, pentenilo, y así sucesivamente. En donde el grupo alquenilo es R^8 o R^9 , el radical abierto (punto de unión al resto de la molécula) está en el carbono sp^3 , como se ilustra por alilo, y el
20 enlace o enlaces dobles son por lo tanto al menos alfa (si no es que beta, gamma, etc.) con respecto al radical abierto.

 Como se utiliza en la presente, "alquilideno" se refiere a un radical hidrocarbónico divalente saturado o no saturado, ramificado, de cadena

lineal o cíclica, derivado por la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino original. El centro del radical divalente forma un enlace doble con un solo átomo en el resto de la molécula. Los radicales alquilideno típicos incluyen, de manera no exclusiva, 5 etanilideno; propilidenos tales como propan-1-ilideno, propan-2-ilideno, ciclopropan-1-ilideno; butilidenos tales como butan-1-ilideno, butan-2-ilideno, 2-metil-propan-1-ilideno, ciclobutan-1-ilideno; y lo similar.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, "alcoxi" denotará un radical éter con oxígeno de los grupos alquilo de 10 cadena lineal o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y lo similar.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, "cicloalquilo" denotará una estructura anular de tres a ocho 15 miembros, saturada, monocíclica, carbocíclica. Los ejemplos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, "cicloalquenilo" denotará una estructura anular de tres a ocho 20 miembros, parcialmente no saturada, monocíclica, carbocíclica, en donde la estructura anular contiene al menos un enlace doble. Los ejemplos adecuados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohex-1,3-dienilo y lo similar.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, "arilo" significará grupos aromáticos carbocíclicos tales como fenilo, naftilo y lo similar. Los radicales divalentes incluyen fenileno ($-C_6H_4-$), que es de manera preferida fen-1,4-diilo, pero puede ser también fen-1,3-diilo.

- 5 Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, "aralquilo" significará cualquier grupo alquilo sustituido con un grupo arilo tal como fenilo, naftilo y lo similar. Los ejemplos de aralquilos incluyen bencilo, fenetilo y fenilpropilo.

- 10 Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, "carbociclilo" significará cualquier grupo cíclico que consiste de 3-12 átomos de carbono, y de manera preferida 6-9 átomos de carbono, en el anillo o anillos del esqueleto, si el carbociclo es un grupo fusionado o espiro bicíclico o tricíclico. Un carbociclo puede ser saturado, no saturado, parcialmente no saturado o aromático. Los ejemplos incluyen cicloalquilo, cicloalquenilo, 15 cicloalquinilo; los ejemplos específicos incluyen fenilo, bencilo, indanilo y bifenilo. Un carbociclo puede tener sustituyentes que no son carbono o hidrógeno, tales como hidroxilo, halo, halometilo, y así sucesivamente como se proporciona en algún otro lugar en la presente.

- 20 Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "heterociclo" denotarán cualquier estructura anular de tres, cuatro, cinco, seis, siete y ocho miembros monocíclica, nueve o diez miembros bicíclica o de trece o catorce miembros tricíclica que contiene al menos una porción de heteroátomo seleccionada del

grupo que consiste de NH, O, SO, SO₂, (C=O) y S, y de manera preferida NH, O o S, que contiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales en cada anillo. En algunas modalidades, el heterociclilo contiene entre 1 y 3 o entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. A menos que se especifique de otra
 5 manera, un heterociclilo puede ser saturado, parcialmente no saturado, aromático o parcialmente aromático. El grupo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares pueden
 10 incluir pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperacinilo, 2-oxopiperacinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo,
 15 hexahidroazepinilo, 4-piperidinilo, piridilo, N-oxo-piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiranil sulfona, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triacinilo, triazolilo, tetrazolilo, azetidino y lo similar.

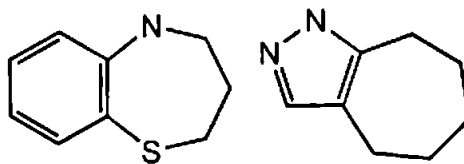
20 Por ejemplo, en donde Q es un heterociclilo saturado de 3-12 miembros N enlazado, Q contiene necesariamente al menos un nitrógeno, y los átomos de carbono están sp³ hibridados. En donde Q es un heterociclilo bicíclico fusionado, los átomos de carbono del anillo enlazados a L están sp³

hibridados, con la condición de que el anillo adyacente (y los átomos de carbono comunes) puedan ser sp^2 , tales como un indanilo, en donde uno de los átomos de carbono se ha reemplazado con nitrógeno.

En general, los heterociclos bicíclicos ejemplares incluyen
 5 benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxacinilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopidilo, furopiridinilo (tal como furo{2,3-c}piridinilo, furo{3,1-b}piridinilo), o furo{2,3-b}piridinilo),
 10 dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo (tal como 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo), tetrahydroisoquinolinilo (tal como 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo), bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiacinilo, benzofurazanilo, benzotiopiranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihidrobenzofurilo,
 15 dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotiopiranilo, dihidrobenzotiopiranil sulfona, dihidrobenzopiranilo, indolinilo, isoindolilo, tetrahydroindoazolilo (tal como 4,5,6,7-tetrahydroindazolilo), isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalacinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tienofurilo,

20

tienopiridilo, tienotienilo,



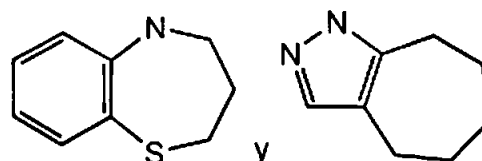
y lo similar.

Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen acridinilo, fenoxacinilo, fenacinilo, fenotiacinilo, carbozolilo, perminidinilo, fenantrolinilo, carbolinilo, naftotienilo, tiantrenilo, y lo similar.

Los grupos heterociclilo preferidos incluyen morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperacinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, acridinilo, azepinilo, hexahidroazepinilo, azetidinilo, indolilo, isoindolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,3,4-trihidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidroindadolilo, benzoxacinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo,

10

bencimidazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo,



15

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, el término "heterociclil-alquilo" o "heterociclil-alquileno" denotará cualquier grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo, en donde el grupo heterociclil-alquilo está unido a través de la porción alquilo a la parte central de la molécula. Los ejemplos adecuados de grupos heterociclil-alquilo incluyen, de manera no exclusiva, piperidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, piperidiniletilo, piperacinilmetilo, pirrolilbutilo, piperidinilisobutilo, piridilmetilo, pirimidiletilo, y lo similar.

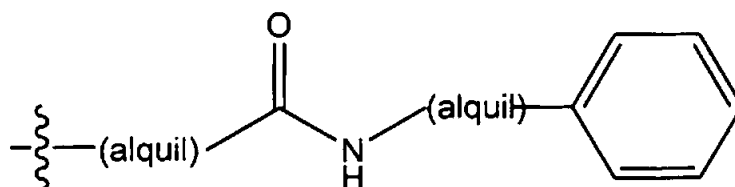
20

Cuando un grupo particular está "sustituido" (por ejemplo, alquilo, alquileno, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, de manera preferida, de uno a cinco

sustituyentes, de manera más preferida de uno a tres sustituyentes, de manera más preferida de uno a dos sustituyentes, seleccionados de manera independiente de la lista de sustituyentes.

Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier otro lugar en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención, pueden seleccionarse por alguien con experiencia ordinaria en la técnica, para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en el campo, así como aquellos métodos expuestos en la presente.

Bajo la nomenclatura estándar utilizada a través de esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "fenil(alquil)amido(alquilo)" se refiere a un grupo de la fórmula

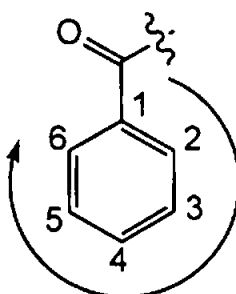


20

A menos que se indique de otra manera, la posición del anillo del fenilo central de los compuestos de fórmula (I) al cual los grupos sustituyentes R^2 , R^3 y $-(CH_2)_m-Q$ están unidos, se definirá como numerada en una dirección

en el sentido de las manecillas del reloj alrededor del anillo de fenilo, empezando con el átomo de carbono al cual el grupo-C(O)- está unido, como se dibuja a continuación

5



En los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, R^2 , R^3 y $-(CH_2)_m-Q$ pueden estar unidos en las posiciones 2, 3 y/o 4 únicamente. Además, las posiciones 5 y 6 están no sustituidas. Así, en los compuestos de fórmula (I), las posiciones a las cuales R^2 , R^3 y $-(CH_2)_m-Q$ están unidas, pueden ser como se lista a continuación:

15

posición 2	posición 3	posición 4
R^2	R^3	$-(CH_2)_m-Q$
R^3	R^2	$-(CH_2)_m-Q$
R^2	$-(CH_2)_m-Q$	R^3
R^3	$-(CH_2)_m-Q$	R^2
$-(CH_2)_m-Q$	R^2	R^3
$-(CH_2)_m-Q$	R^3	R^2

El término "sujeto" como se utiliza en la presente, se refiere a un animal, de manera preferida un mamífero, de manera más preferida un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza en la presente, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente

farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye la prevención, inhibición de inicio o alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno siendo tratado.

5 Como se utiliza en la presente, el término "composición", pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, de manera directa o indirecta, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

10 Las abreviaturas utilizadas en la especificación, particularmente en los Esquemas y los Ejemplos son como sigue:

	CDI	=	N,N'-Carbonildiimidazol
	DCM	=	Diclorometano
	DIPEA	=	Diisopropil etil amina
15	DMF	=	Dimetilformamida
	DSC	=	Calorimetría con exploración diferencial
	DVS	=	Sorción dinámica con vapor
	EDCI	=	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
20	Et ₂ O	=	Eter dietílico
	EtOAc	=	Acetato de etilo
	EtOH	=	Etanol
	HOBt	=	1-Hidroxibenzotriazol

	HPLC	=	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	MeOH	=	Metanol
	MTBE	=	Eter metil t-butílico
	NaBH(OAc) ₃	=	Triacetoxiborohidruro de sodio
5	RMN	=	Resonancia magnética nuclear
	OBt	=	-O-(1-benzotriazolilo)
	HR	=	Humedad relativa
	TEA o Et ₃ N	=	Trietilamina
	THF	=	Tetrahidrofurano
10	TLC	=	Cromatografía en capa fina
	XRD	=	Difracción con rayos X

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en la presente no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza de manera explícita o no, cada cantidad dada en la presente pretende referirse al valor dado real, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que razonablemente se inferiría basándose en la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique de otra manera, el término "grupo saliente", significará un átomo o grupo cargado o no cargado que se separa durante una reacción de sustitución o desplazamiento.

Los ejemplos adecuados incluyen, de manera no exclusiva, Br, Cl, imidazolilo y lo similar.

En donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden en consecuencia existir como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir además como diastereómeros. Se entenderá que todos de tales isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. De manera preferida, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico de más de o igual a aproximadamente 80%, de manera más preferida, a un exceso enantiomérico de más de o igual a aproximadamente 90%, de manera aún más preferida, a un exceso enantiomérico de más de o igual a aproximadamente 95%, de manera aún más preferida, a un exceso enantiomérico de más de o igual a aproximadamente 98%, de manera más preferida, a un exceso enantiomérico de más de o igual a aproximadamente 99%. De manera similar, en donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico de más de o igual a aproximadamente 80%, de manera más preferida, a un exceso diastereomérico de más de o igual a aproximadamente 90%, de manera aún más preferida, a un exceso diastereomérico de más de o igual a aproximadamente 95%, de manera aún más preferida, a un exceso diastereomérico de más de o igual a aproximadamente 98%, de manera más

preferida, a un exceso diastereomérico de más de o igual a aproximadamente 99%.

Además, algunas formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales pretenden estar incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar abarcados dentro del alcance de esta invención.

Alguien con experiencia en la técnica reconocerá que en donde un paso de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de solventes o sistemas de solvente, el paso de reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los solventes adecuados o sistemas de solventes.

En donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de la sal con un ácido ópticamente activo, tal como el ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o el

ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por la cristalización fraccionada y la regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguido por la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. De manera
5 alterna, los compuestos pueden resolverse utilizando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores
10 convencionales, tales como aquéllos 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, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior
15 conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, alguien con experiencia en la técnica reconocerá que en los procedimientos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sustituyentes tales como el (alquilcarbonil de C₁₋₈)alquilo de C₁₋₈.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos
20 de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* al compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de varios

trastornos descritos con el compuesto descrito de manera específica o con un compuesto que puede no estar descrito de manera específica, pero que se convierte al compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, en donde los compuestos de la invención portan una porción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Así, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen lo siguiente:

- acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, arsanilato de glicolilo, resorcinato de hexilo,
- 5 hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato,
- 10 subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valeriato.

Los ácidos y bases representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen lo siguiente:

- ácidos incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido
- 15 L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico,
- 20 ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido

(-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico,
 5 ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluensulfónico y ácido undecilénico; y

bases incluyendo amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-
 10 etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperacina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a
 15 procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} (de manera preferida isopropilo) y cicloalquilo de C_{3-8} (de manera preferida ciclopropilo o ciclobutilo); n es 1; R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno; R^4 es $-(CH_2)-Q$; y Q es un heterociclilo de 5 a 6 miembros N enlazado, en donde además del
 20 nitrógeno N enlazante, el heterociclilo puede contener opcionalmente entre 1 y 2 heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de O, S y NH.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), en donde:

- (a) n es 1;
- (b) R^1 es alquilo de C_{1-10} (de manera preferida ramificado);
- 5 (c) R^1 es alquilo de C_{3-5} ramificado;
- (d) uno de R^2 , R^3 y R^4 es G; (de manera preferida uno de R^3 y R^4 es G)
- (e) R^4 es G;
- (f) L es $-(CH_2)_m-$ no ramificado, en donde m es un entero de
- 10 1 a 4;
- (g) L es $-CH_2-$;
- (h) Q es un heterociclilo que contiene nitrógeno N enlazado saturado;
- (i) Q es piperidinilo, diazepanilo, azepanilo,
- 15 decahidroisoquinolin-2-ilo, piperacinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo o morfolinilo sustituido o no sustituido;
- (j) Q es diazepanilo, azepanilo, morfolinilo, decahidroisoquinolin-2-ilo, piperidinilo o pirrolidinilo no sustituido;
- (k) Q sustituido se selecciona de N-(alquil de C_{1-6})piperacinilo,
- 20 N-fenil-piperacinilo, 1,3,8-triaza-espiro{4.5}decilo y 1,4-dioxa-8-aza-espiro{4.5}decilo;
- (l) Q es un radical monovalente de una amina seleccionada de aziridina, 1,4,7-trioxa-10-aza-ciclododecano, tiazolidina, 1-fenil-1,3,8-triaza-

espiro{4.5}decan-4-ona, dietilamida del ácido piperidin-3-carboxílico, 1,2,3,4,5,6-hexahidro-{2,3'}bipiridinilo, 4-(3-trifluorometil-fenil)-piperacina, 2-piperacin-1-il-pirimidina, amida del ácido piperidin-4-carboxílico, metil-(2-piridin-2-il-etil)-amina, {2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil}-metil-amina, tiomorfolinilo, 5 alil-ciclopentil-amina, {2-(1H-indol-3-il)-etil}-metil-amina, 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona, 2-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina, piperidin-4-il-piridin-2-il-amina, fenilamina y piridin-2-ilamina;

(m) Q se selecciona de diazepanilo, azepanilo, morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo, sustituido opcionalmente con entre 1 y 3 10 sustituyentes seleccionados de manera independiente de hidroxilo, halo, carboxamida, alquilo de C₁₋₆, heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros, -N(alquilo de C₁₋₆)(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -NH(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -O(heterociclilo de 5-9 ó 6-9 miembros), (heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros)alquilenilo de 15 C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₆, (cicloalquilo de C₃₋₆)-O-, fenilo, (fenil)alquilenilo de C₁₋₃ y (fenil)alquilenilo de C₁₋₃-O-, en donde cada uno de los grupos heterociclilo, fenilo y alquilo anteriores pueden estar sustituidos opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente de trifluorometilo, metoxi, halo, nitro, ciano, hidroxilo y alquilo de C₁₋₃;

20 (n) Q está sustituido con un sustituyente que comprende un grupo heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros seleccionado de: piridilo, pirimidilo, furilo, tiofurilo, imidazolilo, (imidazolilo)alquilenilo de C₁₋₆, oxazolilo, tiazolilo, 2,3-dihidro-indolilo, bencimidazolilo, 2-oxobencimidazolilo,

(tetrazolil)alquileo de C₁₋₆, tetrazolilo, (triazolil)alquileo de C₁₋₆, triazolilo, (pirrolil)alquileo de C₁₋₆, pirrolidinilo y pirrolilo;

- (o) Q es piperidinilo;
- (p) R⁸ es hidrógeno;
- 5 (q) R⁹ es alquilo de C₁₋₆;
- (r) R⁹ es fenilo no sustituido o sustituido;
- (s) R⁸ y R⁹ son de manera independiente alquilo de C₁₋₆;
- (t) R⁸ y R⁹ son metilo;
- (u) R⁸ y R⁹ son etilo;
- 10 (v) R⁹ se selecciona de fenilo o heterociclilo de 5-9 miembros aromático, en donde el fenilo o el heterociclilo aromático están sustituidos opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de metoxi, hidroxí, halo, nitro, ciano, trifluorometilo y alquilo de C₁₋₃;
- (w) R⁹ se selecciona de fenilo, piridilo, pirimidilo, furilo,
- 15 tiofurilo, imidazolilo, (imidazolil)alquileo de C₁₋₆, oxazolilo, tiazolilo, 2,3-dihidro-indolilo, bencimidazolilo, 2-oxobencimidazolilo, (tetrazolil)alquileo de C₁₋₆, tetrazolilo, (triazolil)alquileo de C₁₋₆, triazolilo, (pirrolil)alquileo de C₁₋₆, pirrolidinilo y pirrolilo;
- (x) R⁹ es piridilo sustituido o no sustituido;
- 20 (y) X es O; y
- (z) combinaciones de (a) hasta (z) anteriores.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), seleccionados del grupo que consiste de:

- 5 (4-[[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
Diclorhidrato de la (4-azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
(4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-sec-butil-piperacin-1-il)-metanona;
(4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-{4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-
10 metanona;
(4-Butil-piperacin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;
(4-Butil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
(4-Butil-piperacin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-
metanona;
15 (4-Butil-piperacin-1-il)-{4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-fenil}-
metanona;
(4-Ciclohexil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
Diclorhidrato de la (4-dietilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
20 Diclorhidrato de la (4-dimetilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
Diclorhidrato de la (4-dimetilaminometil-fenil)-{4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-metanona;

- (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-[(2-metoxi-etil)-propil-amino]-metil)-
 fenil)-metanona;
- 5 (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 Diclóridrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-fenilaminometil-
 fenil)-metanona;
- (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
 Diclóridrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-pirrolidin-1-
 10 ilmetil-fenil)-metanona;
- (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
 Diclóridrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-(3-trifluorometil-
 piperidin-1-ilmetil)-fenil)-metanona;
- (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-(4-isopropil-piperacin-1-ilmetil)-
 15 fenil)-metanona;
- (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil)-
 metanona;
- (4-Isopropil-piperacin-1-il)-[4-(piridin-2-ilaminometil)-fenil]-
 metanona;
- 20 (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-[(2-metoxi-1-metil-etilamino)-metil]-
 fenil)-metanona;
- (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-[(4-trifluorometil-fenilamino)-metil]-
 fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-{4-[(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-metanona;

Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-{4-[(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-metanona;

5 Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenil}-metanona;

Diclorhidrato de la (4-metil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

10 Diclorhidrato de la (4-metil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-sec-butil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-fenilaminometil-fenil)-metanona;

15 (4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-sec-butil-piperacin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;

20 {3-(4-Bencil-piperidin-1-ilmetil)-fenil)-(4-metil-piperacin-1-il)-metanona;

Diclorhidrato de la {4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la {4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-fenilaminometil-fenil}-metanona;

{4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-piperidin-1-ilmetil-fenil}-metanona;

5 {4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil}-metanona;

Diclorhidrato de la {4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;

10 {4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-(decahidro-isoquinolin-2-ilmetil)-fenil}-metanona;

Diclorhidrato de la {4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-((4-trifluorometil-fenilamino)-metil)-fenil}-metanona;

{4-(1-Metil-heptil)-piperacin-1-il}-{4-morfolin-4-ilmetil-fenil}-metanona;

15 {4-(1-Metil-heptil)-piperacin-1-il}-{4-piperidin-1-ilmetil-fenil}-metanona;

Diclorhidrato de la {4-(bencilamino-metil)-fenil}-{4-isopropil-piperacin-1-il}-metanona;

20 {4-(Bencilamino-metil)-fenil}-{4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-metanona; y

Diclorhidrato de la {4-((5-cloro-piridin-2-ilamino)-metil)-fenil}-{4-isopropil-piperacin-1-il}-metanona.

De manera preferida, los procedimientos de la presente invención están dirigidos a hacer compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

- 5 (4-[[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
Diclorhidrato de la (4-azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
(4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-sec-butil-piperacin-1-il)-metanona;
(4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il)-
10 metanona;
(4-Butil-piperacin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;
(4-Butil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;
(4-Butil-piperacin-1-il)-(4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil)-
metanona;
15 (4-Ciclohexil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;
Diclorhidrato de la (4-dietilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
Diclorhidrato de la (4-dimetilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;
20 Diclorhidrato de la (4-dimetilaminometil-fenil)-(4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il)-metanona;
(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(3-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-[(2-metoxi-etil)-propil-amino]-metil)-fenil)-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-fenilaminometil-
5 fenil)-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

10 Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-{4-(4-isopropil-piperacin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil}-
15 metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-[4-(piridin-2-ilaminometil)-fenil]-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-{4-[(2-metoxi-1-metil-etilamino)-metil]-fenil}-metanona;

20 Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-{4-[(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-metanona;

Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-{4-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-metil]-fenil}-metanona;

Diclorhidrato de la (4-metil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-metil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

5 (4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-sec-butil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-fenilaminometil-fenil)-metanona;

(4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

10 (4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-sec-butil-piperacin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;

Diclorhidrato de la {4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

15 {4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

{4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

20 Diclorhidrato de la {4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;

{4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-(decahidro-isoquinolin-2-ilmetil)-fenil}-metanona;

Diclorhidrato de la {4-(bencilamino-metil)-fenil}-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;

{4-(Bencilamino-metil)-fenil}-{4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-metanona; y

- 5 Diclorhidrato de la {4-[(5-Cloro-piridin-2-ilamino)-metil]-fenil}-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona.

De manera preferida, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I), seleccionado del grupo que consiste de:

- 10 (4-[[Etil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;

(4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-sec-butil-piperacin-1-il)-metanona;

- 15 (4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il)-metanona;

(4-Butil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-Ciclohexil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

- 20 Diclorhidrato de la (4-dietilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-dimetilaminometil-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-dimetilaminometil-fenil)-{4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-[(2-metoxi-etil)-propil-amino]-metil)-fenil)-metanona;

5 (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

10 Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-{4-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-fenil}-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-[4-(piridin-2-ilaminometil)-fenil]-metanona;

15 (4-Isopropil-piperacin-1-il)-{4-[(2-metoxi-1-metil-etilamino)-metil]-fenil}-metanona;

(4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;

20 Diclorhidrato de la (4-sec-butil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la {4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-morfolin-4-ilmetil-fenil}-metanona;

{4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-piperidin-1-ilmetil-fenil}-metanona;

5 {4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil}-metanona;

Diclorhidrato de la {4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;

10 {4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il}-{4-(decahidro-isoquinolin-2-ilmetil)-fenil}-metanona;

Diclorhidrato de la {4-(bencilamino-metil)-fenil}-{4-isopropil-piperacin-1-il}-metanona; y

{4-(Bencilamino-metil)-fenil}-{4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il}-metanona.

15 De manera más preferida, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I), seleccionado del grupo que consiste de:

Diclorhidrato de la (4-azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-isopropil-piperacin-1-il)-metanona;

20 (4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-sec-butil-piperacin-1-il)-metanona;

(4-Ciclohexil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-{4-(3-trifluorometil-piperidin-1-ilmetil)-fenil}-metanona;

5 (4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-dimetilaminometil-fenil)-metanona;

(4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la {4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

10 {4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona; y

{4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona.

De manera aún más preferida, la presente invención está dirigida
15 a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I),
seleccionado del grupo que consiste de:

(4-Azepan-1-ilmetil-fenil)-(4-sec-butil-piperacin-1-il)-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-sec-Butil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

20 {4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

{4-(1-Etil-propil)-piperacin-1-il)-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanona;

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona;

Diclorhidrato de la (4-sec-butil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona; y

Diclorhidrato de la {4-(1-etil-propil)-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

La presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I). El procedimiento de la presente invención es ventajoso para propósitos a gran escala y/o comerciales, debido a que no requiere el aislamiento y/o purificación de intermediarios oleosos; y

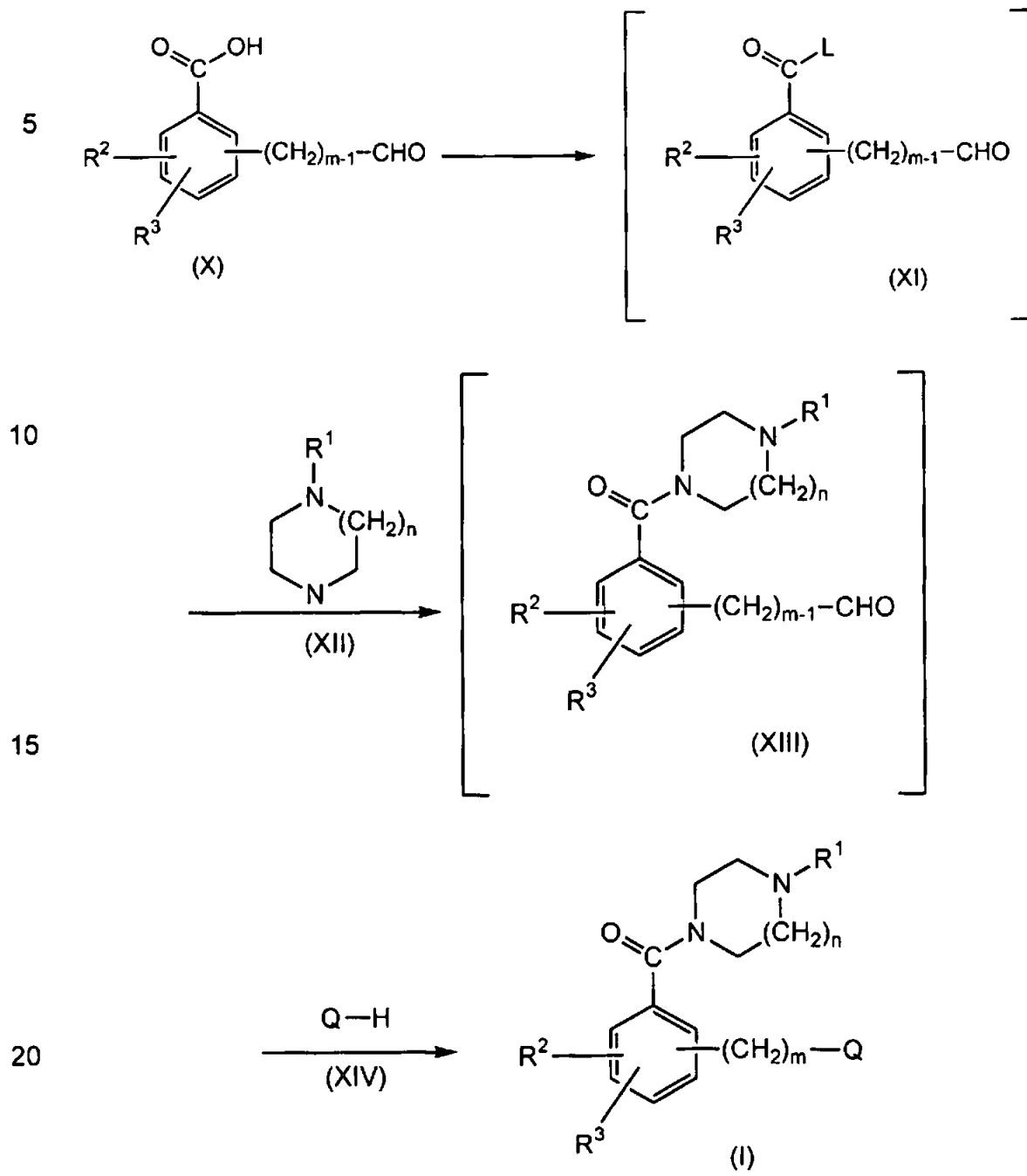
10 no requiere cromatografía en columna que es impráctica y altamente prohibitiva en costo a una escala grande y/o comercial. Además, el procedimiento de la presente invención puede terminarse en un solo sistema de solvente, mientras que el procedimiento como se describe en la

Publicación de la Solicitud de Patente de E.U.A. 2004-0010746 A1, publicada

15 en Abril 21, del 2005 (también publicada como la Publicación del PCT WO 2004/037801, Mayo 6, del 2004), requiere múltiples solventes (incluyendo solventes de reacción y de tratamiento extractivo).

La presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), como se describe con más detalle

20 en el Esquema 1 siguiente.

ESQUEMA 1

En consecuencia, un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se activa de acuerdo con métodos conocidos, en un primer solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de
5 fórmula (XI), en donde L es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, -OC(O)O-alquilo de C₁₋₄, OBt (en donde el agente activante es HOBt), -imidazolidina (en donde el agente activante es CDI), y lo similar; de manera preferida cloro.

Por ejemplo, en donde L es cloro, el compuesto de fórmula (X)
10 se hace reaccionar con un agente clorante adecuado tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo y lo similar, de manera preferida, aproximadamente 1.05 equivalentes de cloruro de oxalilo en la presencia de una cantidad catalítica de DMF; en un solvente orgánico tal como THF, tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo y lo similar, de
15 manera preferida THF. De manera alterna, el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con un reactivo de Vilsmeier (cloruro de clorometileno-dimetilamonio) en un solvente orgánico tal como DCM; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (XI) no está aislado.

20 El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en donde el compuesto de fórmula (XII) está presente de manera preferida en una

cantidad igual a aproximadamente un equivalente, de manera más preferida aproximadamente 0.95 equivalentes; en la presencia de una base orgánica o inorgánica (sólida o acuosa) tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sodio, carbonato de potasio y lo similar, de manera preferida

5 NaOH acuoso al 50%; en donde la base es orgánica, de manera preferida en la ausencia de agua; en un segundo solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida THF; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

El compuesto de fórmula (XIII) no está aislado.

10 El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en donde el compuesto de fórmula (XIV) está presente de manera preferida en una cantidad mayor que aproximadamente un equivalente, de manera más

15 preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, de manera aún más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.5 equivalentes, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2 equivalentes; en la presencia de

20 un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborohidruro de sodio y lo similar, de manera preferida, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en donde el agente reductor está presente de manera preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de manera más

preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.5 equivalentes; en un tercer solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida, THF; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

- 5 De manera preferida, el compuesto de fórmula (I) no está aislado y/o purificado. De manera más preferida, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (I). Opcionalmente, el compuesto de fórmula (I) se aísla y/o purifica de acuerdo
- 10 con métodos conocidos.

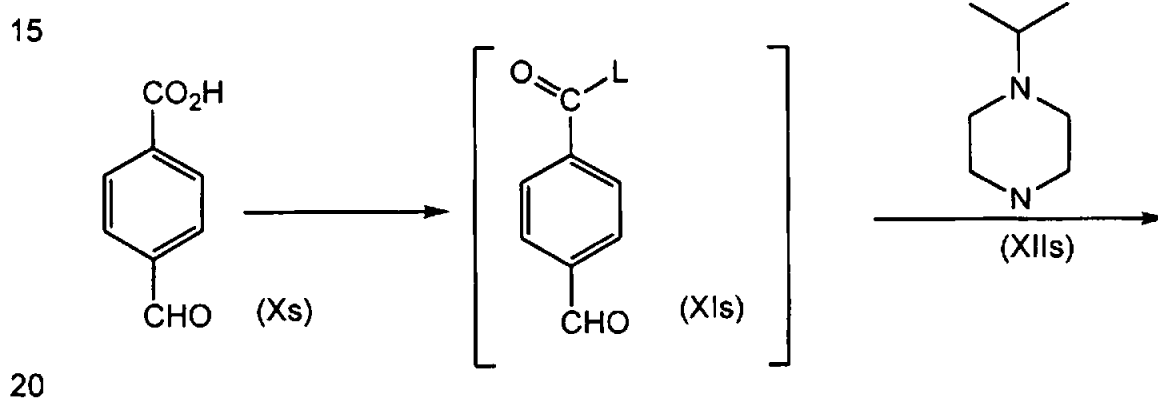
De manera preferida, el primer solvente orgánico, el segundo solvente orgánico y el tercer solvente orgánico son los mismos. De manera preferida, la conversión del compuesto de fórmula (X) al compuesto correspondiente de fórmula (I) se termina en un sistema de un solo solvente.

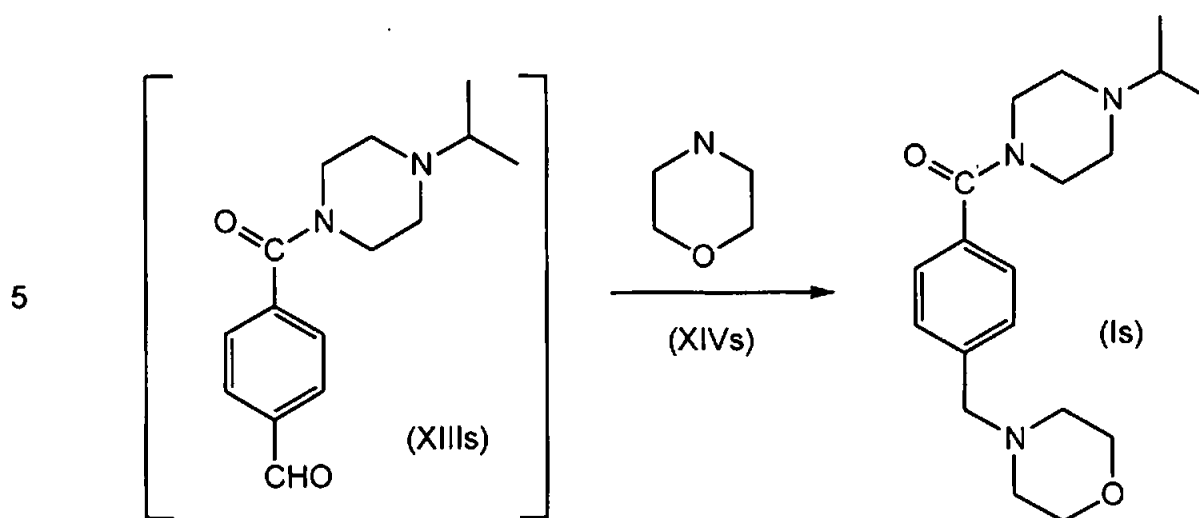
- 15 En una modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar además con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de manera adecuada, para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (I). En una modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) no
- 20 está aislado y se hace reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado de manera adecuada para proporcionar la farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (I).

Alguien con experiencia en la técnica reconocerá que la síntesis de los compuestos de fórmula (I), en donde el grupo sustituyente $-(CH_2)_m-Q$ está unido a la posición 2 en el anillo de fenilo, el aldehído del compuesto de fórmula (X) está protegido de manera preferida, con grupos protectores adecuados de acuerdo con los métodos conocidos, hasta después de la reacción con el compuesto de fórmula (XII), y a continuación se desprotege para reaccionar con el compuesto de fórmula (XIV).

En una modalidad, la presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (Is), también conocido como la (4-isopropil-piperacín-1-il)-(4-morfolín-4-ilmetil-fenil)-metanona, como se describe con mayor detalle en el Esquema 2 siguiente.

ESQUEMA 2





En consecuencia, un compuesto sustituido de manera adecuada
 10 de fórmula (Xs), también conocido como el ácido 4-formil-benzoico, un
 compuesto conocido, se activa de acuerdo con métodos conocidos, en un
 primer solvente orgánico, para proporcionar el compuesto correspondiente de
 fórmula (XIs), en donde L es un grupo saliente adecuado tal como cloro,
 bromo, -OC(O)O-alquilo de C₁₋₄, OBt (en donde el agente activante es HOBT),
 15 -imidazolidina (en donde el agente activante es CDI), y lo similar; de manera
 preferida cloro.

Por ejemplo, en donde L es cloro, el compuesto de fórmula (Xs)
 se hace reaccionar con un agente clorante adecuado tal como cloruro de
 oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo, y lo similar, de manera
 20 preferida aproximadamente 1.05 equivalentes de cloruro de oxalilo en la
 presencia de una cantidad catalítica de DMF; en un solvente orgánico tal
 como THF, tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo y lo similar, de
 manera preferida THF. De manera alterna, el compuesto de fórmula (Xs) se

hace reaccionar con el reactivo de Vilsmeier (cloruro de clorometilen-dimetilamonio) en un solvente orgánico tal como DCM; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (XIIs) no está aislado.

- 5 El compuesto de fórmula (XIIs) se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XIIIs), también conocido como N-isopropilpiperacina, un compuesto conocido; en donde el compuesto de fórmula (XIIIs) está presente de manera preferida en una cantidad igual a aproximadamente un equivalente, de manera más preferida
- 10 aproximadamente 0.95 equivalentes; en la presencia de una base orgánica o inorgánica (sólida o acuosa) tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sodio, carbonato de potasio y lo similar, de manera preferida NaOH acuoso al 50%; en donde la base es orgánica, de manera preferida en la ausencia de agua; en un segundo solvente orgánico tal como THF, tolueno,
- 15 acetonitrilo y lo similar, de manera preferida THF; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIIIs), también conocido como 4-(4-isopropil-piperacina-1-carbonil)-benzaldehído.

El compuesto de fórmula (XIIIs) no está aislado.

- El compuesto de fórmula (XIIIs) se hace reaccionar con un
- 20 compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XIVs), también conocido como morfina, un compuesto conocido, en donde el compuesto de fórmula (XIVs) está presente de manera preferida en una cantidad mayor que aproximadamente un equivalente, de manera más preferida en una cantidad

en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, de manera aún más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.5 equivalentes, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2 equivalentes; en la presencia de un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborohidruro de sodio y lo similar, de manera preferida, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en donde el agente reductor está presente de manera preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.5 equivalentes; en un tercer solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida, THF; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Is), también conocido como (4-isopropil-piperacín-1-il)-(4-morfolín-4-ilmetil-fenil)-metanona.

De manera preferida, el compuesto de fórmula (Is) no está aislado y/o purificado. De manera más preferida, el compuesto de fórmula (Is) se hace reaccionar, de acuerdo con los métodos conocidos, para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (Is), de manera aún más preferida la sal de monosuccinato del compuesto de fórmula (Is). Opcionalmente, el compuesto de fórmula (Is) se aísla y/o purifica de acuerdo con métodos conocidos.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (Is) se hace reaccionar además con un ácido farmacéuticamente

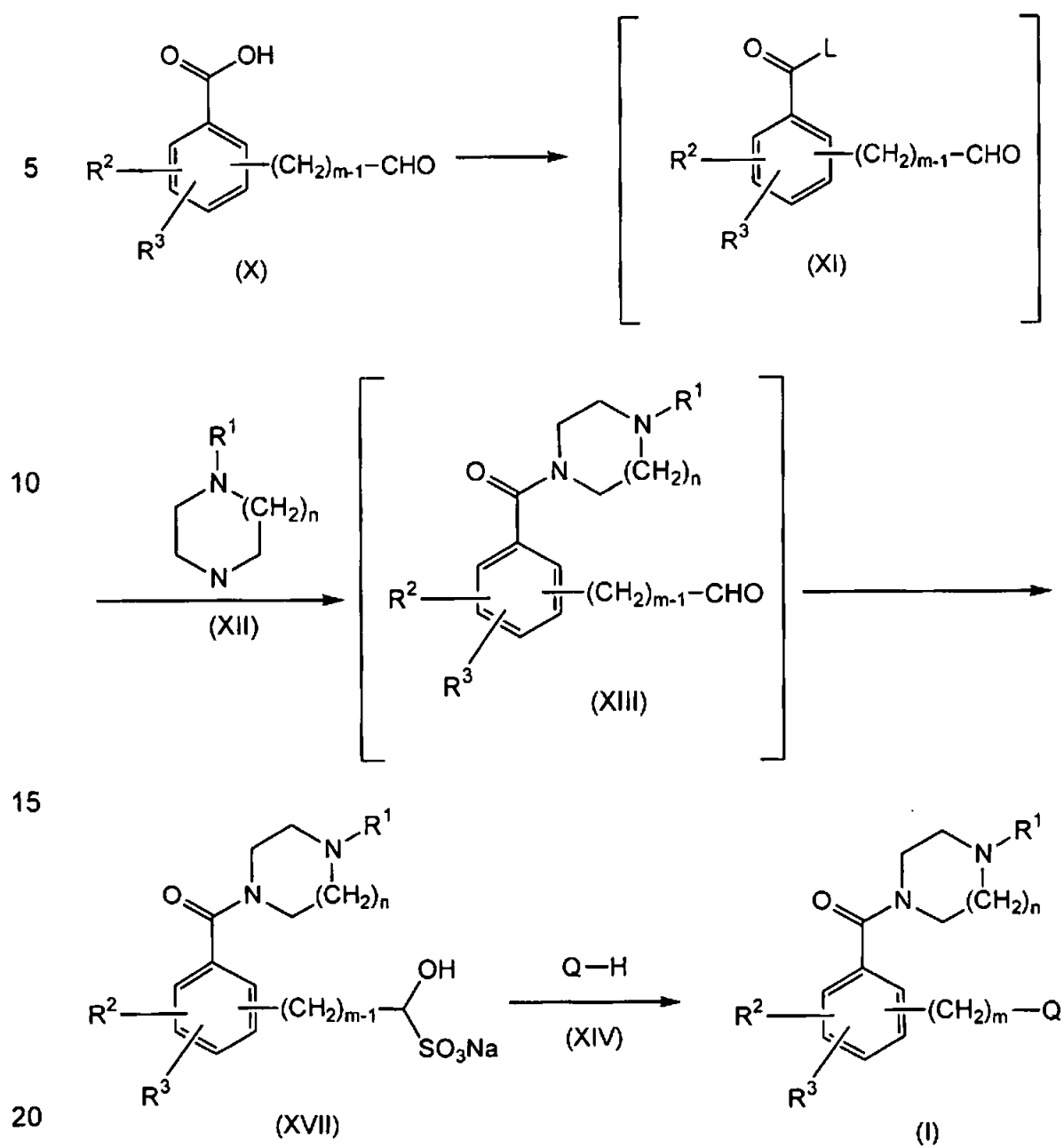
aceptable seleccionado de manera adecuada, para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (Is). En una modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (Is) no está aislado y se hace reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable
5 seleccionado de manera adecuada, para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (Is).

La Publicación de la Solicitud de Patente de E.U.A. 2004-0010746 A1, publicada en Abril 21, del 2005 (también publicada como la Publicación del PCT WO 2004/037801, Mayo 6, del 2004), describe un
10 procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I). En una modalidad, la presente invención está dirigida a mejoras en el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente de E.U.A. 2004-0010746 A1.

De manera más específica, las mejoras de las presente
15 invención son la preparación de un intermediario de bisulfito (un compuesto de fórmula (XVII)) en los Esquemas que siguen en la presente), que puede aislarse como un sólido, proporcionando por lo tanto un medio mejorado de purificación (en el procedimiento descrito en la Publicación de la Solicitud de Patente de E.U.A. 2004-0010746 A1, el intermediario de aldehído de fórmula
20 (XIII) se aísla como un aceite y a continuación se purifica mediante cromatografía en columna). Además, el intermediario de bisulfito proporciona una estabilidad y vida útil mejoradas con relación al intermediario de aldehído.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a un procedimiento para la purificación del intermediario de aldehído, un compuesto de fórmula (XII), que comprende la preparación de su derivado de bisulfito correspondiente, el aislamiento del derivado de bisulfito como un sólido, mediante por ejemplo, filtración, y opcionalmente, la purificación de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización a partir de un solvente adecuado tal como metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida etanol. El derivado de bisulfito puede hacerse reaccionar entonces además como se describe en la presente para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I) o de manera alterna, pueden hacerse reaccionar para volver a formar el compuesto de fórmula (XIII), que a continuación se hace reaccionar de acuerdo con los procedimientos como se describe en la presente, para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).

El procedimiento mejorado de la presente invención es como se describe con más detalle en el Esquema 3 siguiente.

ESQUEMA 3

En consecuencia, un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se activa de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XI), en donde L es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, -OC(O)O-alquilo de C₁₋₄, OBt (en donde el agente activante es HOBt), -imidazolidina (en donde el agente activante es CDI), y lo similar; de manera preferida cloro.

Por ejemplo, en donde L es cloro, el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con un agente clorante adecuado tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo y lo similar, de manera preferida aproximadamente 1.05 equivalentes de cloruro de tionilo en la presencia de una cantidad catalítica de DMF; en un solvente orgánico tal como THF, tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida THF. De manera alterna, el compuesto de fórmula (X) se hace reaccionar con el reactivo de Vilsmeier (cloruro de clorometileno-dimetilamonio) en un solvente orgánico tal como DCM; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente.

De manera preferida, el compuesto de fórmula (XI) no está aislado.

El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en donde el compuesto de fórmula (XII) está presente de manera preferida en una

cantidad igual a aproximadamente un equivalente, de manera más preferida aproximadamente 0.95 equivalentes; en la presencia de una base orgánica o inorgánica (sólida o acuosa) tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sodio, carbonato de potasio y lo similar, de manera preferida
5 TEA; en donde la base es orgánica, de manera preferida en la ausencia de agua; en un solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida THF; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

De manera preferida, el compuesto de fórmula (XIII) no está
10 aislado.

El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con una fuente adecuada de bisulfito tal como NaHSO₃, KHSO₃ y lo similar, de manera preferida NaHSO₃ acuoso; en donde la fuente de bisulfito está presente de manera preferida en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente un
15 equivalente, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de manera aún más preferida en una cantidad igual a aproximadamente 1.2 equivalentes; en un solvente orgánico polar tal como metanol, etanol, THF, DMF, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida etanol; para proporcionar el bisulfito
20 correspondiente, el compuesto de fórmula (XVII).

De manera preferida, el compuesto de fórmula (XVII) se aísla mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante filtración y lavado con un solvente orgánico adecuado tal como etanol, hexano y lo similar; y a

continuación además, se purifica opcionalmente mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización a partir de un solvente adecuado tal como metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida etanol.

5 El compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar en un procedimiento de 2 pasos y de 1 paso, en donde el bisulfito se hace reaccionar para liberar el aldehído correspondiente, el compuesto de fórmula (XIII) y el compuesto de aldehído de fórmula (XIII) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XIV) para proporcionar el compuesto correspondiente
10 de fórmula (I).

De manera más específica, el compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, en donde el compuesto de fórmula (XIV) está presente de manera
15 preferida en una cantidad mayor que aproximadamente un equivalente, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes; de manera aún más preferida, aproximadamente 2 equivalentes; en la presencia de un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborohidruro de sodio y lo similar, de manera
20 preferida, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en donde el agente reductor está presente de manera preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.5

equivalentes; en la presencia de una base orgánica o inorgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH y lo similar, de manera preferida NaOH acuoso al 10%; en un solvente orgánico tal como dicloroetano, THF, tolueno, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida, dicloroetano; opcionalmente en la
5 presencia de una fuente de ácido tal como la arcilla ácida de Montmorilonita K-10 (disponible de Aldrich), Nafion-H (CA Reg. No. 63937-00-8), y lo similar; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

Alguien con experiencia en la técnica reconocerá que en donde la cantidad del compuesto de fórmula (XIV) es mayor que o igual a
10 aproximadamente 2 equivalentes, entonces un equivalente del compuesto de fórmula (XIV) actúa como la base orgánica o inorgánica para liberar el aldehído, el compuesto de fórmula (XIII) y por lo tanto, no es necesaria una base orgánica o inorgánica adicional.

De manera alterna, el compuesto de fórmula (XVII) se hace
15 reaccionar con una base orgánica o inorgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH y lo similar, de manera preferida NaOH acuoso al 10%; en donde la base está presente de manera preferida en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente 1 equivalente, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes; de
20 acuerdo con los métodos conocidos para eliminar el bisulfito y liberar el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar a continuación con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XIV), en donde

el compuesto de fórmula (XIV) está presente de manera preferida en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente 1 equivalente, de manera preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes; en la presencia de un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborohidruro de sodio y lo similar, de manera preferida, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en donde el agente reductor está presente de manera preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.5 equivalentes; opcionalmente en la presencia de una fuente de ácido tal como la arcilla ácida de Montmorillonita K-10 (disponible de Aldrich), Nafion-H (CA Reg. No. 63937-00-8), y lo similar; en un solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida, THF; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

De manera alterna, el compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XIV) de acuerdo con los métodos descritos en la presente o como se describió en la Publicación de la Solicitud de Patente de E.U.A. 2004-0010746 A1, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

De manera preferida, el compuesto de fórmula (I) se aísla de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, mediante evaporación con solvente. El compuesto de fórmula (I) puede además, opcionalmente, hacerse

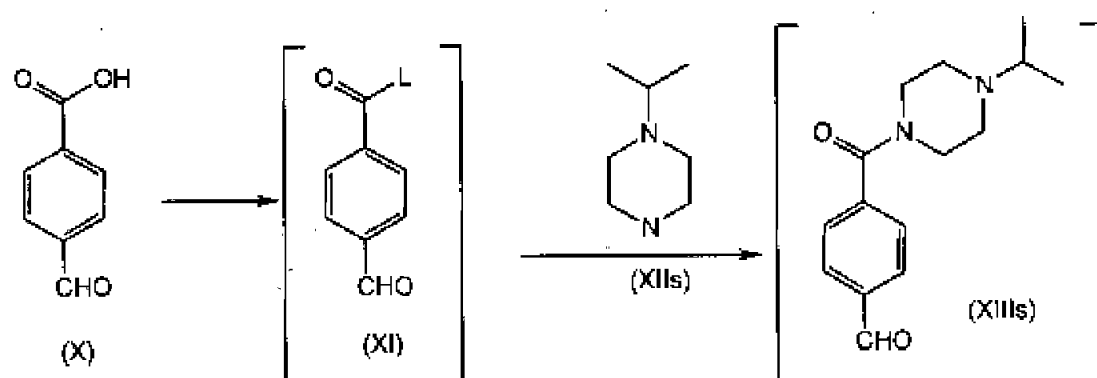
reaccionar de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar su sal farmacéuticamente aceptable correspondiente.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a mejoras en el procedimiento descrito en la Publicación de la Solicitud de Patente de E.U.A. 2004-0010746 A1, para la preparación del compuesto de fórmula (Is), también conocido como la (4-isopropil-piperacín-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, como se describe con más detalle en el Esquema 4 siguiente.

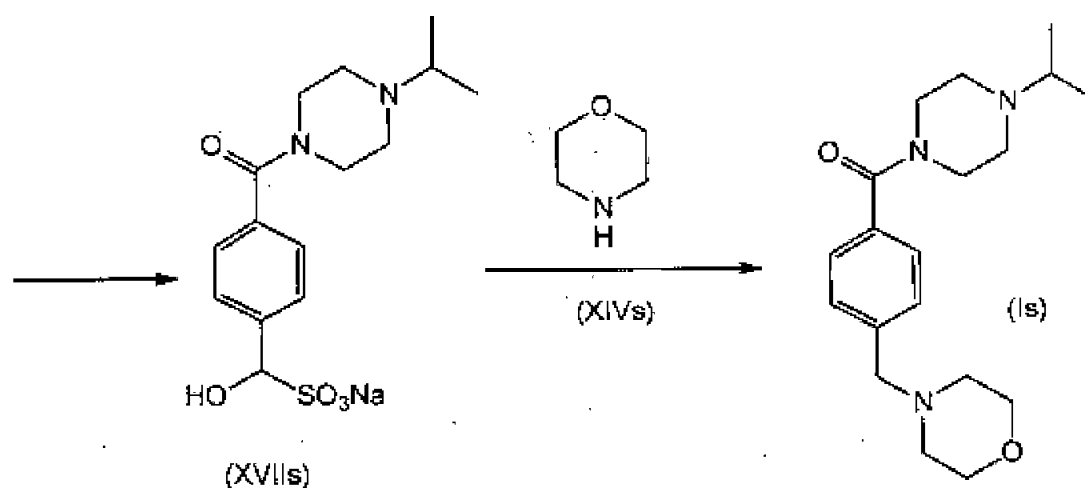
10

ESQUEMA 4

15



20



En consecuencia, un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (Xs), también conocido como 4-formil-benzaldehído, un compuesto conocido, se activa de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Xls), en donde L es un grupo saliente
5 adecuado tal como cloro, bromo, -OC(O)O-alquilo de C₁₋₄, OBt (en donde el agente activante es HOBt), -imidazolidina (en donde el agente activante es CDI), y lo similar; de manera preferida cloro.

Por ejemplo, en donde L es cloro, el compuesto de fórmula (Xs) se hace reaccionar con un agente clorante adecuado tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo y lo similar, de manera preferida
10 aproximadamente 1.05 equivalentes de cloruro de tionilo en la presencia de una cantidad catalítica de DMF en un solvente orgánico tal como THF, tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida THF. De manera alterna, el compuesto de fórmula (Xs) se hace
15 reaccionar con el reactivo de Vilsmeier (cloruro de clorometilen-dimetilamonio) en un solvente orgánico tal como DCM; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente temperatura ambiente.

De manera preferida, el compuesto de fórmula (Xls) no está aislado.

20 El compuesto de fórmula (Xls) se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (Xlls), también conocido como 4-isopropilpiperacina, un compuesto conocido, en donde el compuesto de fórmula (Xlls) está presente de manera preferida en una

cantidad igual a aproximadamente un equivalente, de manera más preferida aproximadamente 0.95 equivalentes; en la presencia de una base orgánica o inorgánica (sólida o acuosa) tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sodio, carbonato de potasio y lo similar, de manera preferida
5 TEA; en donde la base es orgánica, de manera preferida en la ausencia de agua; en un solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida THF; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIIIs).

De manera preferida, el compuesto de fórmula (XIIIs) no está
10 aislado.

El compuesto de fórmula (XIIIs) se hace reaccionar con una fuente adecuada de bisulfito tal como NaHSO₃, KHSO₃ y lo similar, de manera preferida NaHSO₃ acuoso; en donde la fuente de bisulfito está presente de manera preferida en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente un
15 equivalente, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de manera aún más preferida en una cantidad igual a aproximadamente 1.2 equivalentes; en un solvente orgánico polar tal como metanol, etanol, THF, DMF, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida etanol; para proporcionar el bisulfito
20 correspondiente, el compuesto de fórmula (XVIIIs).

De manera preferida, el compuesto de fórmula (XVIIIs) se aísla mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante filtración y lavado con un solvente orgánico adecuado tal como etanol, hexano y lo similar; y a

continuación además, se purifica opcionalmente mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante recristalización a partir de un solvente adecuado tal como metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida etanol.

5 El compuesto de fórmula (XVIIIs) se hace reaccionar en un procedimiento de 2 pasos o 1 paso, en donde el bisulfito se hace reaccionar para liberar el aldehído correspondiente, el compuesto de fórmula (XIIIs) y el compuesto del aldehído de fórmula (XIIIs) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XIVs) para proporcionar el compuesto correspondiente
10 de fórmula (Is).

De manera más específica, el compuesto de fórmula (XVIIIs) se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XIVs), también conocido como morfolina, un compuesto conocido, en donde el compuesto de fórmula (XIVs) está presente de manera preferida en una
15 cantidad mayor que aproximadamente un equivalente, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes; de manera aún más preferida, aproximadamente 2 equivalentes; en la presencia de un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborohidruro de sodio y lo similar, de manera
20 preferida, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en donde el agente reductor está presente de manera preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.5

equivalentes; en la presencia de una base orgánica o inorgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH y lo similar, de manera preferida NaOH acuoso al 10%; en un solvente orgánico tal como dicloroetano, THF, tolueno, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida, dicloroetano; opcionalmente en el

5 la presencia de una fuente de ácido tal como arcilla ácida Montmorillonita K-10 (disponible de Aldrich), Nafion-H (CA Reg. No. 63937-00-8), y lo similar; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Is).

Alguien con experiencia en la técnica reconocerá que en donde la cantidad del compuesto de fórmula (XIVs) es mayor que o igual a

10 aproximadamente 2 equivalentes, entonces un equivalente del compuesto de fórmula (XIVs) actúa como la base orgánica o inorgánica para liberar el aldehído, el compuesto de fórmula (XIIIIs) y por lo tanto, no es necesaria la base orgánica o inorgánica adicional.

De manera alterna, el compuesto de fórmula (XVIIIs) se hace

15 reaccionar con una base orgánica o inorgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH y lo similar, de manera preferida NaOH acuoso al 10%; en donde la base está presente de manera preferida en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente 1 equivalente, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes; de

20 acuerdo con los métodos conocidos para eliminar el bisulfito y liberar el compuesto correspondiente de fórmula (XIIIIs).

El compuesto de fórmula (XIIIIs) se hace reaccionar entonces con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XIVs), en donde el

compuesto de fórmula (XIVs) está presente de manera preferida en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente 1 equivalente, de manera preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes; en la presencia de un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborohidruro de sodio y lo similar, de manera preferida, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en donde el agente reductor está presente de manera preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de manera más preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.5 equivalentes; opcionalmente en la presencia de una fuente de ácido tal como la arcilla ácida Montmorilonita K-10 (disponible de Aldrich), Nafion-H (CA Reg. No. 63937-00-8), y lo similar; en un solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida, THF; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Is).

De manera alterna, el compuesto de fórmula (XIIIIs) se hace reaccionar con un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula (XIVs) de acuerdo con los métodos descritos en la presente o como se describió en la Publicación de la Solicitud de Patente de E.U.A. 2004-0010746 A1, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Is).

De manera preferida, el compuesto de fórmula (Is) se aísla de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, mediante evaporación del solvente. El compuesto de fórmula (Is) puede además, opcionalmente, hacerse reaccionar de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar su

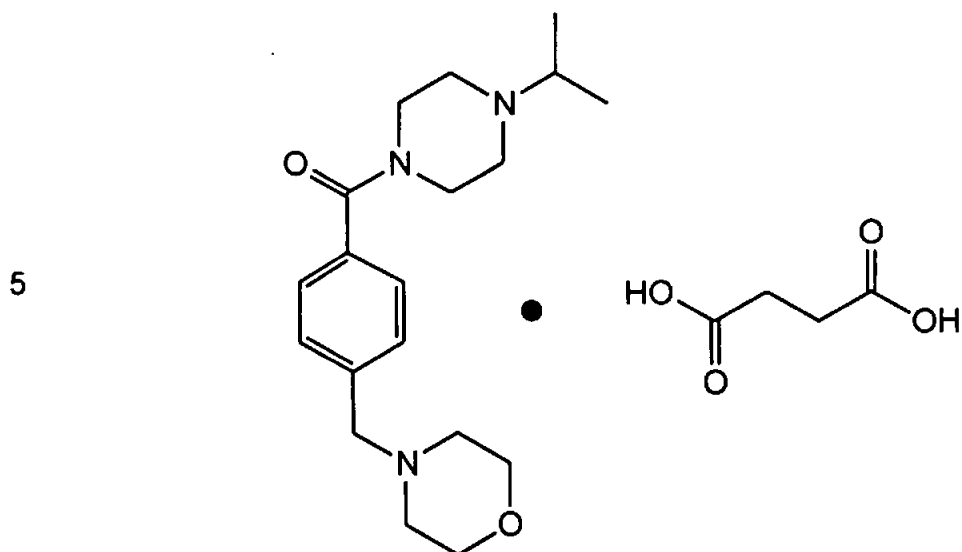
sal farmacéuticamente aceptable correspondiente, de manera preferida, su sal de monosuccinato correspondiente.

La presente invención está dirigida además a sales cristalinas novedosas del compuesto de fórmula (I). En una modalidad, la presente
5 invención está dirigida a una sal de maleato, fumarato, succinato, clorhidrato o bromhidrato del compuesto de fórmula (I).

La presente invención está dirigida además a sales cristalinas novedosas del compuesto de fórmula (Is). En una modalidad, la presente invención está dirigida a una sal de maleato, fumarato, succinato, clorhidrato o
10 bromhidrato del compuesto de fórmula (Is).

En una modalidad, la presente invención está dirigida a una sal de succinato cristalina del compuesto de fórmula (Is). En otra modalidad, la sal de succinato cristalina del compuesto de fórmula (Is) es una sal de monosuccinato. La sal de monosuccinato cristalina del compuesto de fórmula
15 (Is) es no higroscópica. La sal de monosuccinato del compuesto de fórmula (Is) se determinó que es cristalina mediante XRD y DSC; y no higroscópica mediante DVS.

La sal de monosuccinato cristalina del compuesto de fórmula (Is) puede representarse mediante la siguiente estructura química:



10 La sal de succinato cristalina del compuesto de fórmula (Is) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (Is) con ácido succínico; en donde el ácido succínico está presente de manera preferida en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de manera más preferida aproximadamente 1.3 equivalentes; en
15 un solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida en un solvente orgánico en el cual el ácido succínico es soluble, de manera más preferida en THF.

 La sal de succinato cristalina del compuesto de fórmula (Is) se purifica de manera preferida de acuerdo con métodos conocidos, de manera
20 más preferida, mediante recristalización a partir de un solvente adecuado tal como etanol absoluto, metanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo y lo similar, de manera preferida de etanol absoluto.

La presente invención está dirigida además a una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (Is), en donde la sal es una sal de maleato, fumarato, clorhidrato o bromhidrato del compuesto de fórmula (Is). En otra modalidad, la sal del compuesto de fórmula (Is) es una
5 sal de bis-maleato, monofumarato, diclorhidrato o dibromhidrato del compuesto de fórmula (Is). Las sales de bis-maleato, monofumarato, diclorhidrato y dibromhidrato del compuesto de fórmula (Is) pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (Is) con un ácido correspondiente (es decir, ácido maleico, ácido fumárico, HCl y HBr,
10 respectivamente), como se describe con más detalle en los Ejemplos que siguen en la presente.

La sal de bis-maleato del compuesto de fórmula (Is) se determinó que es cristalina mediante XRD y DSC; e higroscópica mediante DVS. La sal de fumarato del compuesto de fórmula (Is) se determinó que es
15 cristalina mediante XRD y DSC; y estable a humedades relativas de hasta aproximadamente 70% mediante DVS. La sal del diclorhidrato del compuesto de fórmula (Is) se determinó que es parcialmente cristalina mediante XRD y DSC; y un monohidrato mediante Karl-Fisher e higroscópica mediante DVS. La sal de dibromhidrato del compuesto de fórmula (Is) se determinó que es
20 parcialmente cristalina mediante XRD y DSC; un semihidrato mediante Kart-Fisher; e higroscópica por encima de aproximadamente 10% de HR mediante DVS.

Las sales del compuesto de fórmula (Is) pueden caracterizarse por su patrón de difracción con polvo de rayos X correspondiente. Los patrones de difracción con rayos X listados en la presente se midieron utilizando un detector X-Celerator. La muestra se retrocargó en un soporte de rayos X convencional y se exploró de 3 a 35°2θ con un tamaño de paso de 0.0165°2θ y un tiempo por paso de 10.16 segundos. La velocidad de exploración efectiva fue de 0.2067°/segundo. Los ajustes de voltaje y corriente del instrumento fueron 45 kV y 40 mA.

La sal de monosuccinato cristalina del compuesto de fórmula (Is) puede caracterizarse mediante su patrón de difracción con rayos X, que comprende los picos como se listan en el Cuadro 1, a continuación.

CUADRO 1

Posición [°2θ]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
8.782	10.0698	100.00
13.161	6.7274	62.86
14.587	6.0728	13.50
15.961	5.5527	21.15
17.308	5.1237	24.32
17.555	5.0520	46.94
19.767	4.4915	22.73
20.210	4.3941	19.15
20.415	4.3503	19.40
23.802	3.7383	48.59
26.429	3.3728	49.97

De manera preferida, la sal de monosuccinato cristalina del compuesto de fórmula (Is) está caracterizada por su patrón de XRD, que

comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a aproximadamente 25%, como se lista en el Cuadro 2 siguiente.

CUADRO 2

5

Posición [°2θ]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
8.782	10.0698	100.00
13.161	6.7274	62.86
17.555	5.0520	46.94
23.802	3.7383	48.59
26.429	3.3728	49.97

En una modalidad, la sal de monosuccinato cristalina del compuesto de fórmula (Is) está caracterizada por las posiciones del pico (en °2θ) en su espectro de XRD para picos con una intensidad relativa mayor que aproximadamente 10%, de manera preferida con una intensidad relativa mayor que aproximadamente 25%.

La sal de monofumarato cristalina del compuesto de fórmula (Is) puede caracterizarse por su patrón de difracción con rayos X, que comprende los picos como se listan en el Cuadro 3, a continuación.

CUADRO 3

20

Posición [°2θ]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
9.164	9.6501	68.78
13.652	6.4862	98.14
18.182	4.8791	74.48
20.318	4.3708	24.49
22.682	3.9204	11.12
24.146	3.6859	35.43
24.529	3.6293	60.71

25.361	3.5121	12.35
27.081	3.2928	85.98
27.330	3.2633	100.00
28.644	3.1165	19.53
28.813	3.0986	12.99
31.889	2.806	19.76
31.971	2.799	12.26

5

De manera preferida, la sal de monofumarato cristalina del compuesto de fórmula (Is) está caracterizada por su patrón de XRD que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual que aproximadamente 25%, como se lista en el Cuadro 4 a continuación.

10

CUADRO 4

Posición [°2θ]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
9.164	9.6501	68.78
13.652	6.4862	98.14
18.182	4.8791	74.48
24.146	3.6859	35.43
24.529	3.6293	60.71
27.081	3.2928	85.98
27.330	3.2633	100.00

15

En una modalidad, la sal de monofumarato cristalina del compuesto de fórmula (Is) está caracterizada por las posiciones del pico (en °2θ) en su espectro de XRD para picos con una intensidad relativa mayor que aproximadamente 10%, de manera preferida con una intensidad relativa mayor que aproximadamente 25%.

20

La sal de diclorhidrato cristalina del compuesto de fórmula (Is) puede caracterizarse pos su patrón de difracción con rayos X, que comprende los picos listados en el Cuadro 5, a continuación.

5

CUADRO 5

10

15

Posición [°2θ]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
5.648	15.6651	12.12
11.220	7.8862	27.02
15.418	5.7471	23.03
15.789	5.6130	47.14
16.268	5.4485	53.50
16.726	5.3005	38.75
17.268	5.1353	16.41
17.565	5.0491	21.51
17.955	4.9410	14.80
18.900	4.6955	19.52
19.494	4.5536	45.87
21.809	4.0753	100.00
22.452	3.9601	35.06
22.894	3.8845	22.57
23.394	3.8027	29.19
24.955	3.5683	35.07
25.544	3.4873	27.86
26.116	3.4122	34.92
27.902	3.1977	35.17
28.710	3.1096	16.28
31.481	2.8418	31.54

De manera preferida, la sal de diclorhidrato cristalina del compuesto de fórmula (Is) está caracterizada por su patrón de XRD, que comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a aproximadamente 25%, como se lista en el Cuadro 6 a continuación.

CUADRO 6

Posición [°2θ]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
11.220	7.8862	27.02
15.789	5.6130	47.14
16.268	5.4485	53.50
16.726	5.3005	38.75
19.494	4.5536	45.87
21.809	4.0753	100.00
22.452	3.9601	35.06
23.394	3.8027	29.19
24.955	3.5683	35.07
25.544	3.4873	27.86
26.116	3.4122	34.92
27.902	3.1977	35.17
31.481	2.8418	31.54

10

En una modalidad, la sal de diclorhidrato cristalina del compuesto de fórmula (Is), está caracterizada por las posiciones del pico (en °2θ) en su espectro de XRD para picos con una intensidad relativa mayor que aproximadamente 10%, de manera preferida con una intensidad relativa mayor que aproximadamente 25%.

La sal de dibromhidrato cristalina del compuesto de fórmula (Is) puede caracterizarse por su patrón de difracción con rayos X, que comprende los picos como se listan en el Cuadro 7, a continuación.

CUADRO 7

5

Posición [°2θ]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
11.386	7.7720	50.80
16.194	5.4735	10.38
16.744	5.2949	21.92
17.071	5.1943	39.18
18.391	4.8244	100.00
19.019	4.6665	39.71
20.105	4.4167	13.60
21.462	4.1404	37.22
22.641	3.9274	22.33
22.961	3.8735	58.57
24.407	3.6471	29.56
24.676	3.6079	41.54
25.189	3.5356	96.54
27.094	3.2912	15.39
28.080	3.1778	11.46
32.02	2.9808	12.84
30.665	2.9156	32.02
31.292	2.8586	29.78
31.765	2.8171	17.27

10

De manera preferida, la sal de dibromhidrato cristalina del
15 compuesto de fórmula (Is), está caracterizada por su patrón de XRD que
comprende picos que tienen una intensidad relativa mayor que o igual a
aproximadamente 25%, como se lista en el Cuadro 8 a continuación.

CUADRO 8

Posición [°2θ]	Separación d [Å]	Intensidad relativa [%]
11.386	7.7720	50.80
17.071	5.1943	39.18
18.391	4.8244	100.00
19.019	4.6665	39.71
21.462	4.1404	37.22
22.961	3.8735	58.57
24.407	3.6471	29.56
24.676	3.6079	41.54
25.189	3.5356	96.54
30.665	2.9156	32.02
31.292	2.8586	29.78

5

En una modalidad, la sal de dibromhidrato cristalina del compuesto de fórmula (Is) está caracterizada por las posiciones del pico (en °2θ) en su espectro de XRD para picos con una intensidad relativa mayor que aproximadamente 10%, de manera preferida con una intensidad relativa mayor que aproximadamente 25%.

Los compuestos o composiciones de la invención pueden formularse y administrarse a un sujeto mediante cualquier ruta de administración convencional, incluyendo, de manera no exclusiva, administración intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. La cantidad del compuesto que es efectiva para tratar cada condición puede variar, y puede determinarse por alguien con experiencia en la técnica.

20

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente

agentes farmacéuticos adicionales, tales como antagonistas de H₁ o SSRI (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina). De manera preferida, esas composiciones están en formas de dosificación unitaria, tales como píldoras, tabletas, comprimidos oblongos, cápsulas (cada una que

5 incluye formulaciones de liberación inmediata, de liberación sincronizada y de liberación sostenida), polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles (incluyendo jarabes y emulsiones), rocíos en aerosol o líquidos medidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la

10 administración mediante inhalación o insuflación. De manera alterna, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección

15 intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes para tableteado convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por

20 ejemplo, agua, para formar una composición de una preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se refieren a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el

ingrediente activo está disperso de manera uniforme a través de la composición, de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide a

5 continuación en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente, que contienen de 5 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención. Los ejemplos incluyen 5 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg, y así sucesivamente. Las tabletas o píldoras de las composiciones descritas pueden recubrirse o

10 componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externa, el último está en la forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica, que

15 sirve para resistir la desintegración en el estómago, y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o se retrase en la liberación. Una variedad de materiales puede utilizarse para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

20 Las formas líquidas en las cuales los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes saborizados de manera adecuada, suspensiones acuosas u oleosas y

emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elíxires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas
5 sintéticas y naturales, tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

De manera ventajosa, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.
10 Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse en forma intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía parches para la piel transdérmicos bien conocidos por aquellos con experiencia en esa técnica. Para administrarse en la forma de un suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua
15 más que intermitente a través del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente del fármaco activo puede combinarse con un portador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y lo similar. Además, cuando se desee o sea necesario,
20 también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, de manera no exclusiva, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz,

gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y lo similar. Los desintegrantes incluyen, de manera no exclusiva, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y lo similar.

El compuesto de la presente invención también puede administrarse en la forma de sistemas de suministro de liposoma, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden suministrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores del fármaco seleccionables. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafehol o polietilen óxido de polilisina sustituido con un residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, polioésteres, poliacetales, polidihidropiranos,

policianoacrilatos y copolímeros reticulados o de bloque anfipáticos de hidrogeles.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica, cada vez que se requiera el tratamiento.

La dosificación diaria de los productos puede variar sobre una amplia gama de 1 a 1,000 mg por humano adulto por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan de manera preferida en la forma de tabletas que contienen 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto a ser tratado. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra de manera ordinaria a un nivel de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. De manera preferida, el intervalo es de aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, y especialmente de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

Las dosificaciones óptimas a ser administradas pueden administrarse fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica, y variarán con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de of administración, y el avance de la condición de la

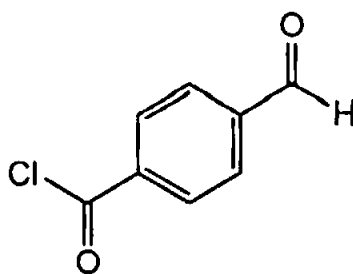
enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular siendo tratado, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, resultarán en la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar al entendimiento de la invención, y no pretenden y no deben considerarse como que limitan de alguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

En los Ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se listan como que se han aislado como un residuo. Se entenderá por alguien con experiencia en la técnica que el término "residuo" no limita el estado físico en el cual el producto se aisló, y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y lo similar.

EJEMPLO 1

Cloruro de 4-formil-benzoilo



A una suspensión delgada de 4-carboxibenzaldehído (600 g, 3.92 moles) en tetrahidrofurano (2664 g, 36.57 moles), se le agregó dimetilformaldehído (11.48 g, 0.16 moles), y la mezcla de reacción se enfrió a

0-5°C con un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a continuación a 0°C mientras que se agregó lentamente cloruro de oxalilo (608.69 g, 4.70 moles). La mezcla de reacción se agitó hasta que se consideró completa mediante ¹HRMN para proporcionar el compuesto del título. La mezcla de
 5 reacción se utilizó en el siguiente paso sin manipulación adicional.

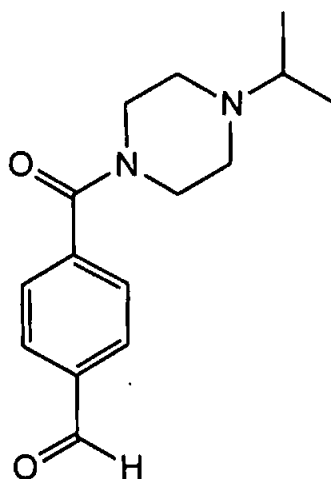
¹HRMN (CDCl₃): 10.15 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

EJEMPLO 2

4-(4-Isopropil-piperacín-1-carbonil)-benzaldehído

10

15



Una solución de cloruro de 4-formil-benzoilo (2.80, 16.65 moles) (preparado como en el Ejemplo 1 anterior) en tolueno (43.3 g, 469.39
 20 mmoles), se agregó lentamente a una solución de NaHCO₃ (0.8 g, 9.52 mmoles) y 4-isopropilpiperacina (2.50 g, 18.35 mmoles) en agua (5 g, 277 mmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente hasta que la reacción se consideró completa. Las capas se dividieron y la fase del tolueno

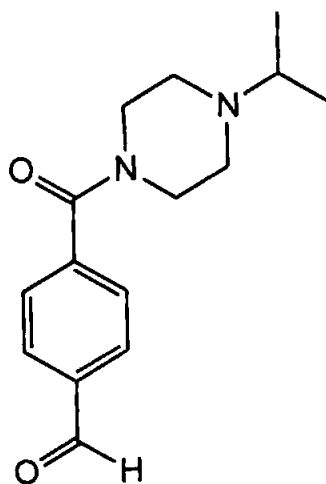
se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

$^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): 10.15 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 3.75 (s amplio, 2H), 3.40 (s amplio, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (s amplio, 2H), 2.41(s
5 amplio, 2H), 1.09 (d, 6H)

EJEMPLO 3

4-(4-Isopropil-piperacina-1-carbonil)-benzaldehído

10



15

La 4-isopropil-piperacina (79.53 g, 0.620 moles), THF (444 g, 5.04 moles), agua (36 g, 2 moles) y una solución al 50% de hidróxido de sodio (130.6 g, 1.63 moles), se cargaron a un recipiente de reacción y se enfriaron a
20 0-5°C. Se agregó el cloruro de 4-formil-benzoilo en THF (110.08 g, 0.630 moles) a la mezcla de reacción de 4-isopropil-piperacina, mientras se mantiene la temperatura por debajo de aproximadamente 10°C. La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que la

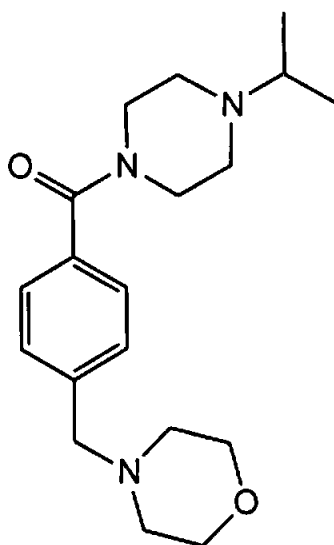
reacción se consideró completa. Se agregó agua a la suspensión de reacción y la solución turbia resultante se filtró sobre Celite para eliminar los insolubles. La solución de reacción filtrada se sedimentó y la capa acuosa se eliminó. La capa del producto/THF se secó secuencialmente con sulfato de magnesio y
 5 tamices moleculares. La solución del producto ($KF \leq 0.5\%$) se almacenó a 5°C para utilizarse sin manipulaciones adicionales.

EJEMPLO 4

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

10

15



A una solución de 4-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-
 20 benzaldehído (4.0 g, 15.38 mmoles) en THF (40 mL), se le agregó morfolina (2.9 g, 33.83 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes que se enfriará a 0°C con un baño de hielo. La mezcla de reacción se trató a continuación con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4.56 g, 21.53 mmoles)

en porciones durante 15 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se consideró completa mediante HPLC. Después de la terminación, se agregó NaOH al 10% (25 mL) y la reacción se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con THF (20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo.

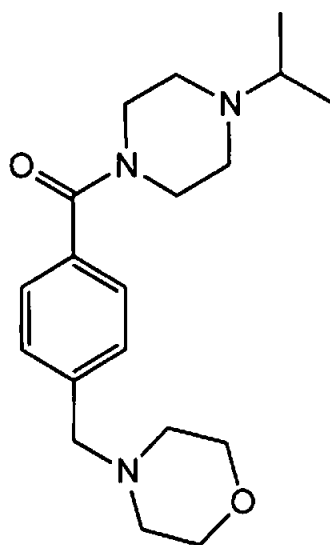
¹H RMN (CDCl₃): 7.36 (s, 4H), 3.79 (s amplio, 2H), 3.71 (t, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (s amplio, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.59 (s amplio, 2H), 2.44 (t, 6H), 1.05 (d, 6H).

EJEMPLO 5

(4-Isopropil-piperacina-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

15

20



Una solución de THF de la 1-(4-formilbenzoil)-4-isopropilpiperacina (que contiene 945 g de 1-(4-formilbenzoil)-4-

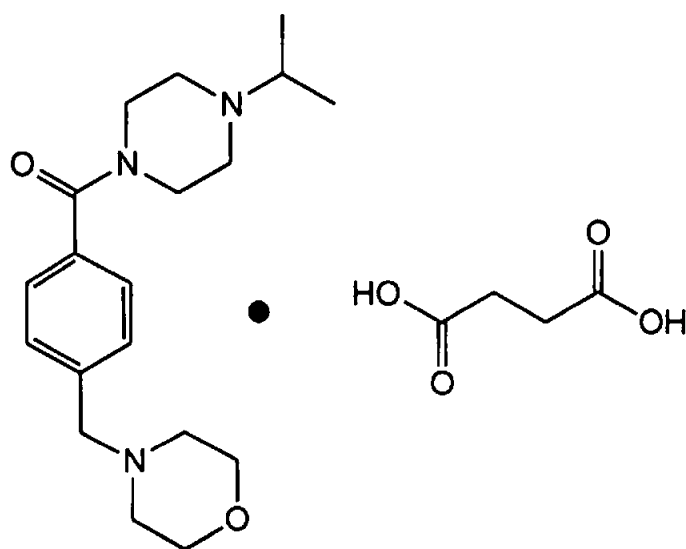
isopropilpiperacina y 3879 g de THF), se cargó a un recipiente de reacción, seguido por la adición de morfolina (576.3 g, 6.55 moles). Después de 20 minutos, la reacción se enfrió a aproximadamente 0-10°C y se agregó en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (1167.3 g, 5.23 moles). Tras la
 5 terminación de la reacción, se agregó lentamente una solución de hidróxido de sodio al 10% (3623.2 mL, 9.06 moles), y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Las capas se separaron, y la capa acuosa se lavó con THF. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La solución seca de THF de la (4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-
 10 morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona se utilizó sin manipulaciones adicionales.

EJEMPLO 6

Sal del monosuccinato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

15

20



Una solución de THF (278.0 g) de la (4-isopropil-piperacina-1-il)-(4-morfolina-4-ilmetil-fenil)-metanona cruda (59.4 g, 0.179 moles), se calentó a 40°C y se agregó ácido succínico (27.53 g, 0.233 moles). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se filtró en un matraz limpio. La solución
 5 resultante se volvió a calentar a 60°C y a continuación se enfrió lentamente, primero a temperatura ambiente y a continuación a -7°C. La suspensión resultante se mantuvo a -7°C y se filtró. La torta del filtro se lavó con THF (60 mL) y el sólido se secó durante la noche a 50°C bajo vacío completo para proporcionar la sal de monosuccinato cruda como un sólido blanco.

10 Una suspensión de la sal de monosuccinato cruda (701.3 g, 1.56 moles) en etanol (7.01 L), se calentó a 60-65°C. Cualquier material insoluble se retiró mediante filtración. La solución clara resultante se enfrió lentamente a -7°C. La suspensión se filtró y se lavó con etanol (700 mL). La torta del filtro se secó durante la noche a 50°C bajo vacío completo para proporcionar
 15 la sal de monosuccinato como un sólido cristalino blanco.

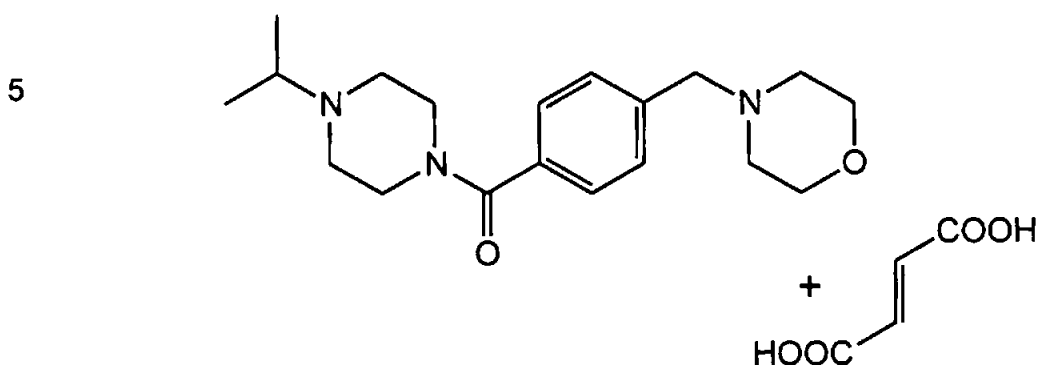
P. f.: 154-156°C

Análisis elemental para $C_{19}H_{29}N_3O_2 \times C_4H_6O_2$:

Calculado: C, 61.45; H, 7.85; N, 9.35; H₂O, <0.1%

Encontrado: C, 61.42; H, 7.84; N, 9.29; H₂O, <0.1%

20 MS: $[M + H]^+ = 332$; $[2M + H]^+ = 685$.

EJEMPLO 7**Sal del monofumarato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

A una solución de THF (40 mL) de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3.0 g, 9.0 mmoles), se le agregó THF (40 mL) y ácido fumárico (3.3 g, 28.4 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 0.5 horas. La suspensión resultante se enfrió a 0°C y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con THF (20 mL), y se secó en un horno a vacío a 65°C durante 20 horas para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido blanco.

Una suspensión del monofumarato crudo de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (5.7g, 12.7 mmoles) en EtOH absoluto (110 mL), se calentó a 70°C. Cualquier material insoluble se retiró mediante filtración a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se volvió a calentar a 65°C y a continuación se enfrió a 0°C. El precipitado se recolectó mediante filtración y se lavó con MTBE (20 mL). Los sólidos se

Una suspensión del diclorhidrato crudo de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (2.1 g, 5.2 mmoles) en EtOH absoluto (30 mL), se calentó a 78°C y se le agregó H₂O (2.2 mL). La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se le agregó MTBE (5 mL). La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se filtró. La torta del filtro se lavó con MeOH (15 mL). Los sólidos se secaron en un horno a vacío a 105°C durante 20 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

P. f.: descomposición >220°C

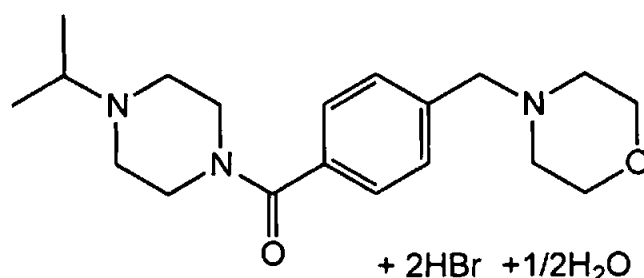
10 Análisis elemental para C₁₉H₂₉N₃O₂ x 2HCl x H₂O:

Calculado: C, 53.97; H, 7.81; N, 9.94; Cl, 16.81;

Encontrado: C, 54.13; H, 7.50; N, 9.90; Cl, 16.68; KF: 4.02%

EJEMPLO 9

15 Sal del semihidrato del dibromhidrato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona



20

A una solución de THF (40 mL) de (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3.0 g, 9.0 mmoles), se le agregó THF (40

mL) y una solución de bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético (3.7 mL, 18.6 mmoles), mientras se mantiene la temperatura entre 15°C y 20°C. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora, y a continuación se enfrió a 0°C. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con THF (20 mL),
 5 y se secó en un horno a vacío a 65°C durante 20 horas para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido blanco.

Una del dibromhidrato crudo de la (4-isopropil-piperacina-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (4.9 g, 9.9 mmoles) en MeOH (50 mL), se calentó a 65°C. La solución resultante se enfrió a 0°C y el precipitado se
 10 recolectó mediante filtración y se lavó con MeOH (15 mL). Los sólidos se secaron en un horno a vacío a 65°C durante 20 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

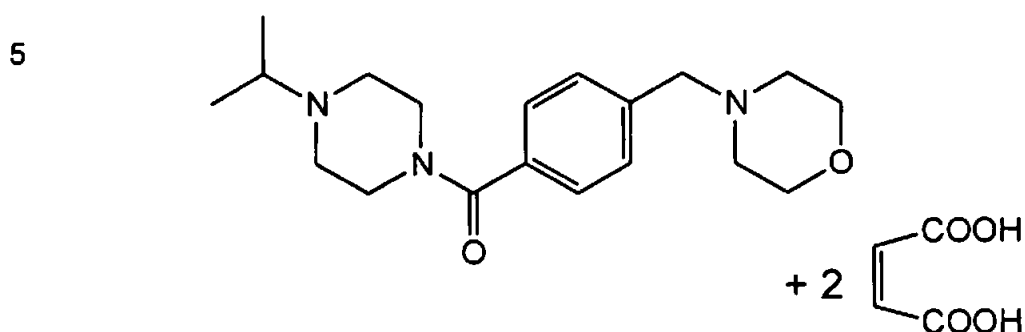
P. f.: >290°C descomposición

Análisis elemental para $C_{19}H_{29}N_3O_2 \times 2 HBr \times 0.5H_2O$:

15 Calculado: C, 45.39; H, 6.37; N, 8.36; Br, 31.85

Encontrado: C, 45.60; H, 6.32; N, 8.36; Br, 33.41

KF: 2.02%

EJEMPLO 10**Sal del bis-maleato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

10 A una solución de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3.0 g, 9.05 mmoles) en EtOH absoluto (20 mL), se le agregó, vía un embudo de adición, una solución de ácido maleico (3.3 g, 19.8 mmoles) en EtOH absoluto (20 mL) durante 10 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, a 75°C

15 durante 30 minutos, y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente a 0°C y a continuación se agitó durante 2 horas. El precipitado resultante se recolectó mediante filtración con succión y se lavó con EtOH frío (20 mL). El sólido húmedo se secó en un horno a vacío a 40°C durante 6 horas, para

20 proporcionar el compuesto del título como un material crudo, como un sólido blanco.

Una suspensión de la sal del bis-maleato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona cruda (3.0 g) en EtOH

absoluto (30 mL), se calentó a 75°C durante 1 hora, y la solución resultante se filtró a través de una frita de vidrio de porosidad fina. El filtrado se calentó a 75°C y a continuación se enfrió a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación, y se le agregó Et₂O (10 mL). La suspensión resultante se enfrió a 0°C durante 2 horas, el precipitado se recolectó mediante filtración con succión y se lavó con Et₂O (20 mL) bajo protección con nitrógeno. Los sólidos se secaron en un horno a vacío a 45°C durante 20 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

P. f.: 154.1°C

10 Análisis elemental para C₂₇H₃₇N₃O₁₀:
 Calculado: C, 57.54; H, 6.62; N, 7.46
 Encontrado: C, 57.44; H, 6.66; N, 7.33.

EJEMPLO 11

15 **Protocolo de análisis para los compuestos preparados como en los**

Ejemplos 12-29

Columna Hewlett Packard HPLC, Zorbax Eclipse XDB-C8, 5 µM, 4.6 x 150 mm; los solventes utilizados fueron H₂O/CH₃CN/Ácido Trifluoroacético al 0.05%; las condiciones del gradiente fueron gradiente de CH₃CN al 1%-99% durante 8 minutos, CH₃CN al 99% durante 2 minutos.

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno.

El espectro de masas se obtuvo en un Agilent serie 1100 MSD utilizando ionización con electrorroció (ESI) ya sea en modo positivo o negativo como se indicó.

La cromatografía de capa fina se realizó utilizando placas de gel de sílice prerrecubiertas con gel de sílice Merck 60 F₂₅₄ 2.5 cm x 7.5 cm 250 µm o 5.0 cm x 10.0 cm 250 µm. La cromatografía en capa fina preparativa se realizó utilizando placas prerrecubiertas con gel de sílice EM Science 60 F₂₅₄ 20 cm x 20 cm 0.5 mm con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm.

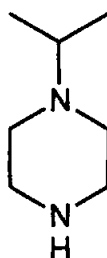
El espectro de RMN se obtuvo ya sea en un espectrómetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz) o DPX500 (500 MHz). El formato de los datos de ¹H RMN a continuación son: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento *J* en Hz, integración).

15

EJEMPLO 12

Diclorhidrato de la 1-Isopropil piperacina

20



A una solución de piperacina-1-carboxilato de *ter*-butilo (100 g) y acetona (48 mL) en CH₂Cl₂ (1 L), se le agregó ácido acético (31 mL) y

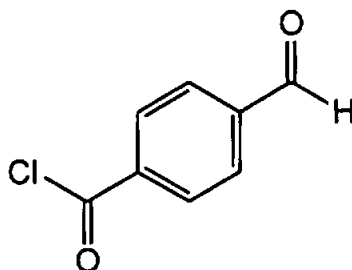
NaBH(OAc)₃ (170 g). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, a continuación se diluyó con NaOH 1 N (500 mL), y se extrajo con CH₂Cl₂ (500 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron hasta un residuo. El residuo se disolvió en MeOH (200 mL) y se le agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (700 mL) a la mezcla de reacción durante un periodo de varias horas. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido, el cual se lavó con Et₂O (500 mL x 2) y se secó durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

¹H RMN (CD₃OD): 3.76-3.51 (m, 9H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

EJEMPLO 13

Cloruro de 4-formil-benzoilo

15



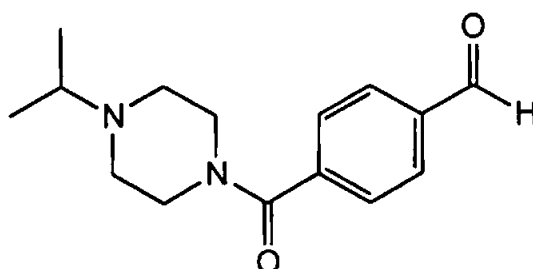
Una suspensión de cloruro de (clorometilen)dimetilamonio (Reactivo de Vilsmeier; 37.7 g, 0.280 moles) en CH₂Cl₂ (300 mL) a 0°C, se trató con 4-carboxibenzaldehído (40.0 g, 267 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis de HPLC de una alícuota

de la mezcla de reacción enfriado rápidamente en MeOH indicó el consumo del 4-carboxibenzaldehído. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita de vidrio de porosidad media. El filtrado, que contiene el compuesto del título, se almacenó a 0°C, y se utilizó en el siguiente paso sin manipulación adicional.

EJEMPLO 14

4-(4-Isopropil-piperacín-1-carbonil)-benzaldehído

10



A una suspensión de la sal del diclorhidrato de la isopropil piperacina (52.5 g, 262 mmoles) (preparada como en el Ejemplo 12 anterior) en CH₂Cl₂, se le agregó Et₃N (83.5 g, 827 mmoles), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita de vidrio de porosidad media y el filtrado se enfrió a 0°C. Una solución de cloruro de 4-formil benzoilo en CH₂Cl₂ se agregó vía un embudo de adición en una corriente lenta durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y a se filtró a través de una frita de

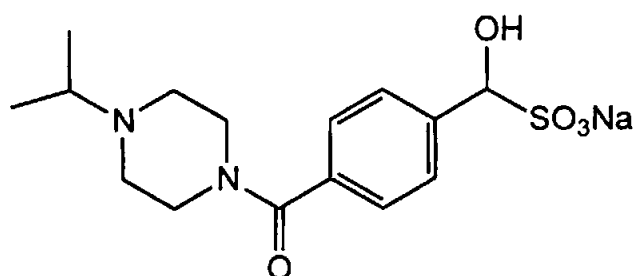
vidrio de porosidad media. El filtrado se lavó con H₂O, NaOH 0.5 N y salmuera (1 X 400 mL cada uno). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar un aceite (59.8 g). La trituración del aceite con Et₂O anhidro (275 mL), seguido por la eliminación del solvente en un evaporador giratorio proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo-marrón pálido.

HPLC: R_T = 5.43 minutos.

EJEMPLO 15

10 Sal de sodio del ácido hidroxí-[4-(4-isopropil-piperacín-1-carbonil)-fenil]-metansulfónico

15



Una solución de 4-(4-isopropil-piperacín-1-carbonil)-benzaldehído (20.0 g, 76.9 mmoles) en EtOH (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución resultante se le agregó una solución de NaHSO₃ (9.6 g) en H₂O (25 mL), gota a gota durante 30 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se enfrió a 0°C y se agitó durante 3 horas, se le agregó EtOH periódicamente (total de 200 mL) para ayudar a la agitación. Se formó un

precipitado y se recolectó mediante filtración con succión a través de una frita de vidrio revestida con papel filtro. La torta del filtro se lavó con hexano (1 X 50 mL), y se secó bajo vacío durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

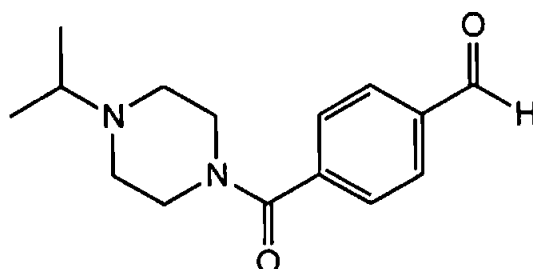
5 P. f.: 275°C (descomposición)

La pureza del compuesto se determinó mediante la disolución del aducto de bisulfito en NaOH 1 N/MeOH 1:1 y análisis mediante HPLC. Además, el producto liberado se extrajo en EtOAc y la capa orgánica se analizó mediante TLC (MeOH/CH₂Cl₂, 1:9). La exposición prolongada en una
10 cámara de yodo indicó a single spot ($R_f = 0.71$).

EJEMPLO 16

4-(4-Isopropil-piperacin-1-carbonil)-benzaldehído

15



A una suspensión de la sal de sodio del ácido hidroxí-[4-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-fenil]-metansulfónico (49.0 g, 135 mmoles) en
20 H₂O desionizada (490 mL) a 0°C, se le agregó NaOH 1 N (100 mL) en porciones de 10 mL con agitación vigorosa. La solución clara resultante (pH 12), se agitó a 0°C durante 1 horas, a continuación a temperatura ambiente

durante 30 minutos. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL), seguido por CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 300 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

5 HPLC: R_T = 5.43 minutos

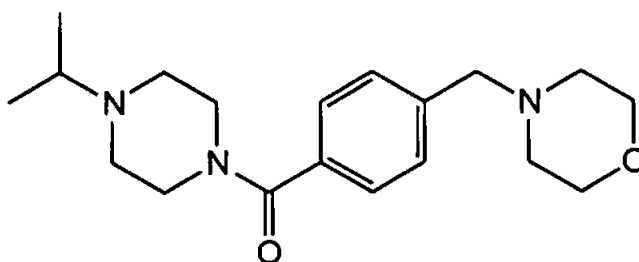
MS (ESI): calculada para C₁₅H₂₀N₂O₂, 260.33; m/z encontrada, 261.1 (M+1)

¹H RMN (CDCl₃): 10.1 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.83 (s amplio, 2H), 3.41 (s amplio, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.64 (s
10 amplio, 2H), 2.48 (s amplio, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

EJEMPLO 17

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

15



A una solución del 4-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-
20 benzaldehído (32.0 g, 123 mmoles) en THF (650 mL), se le agregó morfolina (21.4 g, 246 mmoles), en una corriente lenta vía un embudo de adición durante 15 minutos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se trató con NaBH(OAc)₃ (38.4 g,

172 mmoles) en porciones durante 40 minutos, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y a continuación se concentró hasta un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc (400 mL), se enfrió a 0°C, y se trató con NaOH 1 N (250 mL). La solución bifásica se agitó a 0°C durante 30 minutos. Las 5 fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 200 mL) y CH₂Cl₂ (2 X 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 300 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

HPLC: R_T = 4.69 minutos

10 MS (ESI): calculada para C₁₉H₂₉N₃O₂, 331.23; m/z encontrada, 332.2 (M+1)

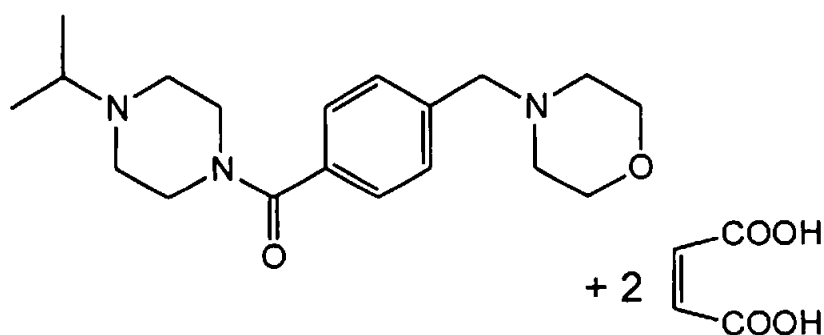
¹H RMN (CDCl₃): 7.36 (s, 4H), 3.79 (s amplio, 2H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (s amplio, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.59 (s amplio, 2H), 2.44 (t, J = 4.4 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

15

EJEMPLO 18

Sal del bis-maleato de la (4-isopropil-piperacina-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

20



A una solución de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (34.0 g, 102.7 mmoles) en EtOH absoluto (200 mL), se le agregó, vía un embudo de adición, una solución de ácido maleico (23.9 g, 206 mmoles) en EtOH absoluto (200 mL) durante 15 minutos. La suspensión
5 resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a 75°C durante 1 hora, y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió adicionalmente a 0°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con Et₂O (50 mL) y se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se recolectó mediante
10 filtración con succión, se lavó con EtOH/Et₂O frío (4:1, 100 mL x 2), y se secó en un horno a vacío a 40°C durante 20 horas para proporcionar el compuesto del título como un material crudo, como un sólido blanco.

Una suspensión de la sal del bis-maleato de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona cruda (90.5 g) en EtOH
15 absoluto (905 mL), se calentó a 75°C durante 1 hora, y la solución resultante se filtró a través de una frita de vidrio de porosidad fina. El filtrado se enfrió a temperatura ambiente durante 20 horas con agitación. La suspensión resultante se enfrió a 0°C durante 2 horas, y el precipitado se recolectó mediante filtración con succión y se lavó con Et₂O (2 x 200 mL). Los sólidos
20 se secaron en un horno a vacío a 40°C durante 20 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

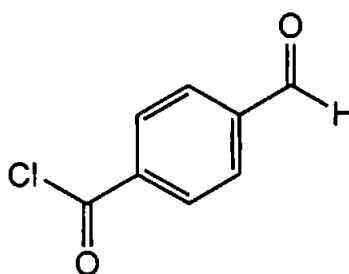
P. f.: 148-150°C

MS (ESI): calculada para $C_{19}H_{29}N_3O_2$, 331.23; m/z encontrada, 332.2 (M+1)

^1H RMN (CD_3OD): 7.54-7.48 (m, 4H), 6.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 3.85 (m amplio, 8H), 3.56 (s amplio, 1H), 3.42-3.32 (s amplio, 4H), 3.13 (s amplio, 4H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 6H). Análisis calculado para $C_{27}H_{37}N_3O_{10}$: C, 57.54; H, 6.62; N, 7.46. Encontrado: C, 57.52; H, 6.73; N, 7.54.

EJEMPLO 19

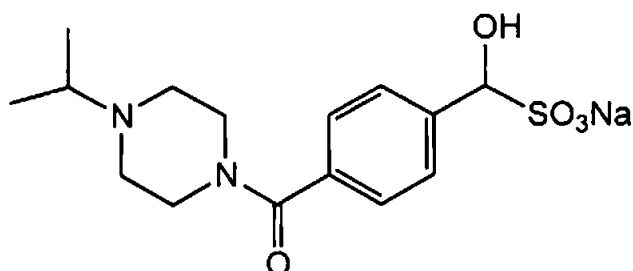
Cloruro de 4-formil-benzoilo



Una solución de 4-carboxibenzaldehído (30.0 g, 0.200 moles) en tolueno (300 mL), se trató con cloruro de tionilo (28.6 g, 0.240 moles) y DMF (1.0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 horas, tiempo durante el cual los sólidos se disolvieron para proporcionar una solución coloreada amarilla pálida. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C para proporcionar una solución del compuesto del título en tolueno, el cual se utilizó sin manipulación adicional.

EJEMPLO 20**Sal de sodio del ácido hidroxi-[4-(4-isopropil-piperacina-1-carbonil)-fenil]-metansulfónico**

5



Una solución de NaOH (24.0 g, 0.600 moles) en H₂O desionizada (240 mL) y tolueno (60 mL) a 0°C, se trató con la sal del diclorhidrato de la isopropil piperacina (39.0 g, 194 mmoles). La solución bifásica resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una solución de cloruro de 4-formil-benzoilo en tolueno se agregó en una corriente lenta vía un embudo de adición durante 1 hora, con agitación mecánica vigorosa. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se enfrió a 0°C, y el pH se ajustó a 10 con NaOH 1 N. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 mL), y se concentraron para proporcionar el 4-(4-isopropil-piperacina-1-carbonil)-benzaldehído (52.5 g, balance de masa al 101%) como un aceite amarillo-marrón pálido. El aceite se disolvió en EtOH (600 mL) y, con agitación mecánica vigorosa, se trató con una solución de NaHSO₃ (23.1 g, 222 mmoles) en H₂O desionizada (50 mL), la cual se agregó vía un embudo de

adición durante 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, y a continuación se enfrió a 0°C. Se agregó éter metil-*ter*-butilico (500 mL) y la suspensión resultante se agitó durante 30 minutos. El precipitado se recolectó mediante filtración con succión a través de una frita de vidrio de porosidad media, se lavó con EtOH/EtOAc frío (5:1, 3 x 60 mL). Los sólidos se secaron bajo vacío durante 2 horas, a continuación a 40°C en un horno a vacío durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

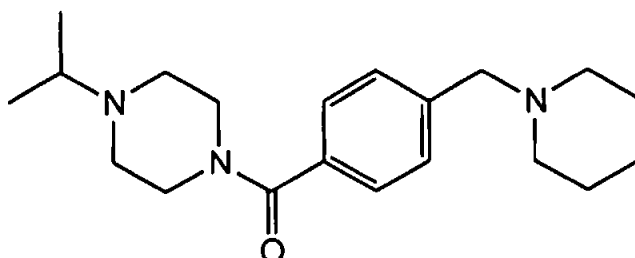
HPLC: TR = 5.43 minutos

P. f.: 275°C (descomposición).

EJEMPLO 21

(4-Isopropil-piperacin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona

15



Una mezcla de la sal de sodio del ácido hidrox-[4-(4-isopropil-piperacin-1-carbonil)-fenil]-metansulfónico (54.6 g, 0.150 moles), piperidina (28.0 g, 0.330 moles), y Montmorilonita K10 (10.9 g, 20% en peso con relación a la materia prima) en dicloroetano (820 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó NaBH(OAc)₃ (44.5 g, 210.0 mmoles) en

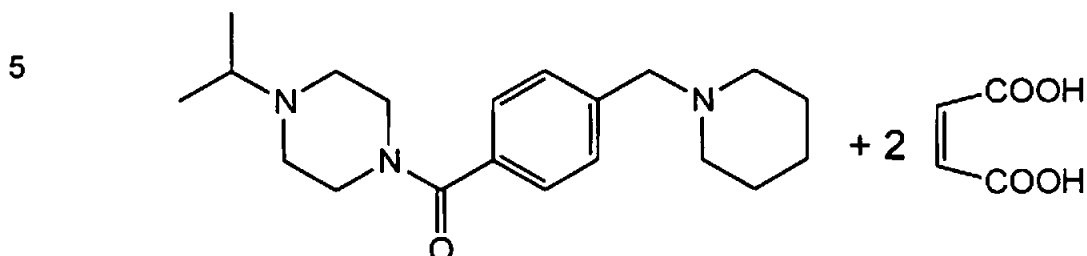
porciones durante 1 hora, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó tierra diatomea (5.4 g) y la suspensión se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea, se enjuagó con dicloroetano (2 x 100 mL). El filtrado se lavó con NaOH 1 N (2 x 200 mL). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron nuevamente con dicloroetano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como su base libre correspondiente, como un aceite amarillo pálido.

10 HPLC: $R_T = 4.76$ minutos

MS (ESI): calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$, 329.25; m/z encontrada, 330.2 (M+1)

^1H RMN (CDCl_3): 7.35 (s, 4H), 3.79 (s amplio, 2H), 3.48 (s amplio, 2H), 3.45 (s amplio, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.59 (s amplio, 2H), 2.45 (s amplio, 2 H), 2.38 (s amplio, 4H), 1.60-1.55 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).

15

EJEMPLO 22**Sal del bis-maleato de la (4-isopropil-piperacín-1-il)-(4-piperidín-1-ilmetil-fenil)-metanona**

A una solución agitada mecánicamente de la (4-isopropil-
 10 piperacín-1-il)-(4-piperidín-1-ilmetil-fenil)-metanona (40.0 g, 122 mmoles) en
 EtOH absoluto (800 mL) se le agregó, vía un embudo de adición, una solución
 de ácido maleico (28.2 g, 243 mmoles) en EtOH absoluto (200 mL) durante 30
 minutos. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante
 16 horas, a continuación se diluyó con Et₂O (200 mL), se enfrió a 0°C, y se
 15 agitó durante 2 horas. El precipitado se recolectó mediante filtración con
 succión, se lavó con EtOH/Et₂O frío (4:1, 3 x 100 mL). Los sólidos se secaron
 bajo vacío para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido
 blanco.

Una suspensión agitada mecánicamente del material de la
 20 (4-isopropil-piperacín-1-il)-(4-piperidín-1-ilmetil-fenil)-metanona cruda, sal del
 bis-maleato) (89.0 g) en EtOH absoluto (1780 mL), se calentó a 75°C durante
 1 hora. La solución amarilla pálida resultante se dejó enfriar a temperatura
 ambiente con agitación durante 36 horas, a continuación se diluyó con Et₂O

(220 mL), se enfrió a 0°C y se agitó durante 3 horas. El precipitado se recolectó mediante filtración con succión, se lavó con Et₂O (2 x 100 mL). Los sólidos se secaron bajo vacío durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

5 P. f.: 165-167°C

MS (ESI): calculada para C₂₀H₃₁N₃O, 329.25; m/z encontrada, 330.2 (M+1)

Análisis calculado para C₂₈H₃₉N₃O₉: C, 59.88; H, 7.00; N, 7.48.

Encontrado: C, 59.56; H, 7.29; N, 7.40.

10

EJEMPLO 23

Ejemplos representativos de la aminación reductora de los aductos de bisulfito

15 **Método A**

Una suspensión del aducto de bisulfito de benzaldehído como se lista en el Cuadro 3 siguiente (5.0 mmoles), Montmorilonita K10 (0.21 g), y morfolina (10.0 mmoles) en dicloroetano (20 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se agregó en porciones NaBH(OAc)₃ (7.0 mmoles) durante aproximadamente 30 minutos. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 mL), se filtró y se lavó con NaOH 1 N (25 mL), seguido por salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar la 4-bencil-morfolina como un

aceite. En los casos en donde la Montmorilonita K-10 no se utilizó, el paso de filtración después de la terminación de la reacción no fue necesario.

Método de purificación general

5 El producto crudo del Método A se disolvió en EtOAc (50 mL) y la capa orgánica se extrajo con HCl 1.5 N (25 mL). La capa acuosa se basificó a aproximadamente pH 12 con NaOH 1 N, y se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron para proporcionar el producto deseado (Pureza mediante HPLC
10 > 97%).

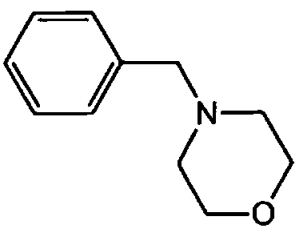
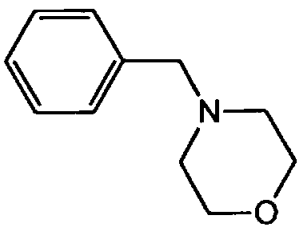
Método B

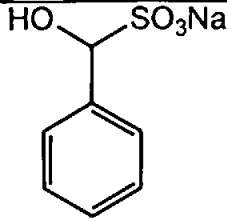
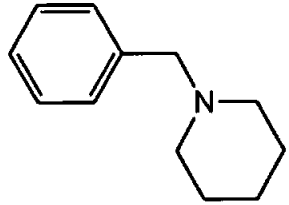
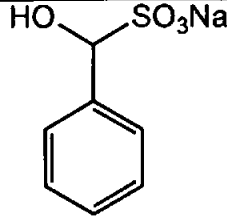
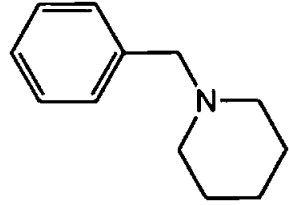
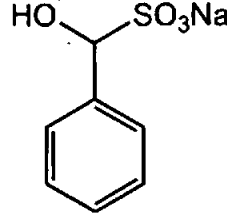
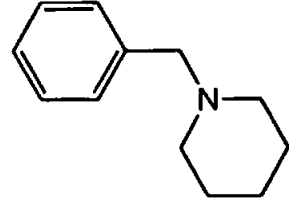
Una suspensión del aducto de bisulfito de ciclohexancarboxaldehído (5.0 mmoles) y Et_3N (5.5 mmoles) en dicloroetano
15 (20 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La suspensión se trató con N-metilbencilamina (5.5 mmoles) y se agitó durante 45 minutos. Se agregó en porciones $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7.0 mmoles) durante aproximadamente 30 minutos. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 mL), y se lavó con NaOH 1 N (25 mL) seguido por salmuera (25 mL). La
20 capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar la bencil-ciclohexilmetil-metil-amina como un aceite. El material crudo se purificó mediante el Método de Purificación General como se describió anteriormente.

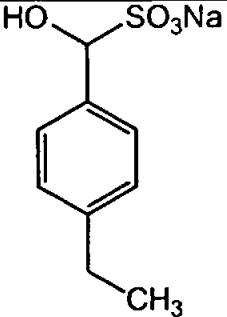
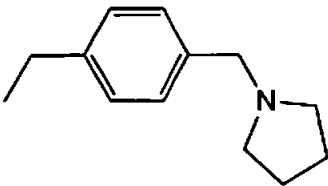
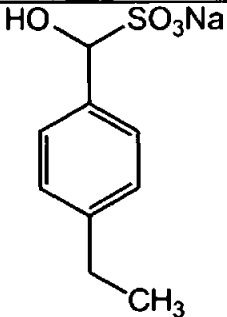
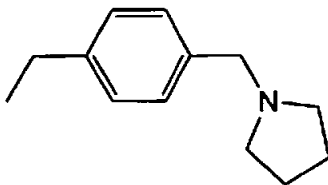
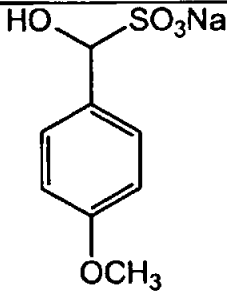
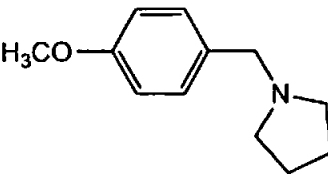
El Cuadro 9 siguiente lista las reacciones de aminación reductora que se completaron en los compuestos representativos de bisulfito. La columna titulada "Reactivos" lista los reactivos o combinación de reactivos utilizados en la reacción para proporcionar el producto deseado como se lista.

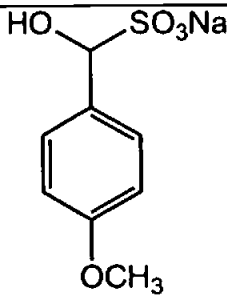
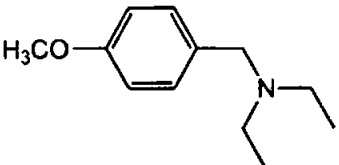
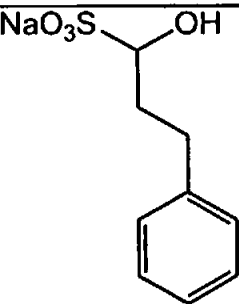
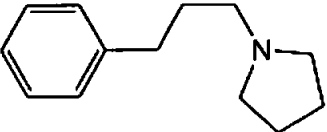
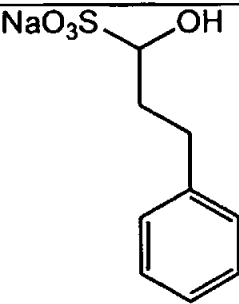
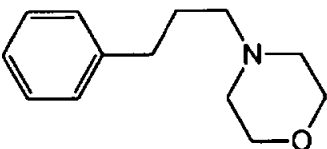
CUADRO 9

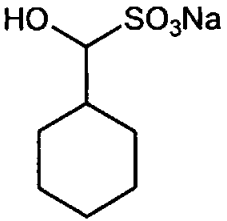
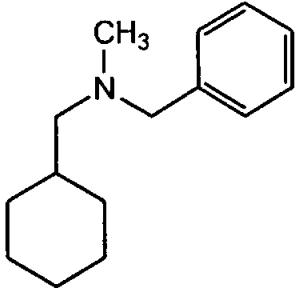
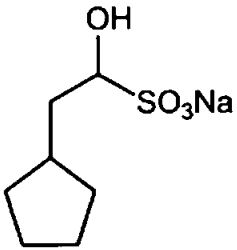
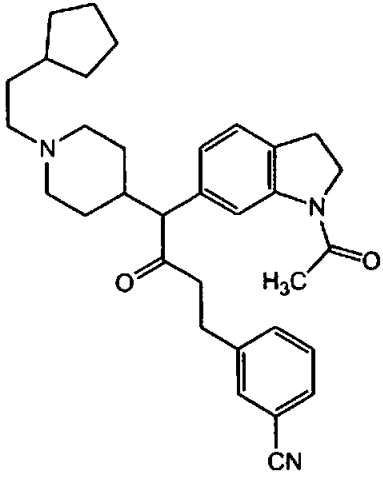
Ejemplos representativos de la aminación reductora

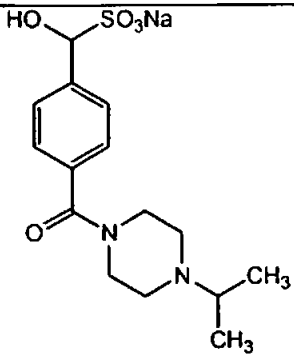
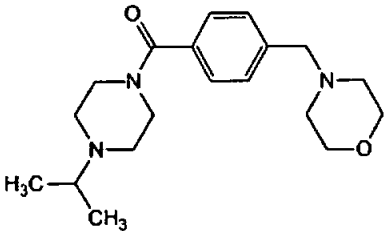
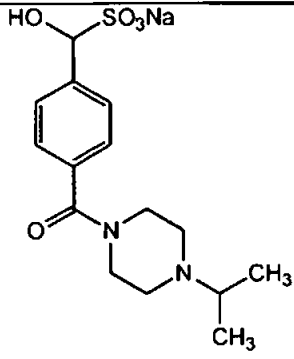
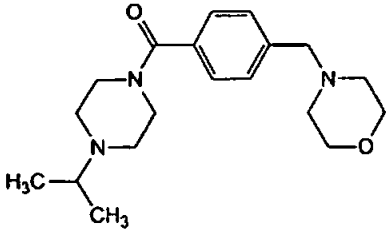
$ \begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{SO}_3\text{Na} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ \\ \text{R} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{NR}_1\text{R}_2 \\ \\ \text{R} \end{array} $			
Reactivo de Bisulfito	Método	Reactivos	Producto
$ \begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{SO}_3\text{Na} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	A	Morfolina (2.0 equivalentes)	
$ \begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{SO}_3\text{Na} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	A	Montmorilonita K-10 + Morfolina (2.0 equivalentes)	

	A	Piperidina (2.0 equivalentes)	
	A	Montmorillonita K-10 + Piperidina (2.0 equivalentes)	
	B	TEA (1.1 equivalentes) + Piperidina (1.1 equivalentes)	

	A	Pirrolidina (2.0 equivalentes)	
	B	TEA (1.1 equivalentes) + Pirrolidina (1.1 equivalentes)	
	B	TEA (1.1 equivalentes) + Pirrolidina (1.1 equivalentes)	

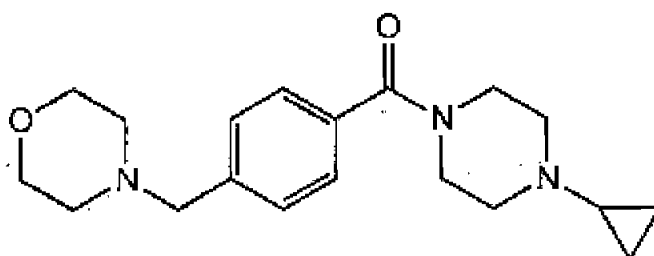
	B	TEA (1.1 equivalentes) + Dietilamina (1.1 equivalentes)	
	B	TEA (1.1 equivalentes) + Pirrolidina (1.1 equivalentes)	
	B	TEA (1.1 equivalentes) + Morfolina (1.1 equivalentes)	

	B	TEA (1.1 equivalentes) + N-Metilbencil-amina	
	B	TEA (1.2 equivalentes) + 3-[4-(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-3-oxo-4-piperidin-4-il-butil]-benzonitrilo (0.8 equivalentes)	

	A	Morfolina (2.0 equivalentes)	
	B	TEA (1.1 equivalentes); Morfolina (1.1 equivalentes)	

EJEMPLO 24**(4-Ciclopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

5



Paso A. Ester ter-butilico del ácido 4-(4-formil-benzoil)-
piperacin-1-carboxílico

10 Una suspensión del 4-carboxibenzaldehído (3.10 g) en CH_2Cl_2 se trató secuencialmente con el éster ter-butilico del ácido piperacin-1-carboxílico (3.6 g), EDCI (3.86 g), HOBT (2.68 g) y 4-dimetilaminopiridina (~0.020 g). Después de 18 horas, la mezcla se extrajo con NaOH 1 N y a continuación con HCl 1 N. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para
 15 proporcionar el compuesto del título.

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

Paso B. Ester ter-butilico del ácido 4-(4-mórfolin-4-ilmetil-benzoil)-piperacin-1-carboxílico

Una solución del éster ter-butilico del ácido 4-(4-formil-benzoil)-piperacin-1-carboxílico (2.06 g) en metanol (100 mL), se trató con morfolina (4 mL) y NaBH(OAc)₃ (6.98 g, en porciones durante 1 hora). Después de 3 horas, la mezcla se diluyó con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) para proporcionar el compuesto del título.

MS (ESI): masa calculada para C₂₁H₃₁N₃O₄, 389.23; m/z encontrada, 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).

Paso C. (4-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperacin-1-il-metanona

Una solución del éster ter-butilico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-piperacin-1-carboxílico (1.163 g) en CH₂Cl₂ (10 mL), se trató con ácido trifluoroacético (~4 mL). Después de 30 minutos, se agregó ácido trifluoroacético adicional (5 mL), y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂) para proporcionar el compuesto del título.

MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{23}N_3O_2$, 289.18; m/z encontrada, 290.4 $[M+H]^+$

^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).

5

Paso D. (4-Ciclopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

Una solución de la (4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-piperacin-1-il-metanona (0.128 g) en metanol (7.5 mL), se trató con (1-etoxi-ciclopropoxi)-trimetil-silano (1.5 mL), ácido acético (0.2 mL) y $NaBH_3CN$ (~400 mg). La mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con NaOH 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2) para proporcionar el compuesto del título.

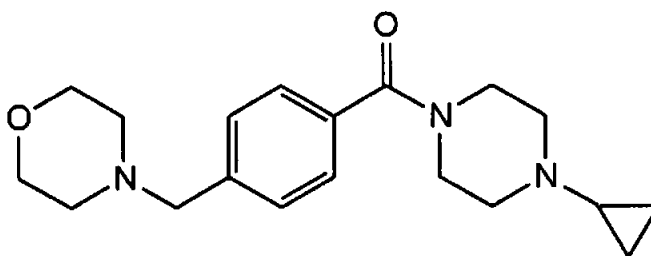
MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{27}N_3O_2$, 329.21; m/z encontrada, 330.4 $[M+H]^+$

^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).

20

EJEMPLO 25**(4-Ciclopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

5

**Paso A. 4-Ciclopropilpiperacin-1-carboxilato de *ter*-butilo**

Una mezcla del piperacin-1-carboxilato de *ter*-butilo (75.0 g), THF (500 mL), metanol (500 mL), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (161 mL), NaBH₃CN (38.0 g) y ácido acético (37 mL), se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua (30 mL) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se trató a continuación con NaOH 1 N (130 mL) y se agitó además durante 15 minutos. La mezcla se concentró y la solución acuosa restante se extrajo con CH₂Cl₂ (500 mL). La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (500 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con CH₂Cl₂ (150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI): masa calculada para C₁₂H₂₂N₂O₂, 226.17; m/z encontrada, 227.2 [M+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 Paso B. diclorhidrato de la 1-ciclopropilpiperacina

Una solución del 4-ciclopropilpiperacina-1-carboxilato de *ter*-butilo (92 g) en 1,4-dioxano (200 mL) se trató con HCl (4 M en 1,4-dioxano, 500 mL) durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40°C. Después de que la adición se completó, la mezcla se calentó a 45°C durante 9
10 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión espesa se diluyó con hexanos (400 mL) y se enfrió a 10°C. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con hexanos y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2$, 126.12; m/z
15 encontrada, 127.0 $[\text{M}+\text{H}^+]$

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

20 Paso C. 4-(4-Ciclopropil-piperacina-1-carbonil)-benzaldehído

Una mezcla del ácido 4-formil-benzoico (54.4 g), tolueno (500 mL), DMF (3.6 mL) y cloruro de tionilo (30.4 mL), se calentó a 60°C durante 2 horas y a continuación se enfrió 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 trató con diclorhidrato de 1-ciclopropil-piperacina (70.0 g) en porciones mientras que la temperatura se mantenía por debajo de 10°C. Después de que la adición se completó, la mezcla se enfrió a 5°C y se trató con la solución de cloruro de acilo cruda preparada como anteriormente a una velocidad tal que la temperatura no excede 10°C. Después que la adición se completó, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla bifásica se basificó a pH ~10 con NaOH 1 N (300 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo viscoso pálido.

HPLC: $R_T = 5.19$ minuto

MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, 258.14; m/z encontrada, 258.9 $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 10.1 (s, 1H), 7.94 (pseudo d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.56 (pseudo d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.77 (s amplio, 2H), 3.33 (s amplio, 2H), 2.71 (s amplio, 2H), 2.55 (s amplio, 2H), 1.66 (ddd, $J = 10.2, 6.6, 3.7$ Hz, 1H), 0.52-0.46 (m, 2H), 0.45-0.40 (s amplio, 2H).

Paso D. 4-Ciclopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-
fenil)-metanona

A una solución del 4-(4-ciclopropil-piperacin-1-carbonil)-benzaldehído (56.0 g) en 1,2-dicloroetano (550 mL), se le agregó morfolina (37.8 mL) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se enfrió a 10°C y se trató con NaBH(OAc)₃ (64.3 g) en porciones durante 1 hora. Después de 2 horas adicionales, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se utilizó un baño de agua para mantener la temperatura por debajo de 20°C. Después de 18 horas, se agregó agua (60 mL) mientras que la temperatura se mantenía por debajo de 20°C mediante la adición de pequeñas cantidades de hielo. Después de 20 minutos, la mezcla se basificó a pH ~10 con NaOH 1 N (450 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (150 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con CH₂Cl₂ (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo viscoso pálido.

HPLC: R_T = 4.39 minutos

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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.35 (s amplio, 4H), 3.73 (s amplio, 2H), 3.69 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.37 (s amplio, 2H), 2.67 (s amplio,

2H), 2.53 (s amplio, 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 (s amplio, 2H).

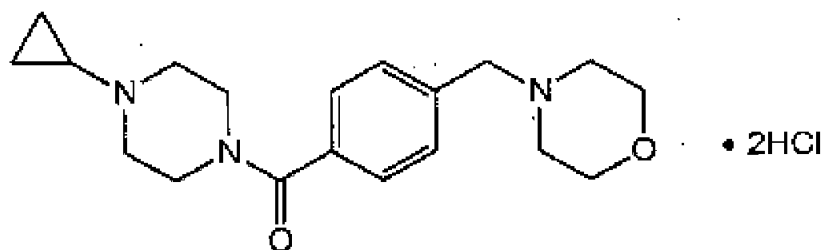
^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): 170.6, 140.0, 135.1, 129.5, 127.5, 67.4, 63.4, 54.0, 38.7, 6.3.

5

EJEMPLO 26

Sal del diclorhidrato de la (4-ciclopropil-piperacín-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

10



Una solución de la (4-ciclopropil-piperacín-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (68.0 g) en etanol (400 mL), se calentó a 60°C y se trató con HCl concentrado (37.8 mL) gota a gota durante 40 minutos. Un precipitado comenzó a formarse después de que se habían agregado ~20 mL de HCl. Después de que se completó la adición, la suspensión espesa se enfrió lentamente a 20°C durante 3 horas. El sólido se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó a 50°C durante la noche en un horno a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

20

HPLC: $R_T = 4.30$ minutos

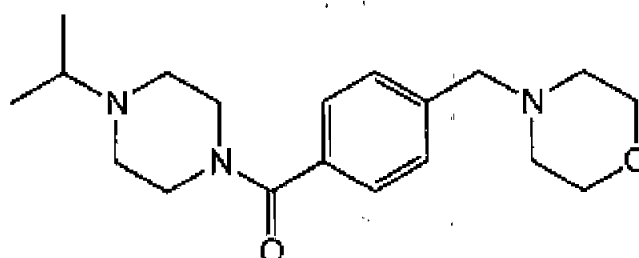
MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{27}N_3O_2$, 329.21; m/z encontrada, 330.0 $[M+H]^+$

^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 (s amplio, 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 27

10 (4-Isopropil-piperacín-1-il)-(4-morfolín-4-ilmetil-fenil)-metanona

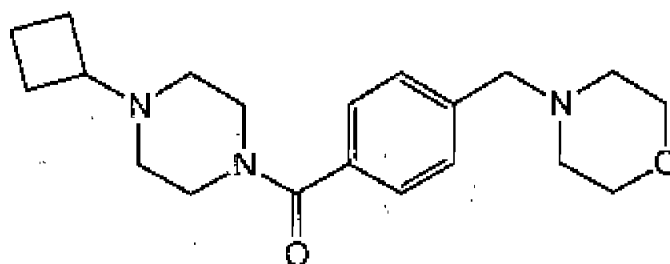


15

La preparación y los datos analíticos para el compuesto del título se presentan en la Publicación de la Solicitud de Patente de E.U.A. 2004-0110746 A1, publicada en Abril 21, del 2005.

EJEMPLO 28**(4-Ciclobutil-piperacín-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

5

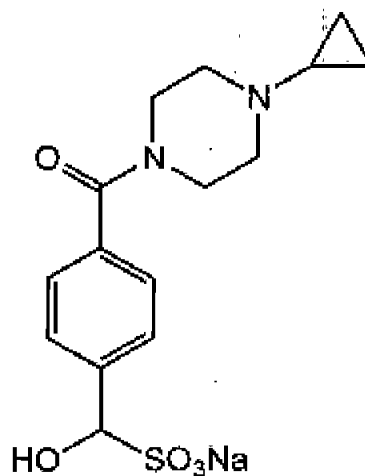


El compuesto del título se preparó de acuerdo a los métodos descritos en el Ejemplo 23 anterior.

10

EJEMPLO 29**[4-(4-Ciclopropil-piperacín-1-carbonil)-fenil]-hidroxi-metansulfonato de sodio**

15



20

Un matraz de 100 mL se cargó con 4-(4-ciclopropil-piperacín-1-carbonil)-benzaldehído (2.58 g, 10.0 mmoles, 1.0 equivalentes), acetonitrilo

(30 mL), y agua (1.0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 50°C. Se agregó gota a gota una solución de NaHSO₃ (1.14 g, 11.0 moles, 1.1 equivalentes) en agua (2.0 mL) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 17°C. El producto se recolectó mediante filtración como un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ 7.66 (pseudo d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.47 (pseudo d, 2H, J = 8.2 Hz), 5.58 (s, 1H), 3.74 (s amplio, 2H), 3.47 (s amplio, 2H), 2.84 (s amplio, 2H), 2.69 (s amplio, 2H), 1.85 (tt, 1H, J = 7.0, 3.8 Hz), 0.60-0.54 (m, 2H), 0.49-0.44 (m, 2H)

MS (ESI-): masa calculada para C₁₅H₁₉N₂O₅S, 339.1; m/z encontrada, 339.0 [M-Na].

EJEMPLO 30

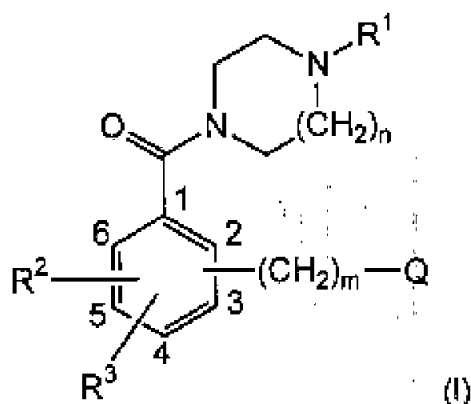
Como una modalidad específica de una composición oral, 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 6 se formularon con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para rellenar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con los ejemplos proporcionados para el propósito de ilustración, deberá entenderse que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que vienen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCIONREIVINDICACIONES

- 5 1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

10



(I)

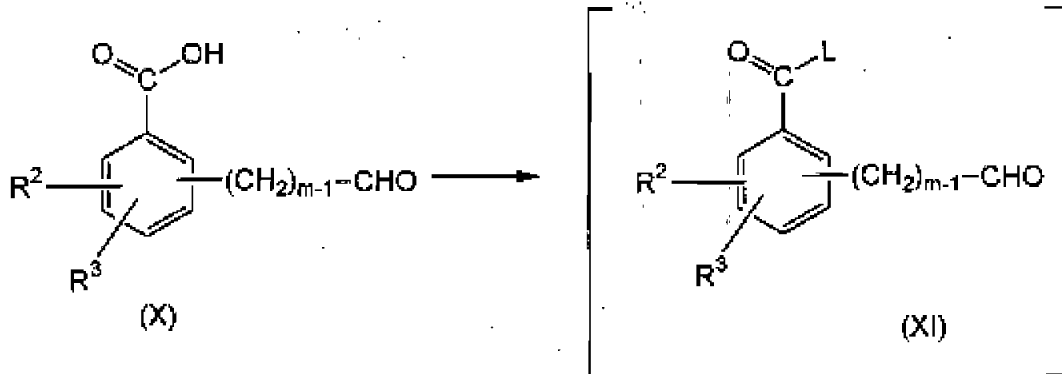
- y sales, ésteres, tautómeros, solvatos o amidas farmacéuticamente
 15 aceptables de los mismos; en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C₁₋₁₀, alquenilo de C₃₋₈, cicloalquilo de C₃₋₈, (cicloalquil de C₃₋₈)alquilo de C₁₋₆, (cicloalquil de C₃₋₈)alquenilo de C₃₋₈ y (alquilcarbonil de C₁₋₈)alquilo de C₁₋₈; n es un entero de 1 a 2; R² y R³ se seleccionan cada uno de manera independiente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro,
 20 trifluorometilo, metilo o alcoxi de C₁₋₃; m es un entero de 1 a 7; Q es NR⁸R⁹, en donde R⁸ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₃₋₈, carbociclilo de 3-9 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, fenilo, (heterociclil de 6-9 miembros)alquileno de C₁₋₆ y

(fenil)alquileo de C_{1-6} ; y R^9 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{3-6} , carbociclilo de 6-9 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, fenilo, (heterociclilo de 6-9 miembros)alquileo de C_{1-6} , y (fenil)alquileo de C_{1-6} ; de manera alterna, Q es un heterociclilo saturado de 3-12 miembros N enlazado, en donde, además del nitrógeno N enlazante, el heterociclilo de 3-12 miembros puede contener opcionalmente entre 1 y 3 heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de O, S y NH; en donde Q (cuando Q es un heterociclilo saturado de 3-12 miembros N enlazado) está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, carboxamida, alquilo de C_{1-6} , heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros, -N(alquilo de C_{1-6})(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -NH(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -O(heterociclilo de 5-9 ó 6-9 miembros), (heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros)alquileo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-6} , (cicloalquilo de C_{3-6})-O-, fenilo, (fenil)alquileo de C_{1-3} y (fenil)alquileo de C_{1-3} -O-; en donde cada uno de los grupos heterociclilo, fenilo y alquilo anteriores pueden estar sustituidos opcionalmente además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de trifluorometilo, metoxi, halo, nitro, ciano, hidroxilo y alquilo de C_{1-3} ; con la condición de que las posiciones 5 y 6 en el anillo de fenilo no están sustituidas; con la condición adicional de que cuando R^1 es metilo, entonces $-(CH_2)_m-Q$ no es piperidin-1-ilmetilo; y en donde cada uno de los grupos alquilo, alquileo, alqueno, heterociclilo, cicloalquilo, carbociclilo y arilo

anteriores pueden cada uno estar sustituidos de manera independiente y opcional con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de trifluorometilo, metoxi, halo, amino, nitro, hidroxil y alquilo de C₁₋₃; que comprende

5

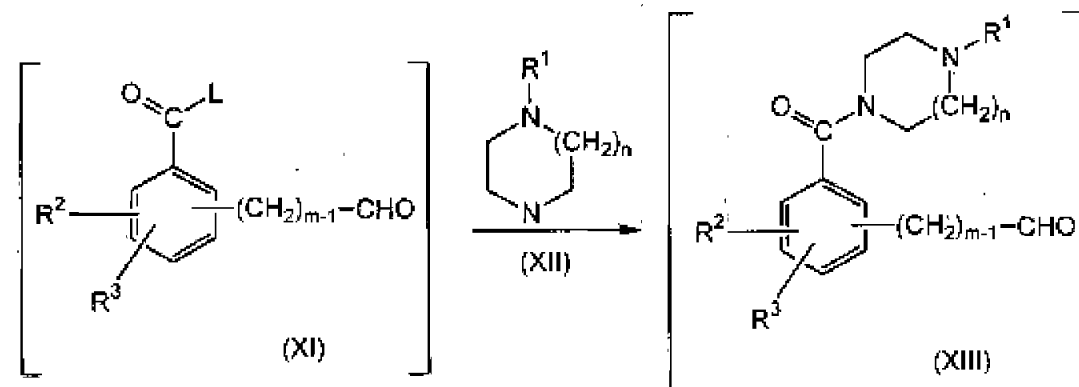
10



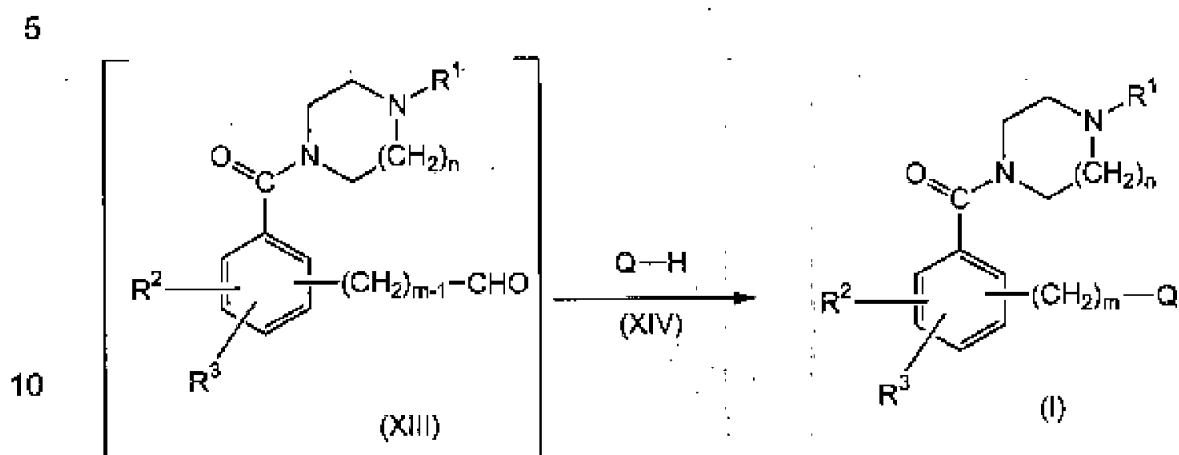
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X); en un primer solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XI), en donde L es un grupo saliente; y en donde el compuesto de fórmula (XI) no está aislado;

15

20



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII); en la presencia de una base orgánica o inorgánica; en un segundo solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIII); en donde el compuesto de fórmula (XIII) no está aislado;



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XIV); en la presencia de un agente reductor; en un tercer solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

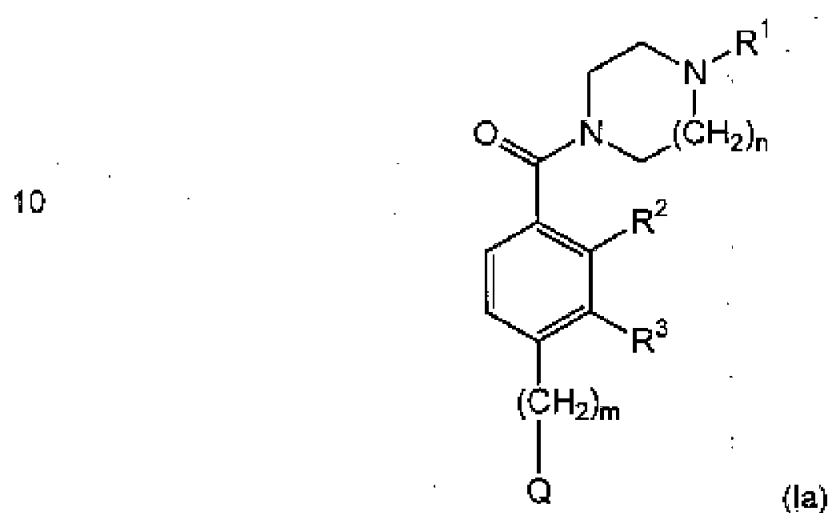
15 2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el primer solvente orgánico, el segundo solvente orgánico y el tercer solvente orgánico son los mismos.

3.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque L es cloro.

20 4.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (I).

5.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de la sal de succinato, fumarato, maleato, clorhidrato o bromhidrato.

5 6.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (i) es un compuesto de fórmula (Ia)

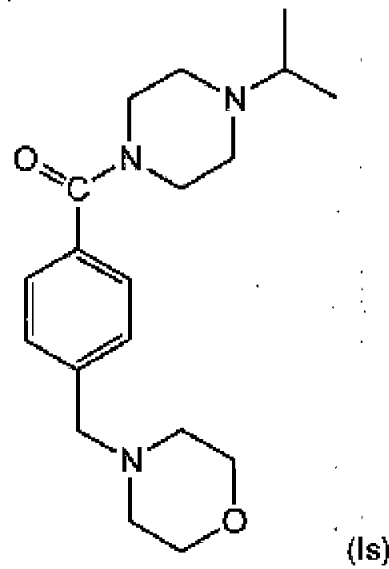


15

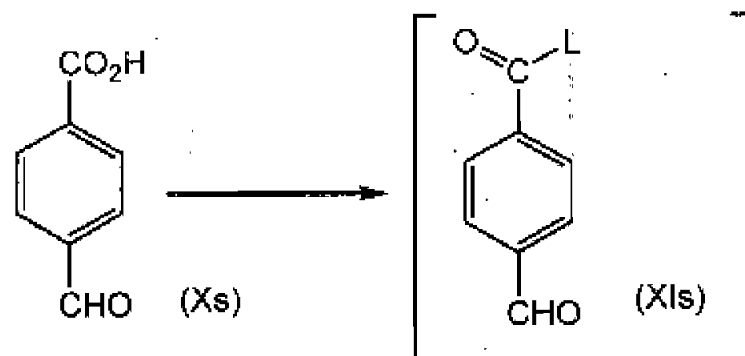
o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato o sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

7.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 es isopropilo; n es 1; R^2 es hidrógeno; R^3 es
20 hidrógeno y R^4 es 4-morfolinil-metilo-.

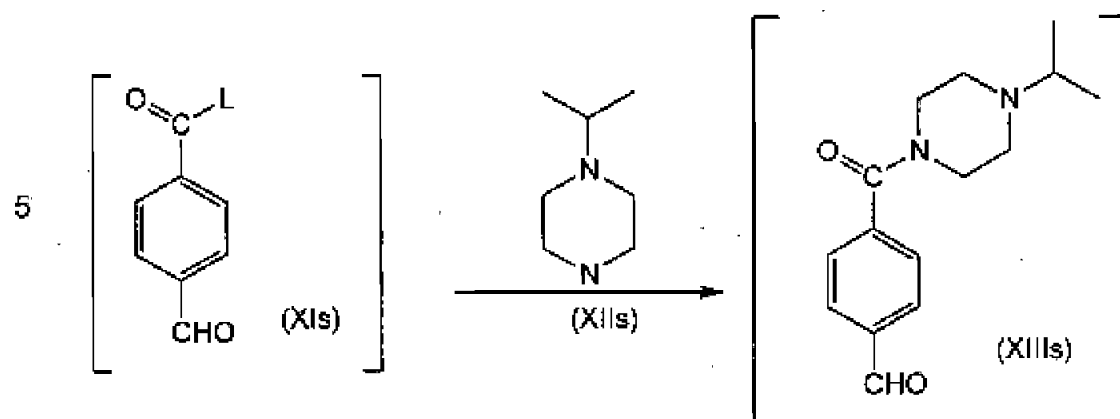
8.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Is)



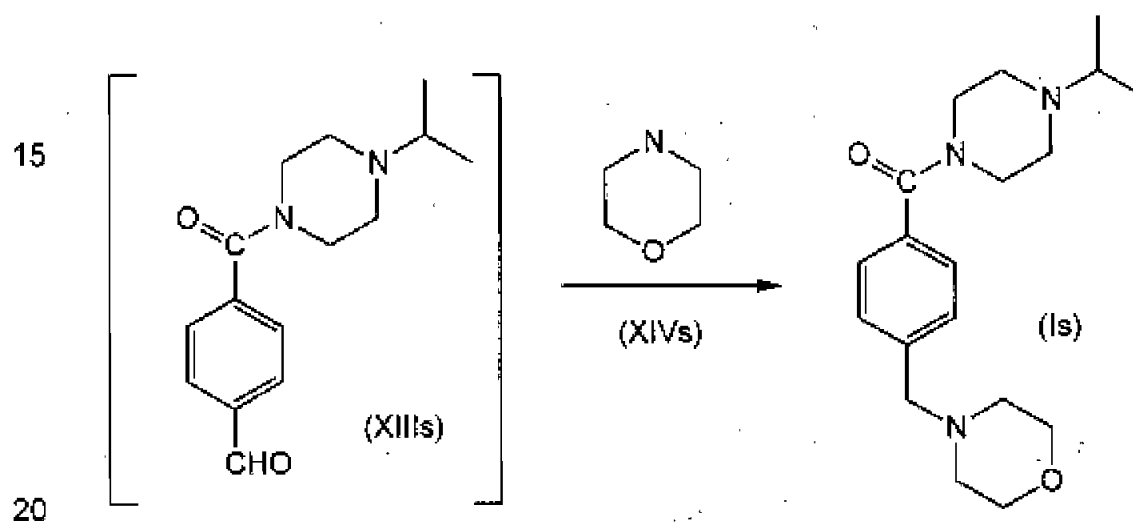
o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato o sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende



- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Xs); en un primer solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Xls), en donde L es un grupo saliente; y en donde el compuesto de fórmula (Xls) no está aislado;



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIa) con un compuesto de fórmula
 10 (XIIa); en la presencia de una base orgánica o inorgánica; en un segundo
 solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de
 fórmula (XIIIa); en donde el compuesto de fórmula (XIIIa) no está aislado;



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIIIa) con un compuesto de
 fórmula (XIVa); en la presencia de un agente reductor; en un tercer solvente
 orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

9.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el primer solvente orgánico, el segundo solvente orgánico y el tercer solvente orgánico son los mismos.

10.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 8,
5 caracterizado además porque L es cloro.

11.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XIIIs) está presente en una cantidad igual a aproximadamente un equivalente.

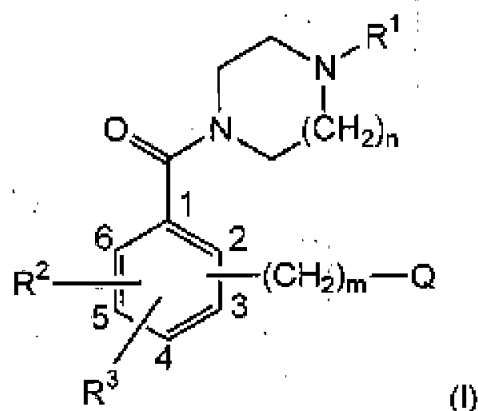
12.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 8,
10 caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XIVs) está presente en una cantidad mayor que aproximadamente un equivalente; y en donde el agente reductor está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes.

13.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 8,
15 caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Is) para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (Is).

14.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 13,
caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable se
20 selecciona del grupo que consiste de la sal de succinato, fumarato, maleato, clorhidrato o bromhidrato.

15.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de monosuccinato.

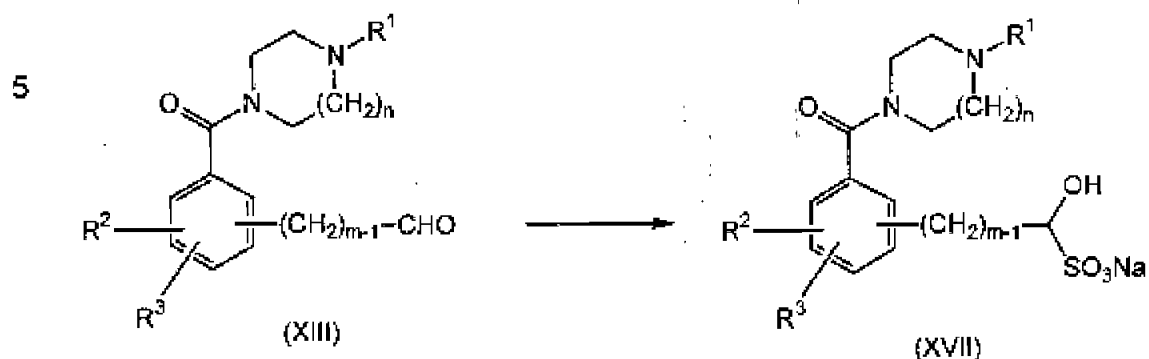
16.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



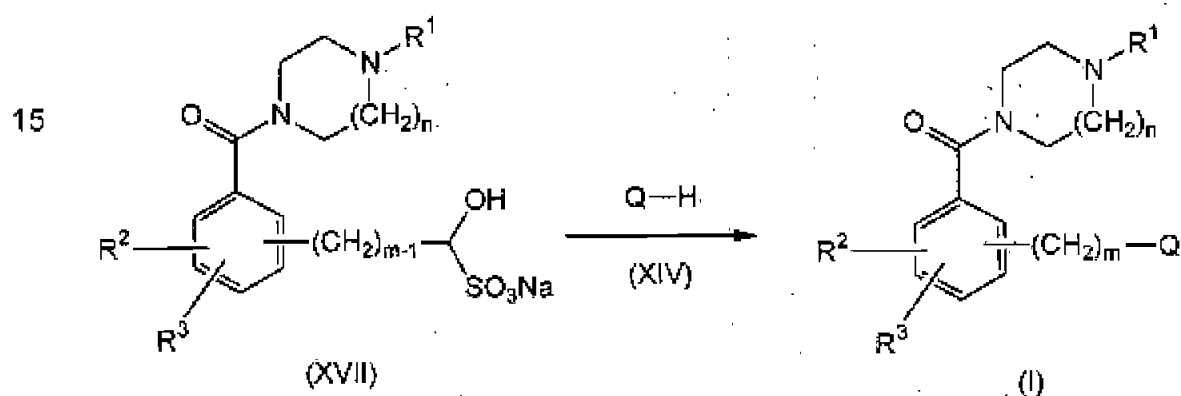
y sales, ésteres, tautómeros, solvatos o amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos; en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{3-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , (cicloalquil de C_{3-8})alquilo de C_{1-6} , (cicloalquil de C_{3-8})alquenilo de C_{3-8} y (alquilcarbonyl de C_{1-8})alquilo de C_{1-8} ; n es un entero de 1 a 2; R^2 y R^3 se seleccionan cada uno de manera independiente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, trifluorometilo, metilo o alcoxi de C_{1-3} ; m es un entero de 1 a 7; Q es NR^8R^9 , en donde R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{3-6} , carbociclilo de 3-9 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, fenilo, (heterociclil de 6-9 miembros)alquileno de C_{1-6} y (fenil)alquileno de C_{1-6} ; y R^9 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de

C_{1-6} , alquenilo de C_{3-6} , carbociclilo de 6-9 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros, fenilo, (heterociclilo de 6-9 miembros)alquileo de C_{1-6} , y (fenil)alquileo de C_{1-6} ; de manera alterna, Q es un heterociclilo saturado de 3-12 miembros N enlazado, en donde, además del nitrógeno N enlazante, el heterociclilo de 3-12 miembros puede contener opcionalmente entre 1 y 3 heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de O, S y NH; en donde Q (cuando Q es un heterociclilo saturado de 3-12 miembros N enlazado) está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de hidroxilo, halo, carboxamida, alquilo de C_{1-6} , heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros, -N(alquilo de C_{1-6})(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -NH(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -O(heterociclilo de 5-9 ó 6-9 miembros), (heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros)alquileo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-6} , (cicloalquilo de C_{3-6})-O-, fenilo, (fenil)alquileo de C_{1-3} y (fenil)alquileo de C_{1-3} -O-; en donde cada uno de los grupos heterociclilo, fenilo y alquilo anteriores pueden estar sustituidos opcionalmente además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de trifluorometilo, metoxi, halo, nitro, ciano, hidroxilo y alquilo de C_{1-3} ; con la condición de que las posiciones 5 y 6 en el anillo de fenilo no están sustituidas; con la condición adicional de que cuando R^1 es metilo, entonces $-(CH_2)_m-Q$ no es piperidin-1-ilmetilo; y en donde cada uno de los grupos alquilo, alquileo, alquenilo, heterociclilo, cicloalquilo, carbociclilo y arilo anteriores pueden cada uno estar sustituidos de manera independiente y

opcional con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de trifluorometilo, metoxi, halo, amino, nitro, hidroxilo y alquilo de C₁₋₃; que comprende



- 10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con una fuente de bisulfito; en un solvente orgánico polar; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XVII);



- 20 y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (XIV); en la presencia de un agente reductor; en la presencia de una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

17.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque la fuente de bisulfito está presente en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente un equivalente.

18.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16,
5 caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XIV) está presente en una cantidad mayor que aproximadamente un equivalente.

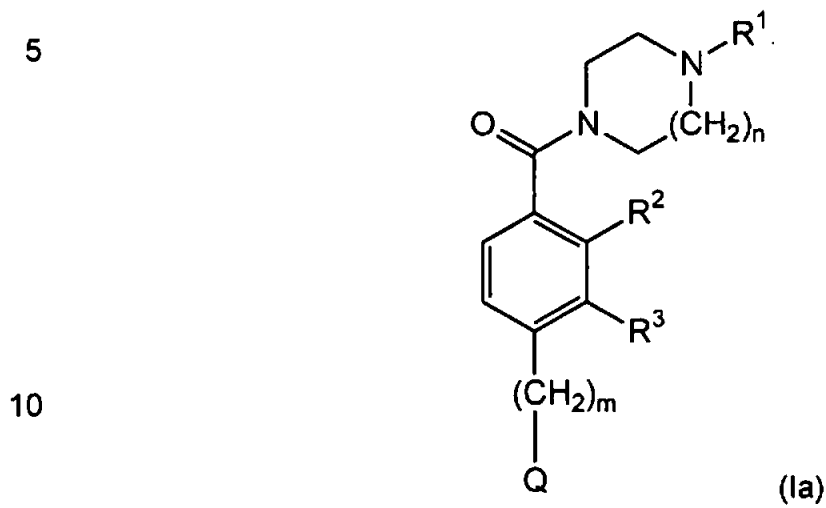
19.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XIV) está presente en una cantidad igual a o mayor que aproximadamente 2 equivalentes y en
10 donde aproximadamente un equivalente del compuesto (XIV) actúa como la base orgánica o inorgánica.

20.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XVII) se aísla mediante filtración.

15 21.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I) para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (I).

22.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 21,
20 caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de la sal de succinato, fumarato, maleato, clorhidrato o bromhidrato.

23.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia)



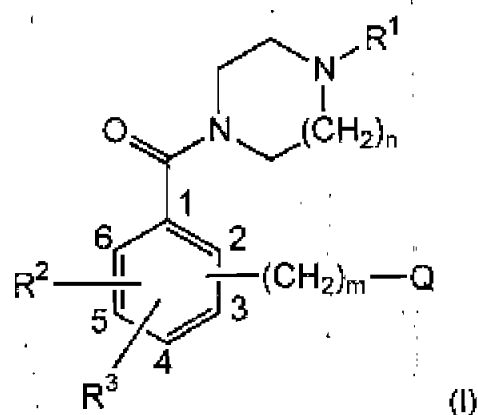
o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato o sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 24.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque R^1 es isopropilo; n es 1; R^2 es hidrógeno; R^3 es hidrógeno y R^4 es 4-morfolinil-metilo-.

25.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

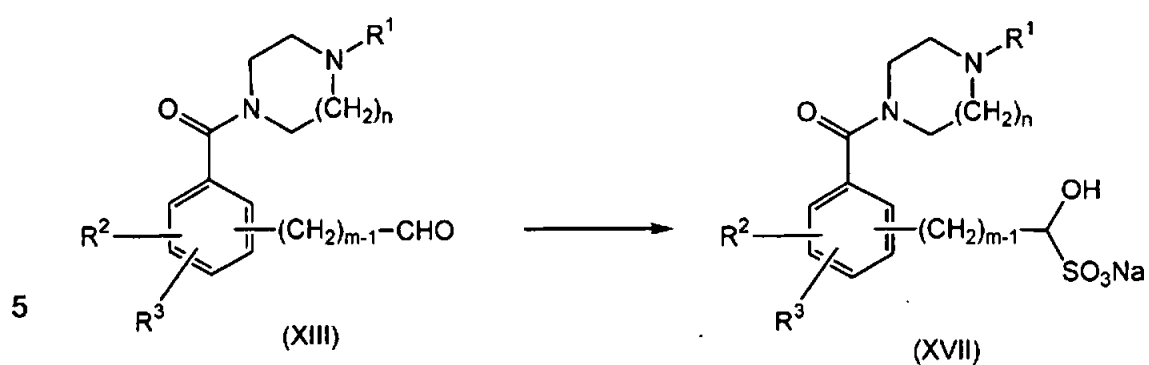
20

5



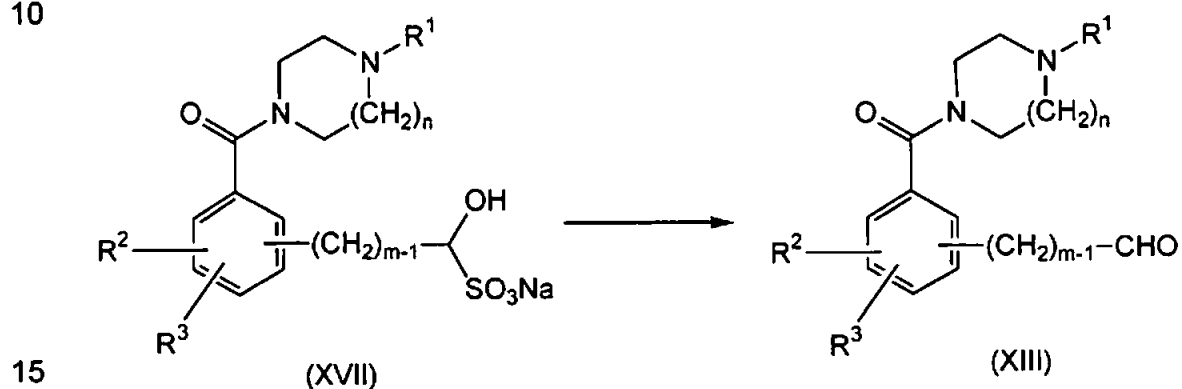
y sales, ésteres, tautómeros, solvatos o amidas farmacéuticamente
 aceptables de los mismos; en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste
 10 de alquilo de C_{1-10} , alquenilo de C_{3-8} , cicloalquilo de C_{3-8} , (cicloalquil de
 C_{3-8})alquilo de C_{1-6} , (cicloalquil de C_{3-8})alquenilo de C_{3-8} y (alquilcarbonil de
 C_{1-6})alquilo de C_{1-3} ; n es un entero de 1 a 2; R^2 y R^3 se seleccionan cada uno
 de manera independiente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro,
 trifluorometilo, metilo o alcoxi de C_{1-3} ; m es un entero de 1 a 7; Q es NR^8R^9 ; en
 15 donde R^8 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} ,
 alquenilo de C_{3-8} , carbociclilo de 3-9 miembros, heterociclilo de 3-12
 miembros, fenilo, (heterociclilo de 6-9 miembros)alquileno de C_{1-6} y
 (fenil)alquileno de C_{1-6} ; y R^9 se selecciona del grupo que consiste de alquilo de
 C_{1-6} , alquenilo de C_{3-8} , carbociclilo de 6-9 miembros, heterociclilo de 3-12
 20 miembros, fenilo, (heterociclilo de 6-9 miembros)alquileno de C_{1-6} , y
 (fenil)alquileno de C_{1-6} ; de manera alterna, Q es un heterociclilo saturado de
 3-12 miembros N enlazado, en donde, además del nitrógeno N enlazante, el
 heterociclilo de 3-12 miembros puede contener opcionalmente entre 1 y 3

heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente de O, S y NH; en donde Q (cuando Q es un heterociclilo saturado de 3-12 miembros N enlazado) está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de hidroxí, halo, carboxamida, alquilo de C₁₋₆, heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros, -N(alquil de C₁₋₆)(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -NH(heterociclilo de 5-9 miembros o 6-9 miembros), -O(heterociclilo de 5-9 ó 6-9 miembros), (heterociclil de 5-9 miembros o 6-9 miembros)alquilenó de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₆, (cicloalquilo de C₃₋₆)-O-, fenilo, (fenil)alquilenó de C₁₋₃ y (fenil)alquilenó de C₁₋₃-O-; en donde cada uno de los grupos heterociclilo, fenilo y alquilo anteriores pueden estar sustituidos opcionalmente además con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de trifluorometilo, metoxi, halo, nitro, ciano, hidroxí y alquilo de C₁₋₃; con la condición de que las posiciones 5 y 6 en el anillo de fenilo no están sustituidas; con la condición adicional de que cuando R¹ es metilo, entonces -(CH₂)_m-Q no es piperidin-1-ilmetilo; y en donde cada uno de los grupos alquilo, alquilenó, alquenilo, heterociclilo, cicloalquilo, carbociclilo y arilo anteriores pueden cada uno estar sustituidos de manera independiente y opcional con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste de trifluorometilo, metoxi, halo, amino, nitro, hidroxí y alquilo de C₁₋₃; que comprende



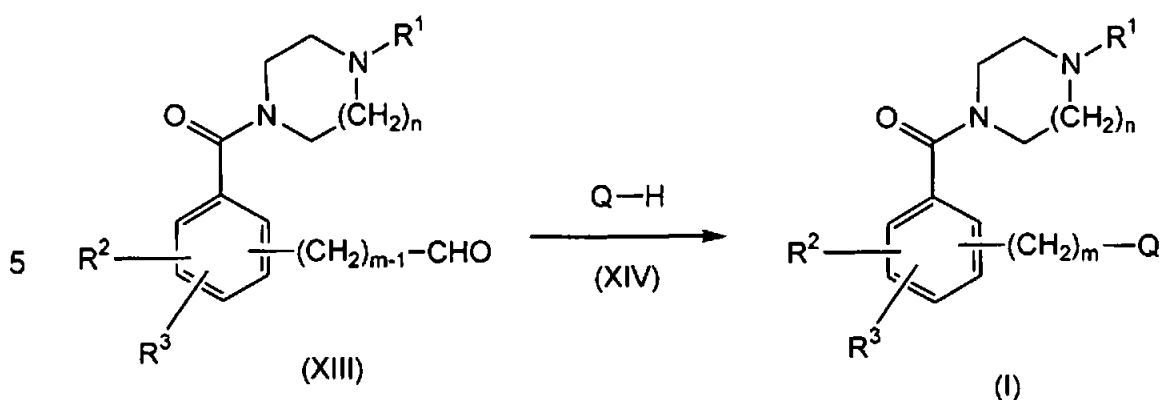
hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII) con una fuente de bisulfito; en un solvente orgánico polar; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XVII);

10



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVII) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XIII);

20



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XIV); en la presencia de un agente reductor; en un solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

26.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica está presente en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente 1 equivalente.

27.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XIV) está presente en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente un equivalente; y en donde el agente reductor está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes.

28.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XVII) se aísla mediante filtración.

29.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de

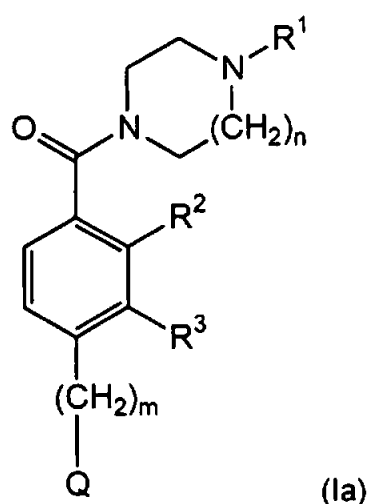
fórmula (I) para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (I).

30.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de la sal de succinato, fumarato, maleato, clorhidrato o bromhidrato.

31.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia)

10

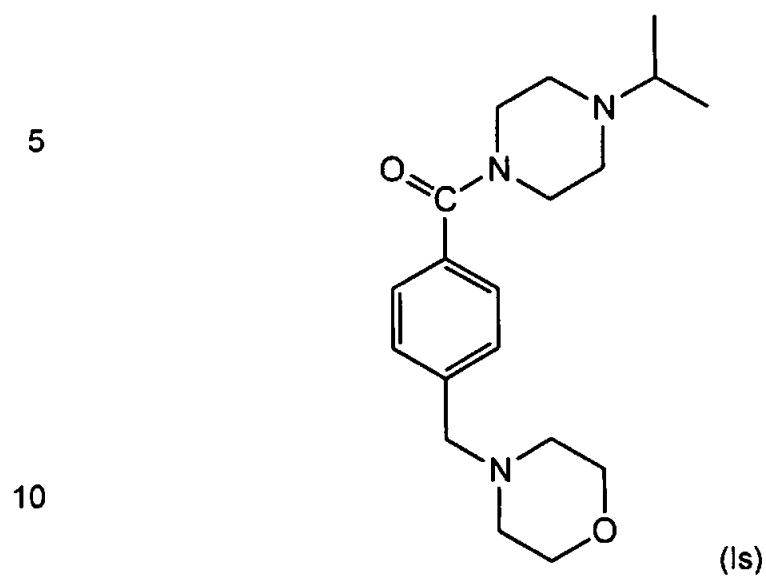
15



o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato o sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

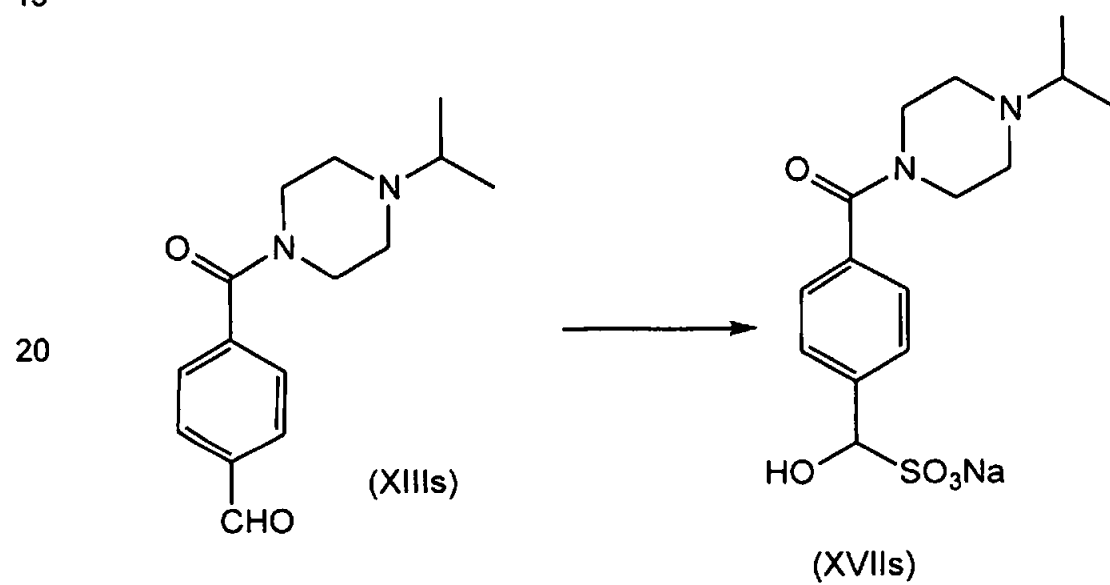
32.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque R¹ es isopropilo; n es 1; R² es hidrógeno; R³ es hidrógeno y R⁴ es 4-morfolinil-metilo-.

33.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Is)

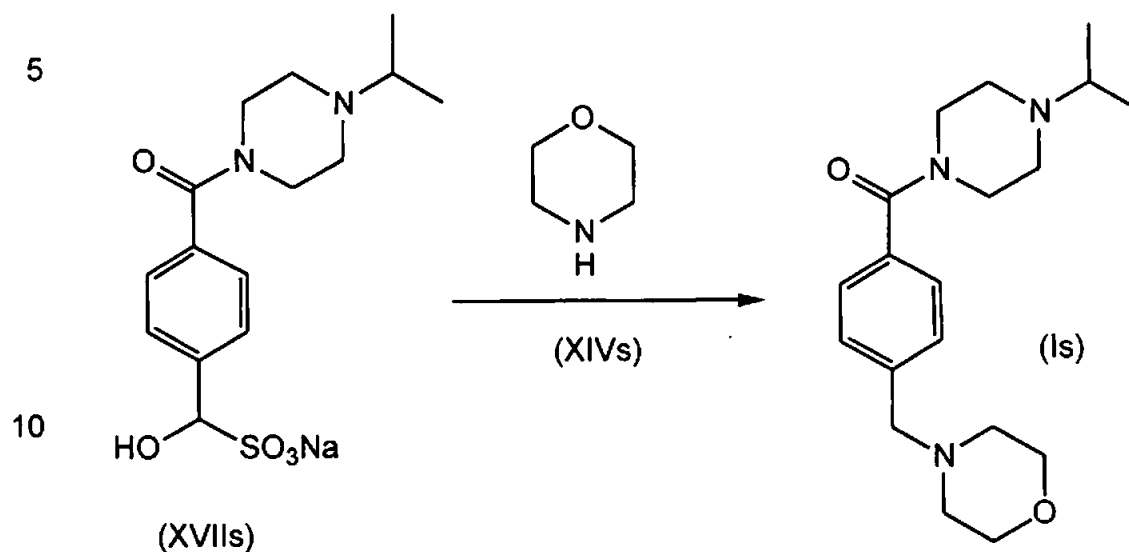


o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato o sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende

15



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIIIs) con una fuente de bisulfito; en un solvente orgánico polar; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XVIIIs);



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XVIIIs) con un compuesto de fórmula (XIVs); en la presencia de un agente reductor; en la presencia de una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Is).

34.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque la fuente de bisulfito está presente en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente un equivalente.

35.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XIVs) está presente en una cantidad mayor que aproximadamente un equivalente.

36.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XIVs) está presente en una cantidad igual a o mayor que aproximadamente 2 equivalentes y en donde aproximadamente un equivalente del compuesto (XIVs) actúa como la
5 base orgánica o inorgánica.

37.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XVIIIs) se aísla mediante filtración.

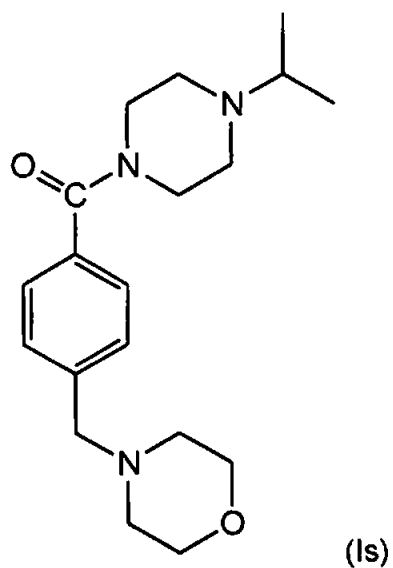
38.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 33,
10 caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (Is) para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (Is).

39.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable se
15 selecciona del grupo que consiste de la sal de succinato, fumarato, maleato, clorhidrato o bromhidrato.

40.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de monosuccinato.

20 41.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Is)

5

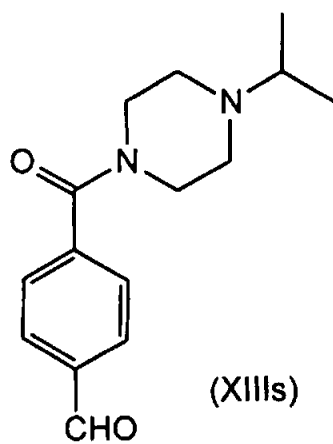


(Is)

10

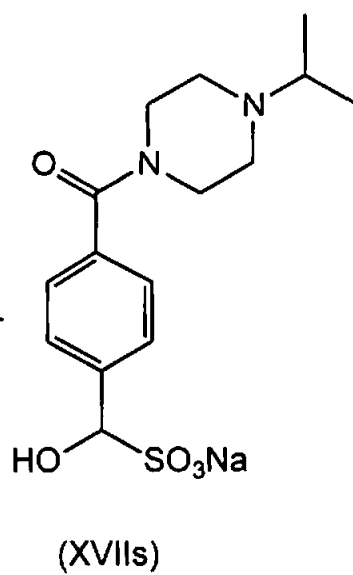
o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato o sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende

15



(XIIIIs)

20



(XVIIIs)

y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIII_s) con un compuesto de fórmula (XIV_s); en la presencia de un agente reductor; en un solvente orgánico; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I_s).

42.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 41,
5 caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica está presente en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente 1 equivalente.

43.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 41,
caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XIV_s) está presente en una cantidad mayor que o igual a aproximadamente un equivalente; y en
10 donde el agente reductor está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes.

44.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 41,
caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XVII_s) se aísla mediante filtración.

15 45.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I_s) para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (I_s).

46.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 45,
20 caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de la sal de succinato, fumarato, maleato, clorhidrato o bromhidrato.

47.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de monosuccinato.

48.- Una sal de succinato cristalina de la (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

49.- La sal de conformidad con la reivindicación 48, caracterizada además porque la sal de succinato es una sal de monosuccinato.

50.- Una sal cristalina de monosuccinato de (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X:

	Posición [°2θ]	Separación d [Å]
	8.782	10.0698
	13.161	6.7274
	14.587	6.0728
	15.961	5.5527
15	17.308	5.1237
	17.555	5.0520
	19.767	4.4915
	20.210	4.3941
	20.415	4.3503
	23.802	3.7383
	26.429	3.3728

51.- Una sal cristalina de monosuccinato de (4-isopropil-piperacin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona que comprende los siguientes picos de difracción de rayos X:

Posición [°2θ]	Separación d [Å]
8.782	10.0698
13.161	6.7274
17.555	5.0520
23.802	3.7383
26.429	3.3728

5

52.- Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de conformidad con la reivindicación 49.

53.- Una composición farmacéutica hecha mezclando un
10 compuesto de conformidad con la reivindicación 49 y un portador farmacéuticamente aceptable.

54.- Un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de conformidad con la reivindicación 49 y un portador farmacéuticamente aceptable.

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.009.184 MT/POP 20060701/0.20.5
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2560WOPCT
I	Title of Invention	NOVEL PROCESSES FOR THE PREPARATION OF PIPERAZINYL AND DIAZAPANYL BENZAMIDE DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-3711
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	jkentoff@corus.jnj.com

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	MANI, Neelakandha S.
III-1-5	Address	13109 Russet Leaf Lane San Diego, California 92129 United States of America
III-1-6	State of nationality	IN
III-1-7	State of residence	US
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant only
III-2-2	Applicant for	all designated States except US
III-2-4	Name (LAST, First)	PALMER, David C.
III-2-5	Address	605 Covered Bridge Lane Doylestown, Pennsylvania 18901 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	PANDIT, Chennagiri R.
III-3-5	Address	12894 Amaranth Street San Diego, California 92129 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	REYES, Mayra B.
III-4-5	Address	116 Grantham Drive Somerset, New Jersey 08873 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-5	Applicant and/or inventor	applicant and inventor US only XIAO, Tong 202 West Locust Avenue Edison, New Jersey 08820 United States of America CN US
III-5-1	This person is	
III-5-2	Applicant for	
III-5-4	Name (LAST, First)	
III-5-5	Address	
III-5-6	State of nationality	
III-5-7	State of residence	
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent JOHNSON, Phillip S. Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America 732-524-3711 732-524-2808 JKentoff@corus.jnj.com
IV-1-1	Name (LAST, First)	
IV-1-2	Address	
IV-1-3	Telephone No.	
IV-1-4	Facsimile No.	
IV-1-5	e-mail	
IV-2	Additional agent(s)	
IV-2-1	Name(s)	
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	31 October 2005 (31.10.2005) 60/731,941 US
VI-1-1	Filing date	
VI-1-2	Number	
VI-1-3	Country	
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	/
IX-2	Description	90	-
IX-3	Claims	20	-
IX-4	Abstract	1	/
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	116	
IX-8	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	/	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	/
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Joseph S. Kentoffio	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
 United States Patent and Trademark Office
 Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 www.uspto.gov

APPL NO.	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY. DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/7 31,941	10/31/2005		450	PRD-2560-US-PSP			

000027777
 PHILIP S. JOHNSON
 JOHNSON & JOHNSON
 ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
 NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

RECEIVED
 DEC 12 2005

CONFIRMATION NO. 5098

FILING RECEIPT



OC000000017588096

I&J PAT. DKT. SECTION

Date Mailed: 12/07/2005

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Neelakandha S. Mani, San Diego, CA;
 David C. Palmer, Doylestown, PA;
 Mayra B. Reyes, Somerset, NJ;
 Tong Xiao, Edison, NJ;

Power of Attorney:

Mary Appollina-34087

If Required, Foreign Filing License Granted: 12/05/2005

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US60/731,941**

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Novel processes for the preparation of piperaziny and diazapany benzamide derivatives

PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES

Since the rights granted by a U.S. patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process simplifies the filing of patent applications on the same invention in member countries, but does not result in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U.S. patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet, "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199, or it can be viewed on the USPTO website at <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html>.

For information on preventing theft of your intellectual property (patents, trademarks and copyrights), you may wish to consult the U.S. Government website, <http://www.stopfakes.gov>. Part of a Department of Commerce initiative, this website includes self-help "toolkits" giving innovators guidance on how to protect intellectual property in specific countries such as China, Korea and Mexico. For questions regarding patent enforcement issues, applicants may call the U.S. Government hotline at 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER Title 35, United States Code, Section 184 Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations

especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)); the Bureau of Industry and Security, Department of Commerce (15 CFR parts 730-774); the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 May 2007 (10.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/053427 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 295/18 (2006.01) C07D 207/06 (2006.01)
C07D 211/14 (2006.01)

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

(21) International Application Number:
PCT/US2006/041859

(22) International Filing Date: 26 October 2006 (26.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/731,941 31 October 2005 (31.10.2005) US

(71) Applicants (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE). PALMER, David
C. [US/US]; 605 Covered Bridge Lane, Doylestown,
Pennsylvania 18901 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MANI, Nec-
lakandha S. [IN/US]; 13109 Russet Leaf Lane, San
Diego, California 92129 (US). PANDIT, Chennagiri R.
[US/US]; 12894 Amaranth Street, San Diego, California
92129 (US). REYES, Mayra B. [US/US]; 116 Grantham
Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US). XIAO, Tong
[CN/US]; 202 West Locust Avenue, Edison, New Jersey
08820 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, 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, SI, 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, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

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

WO 2007/053427 A2

(54) Title: NOVEL PROCESSES FOR THE PREPARATION OF PIPERAZINYL AND DIAZAPANYL BENZAMIDE DERIVA-
TIVES

(57) Abstract: The present invention is directed to novel processes for the preparation of substituted piperazinyll and diazepanyll benzamides, useful for the treatment of disorders and conditions mediated by the histamine receptor.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 May 2007 (10.05.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/053427 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 295/18 (2006.01) C07D 207/06 (2006.01)
C07D 211/14 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/041859

(22) International Filing Date: 26 October 2006 (26.10.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/731,941 31 October 2005 (31.10.2005) US

(71) Applicants (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). PALMER, David C. [US/US]; 605 Covered Bridge Lane, Doylestown, Pennsylvania 18901 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MANI, Neelakandha S. [IN/US]; 13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129 (US). PANDIT, Chennagiri R. [US/US]; 12894 Amaranth Street, San Diego, California 92129 (US). REYES, Mayra B. [US/US]; 116 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873 (US). XIAO, Tong [CN/US]; 202 West Locust Avenue, Edison, New Jersey 08820 (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, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, 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, GIL, 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:

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

(88) Date of publication of the International search report:
12 July 2007

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.

WO 2007/053427 A3

(54) Title: NOVEL PROCESSES FOR THE PREPARATION OF PIPERAZINYL AND DIAZAPANYL BENZAMIDE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention is directed to novel processes for the preparation of substituted piperazinyl and diazapanyl benzamides, useful for the treatment of disorders and conditions mediated by the histamine receptor.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/041859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D295/18 C07D211/14 C07D207/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/037801 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; APODACA RICHARD L [US]; JABLONOWSKI JIL) 6 May 2004 (2004-05-06) cited in the application page 35; examples 20,40	1-15, 48-54
A	-----	16-47
A	WO 01/77064 A1 (SLOVAKOFARMA AS [SK]; KAKALIK IVAN [SK]; OREMUS VLADIMIR [SK]; SMAHOVS) 18 October 2001 (2001-10-18) claim 1	1-15
A	-----	
A	US 2003/163002 A1 (KRAMER ANDREAS [DE] ET AL KRAMER ANDREAS [DE] ET AL) 28 August 2003 (2003-08-28) claim 1	1-15

	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

25 April 2007

Date of mailing of the international search report

04/05/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2044, Tx. 31 651 400 nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Uselli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/041859

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RAGAN J A ET AL: "Safe execution of a large-scale Ozonolysis: Preparation of the bisulfite Adduct of 2-Hydroxyindan-2-carboxaldehyde and its utility in a reductive amination" ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOPMENT, CAMBRIDGE, GB, vol. 7, 2003, pages 155-160, XP002316468 Scheme VI -----	16-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/041859

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US2006/041859

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-15

Process for preparing the compounds of formula (I) - First variant

2. claims: 16-47

Process for preparing the compounds of formula (I) - Second variant

3. claims: 48-54

Crystalline succinate salt of
(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-(4-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-
-methanone

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/041859

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004037801 A	06-05-2004	AU 2003301552 A1	13-05-2004
		BR 0315644 A	30-08-2005
		CA 2504269 A1	06-05-2004
		CN 1729180 A	01-02-2006
		EP 1558595 A1	03-08-2005
		HR 20050352 A2	30-06-2006
		JP 2006510609 T	30-03-2006
		KR 20050055775 A	13-06-2005
		MX PA05004384 A	18-10-2005
WO 0177064 A1	18-10-2001	AU 4899801 A	23-10-2001
		EE 200200583 A	15-04-2004
		HU 0302919 A2	29-12-2003
		LT 2002103 A	26-05-2003
		LV 12955 B	20-04-2003
		SK 5202000 A3	03-12-2001
US 2003163002 A1	28-08-2003	AT 309203 T	15-11-2005
		AU 6912001 A	14-01-2002
		BR 0112167 A	06-05-2003
		CN 1440384 A	03-09-2003
		DE 50108012 D1	15-12-2005
		DK 1296939 T3	30-01-2006
		WO 0202514 A1	10-01-2002
		EP 1296939 A1	02-04-2003
		ES 2252250 T3	16-05-2006
		HU 0301141 A2	28-08-2003
		JP 2004502671 T	29-01-2004

* * * COMMUNICATION RESULT REPORT (MAR. 18. 2008 9:09AM) * * *

FAX HEADER 1:
FAX HEADER 2:TRANSMITTED/STORED : MAR. 18. 2008 9:08AM
FILE MODE OPTION

ADDRESS

RESULT

PAGE

1654 MEMORY TX

004122 338 8339

OK

2/2

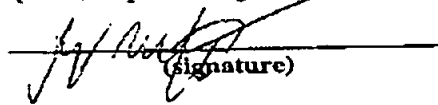
REASON FOR ERROR
E-11 HANG UP OR LINE FAIL
E-31 NO ANSWERE-21 BUSY
E-41 NO FACSIMILE CONNECTION

Docket No. PRD2560 WOPCT

I hereby certify that this correspondence is being facsimile transmitted to the
INTERNATIONAL BUREAU IN SWITZERLAND on the date below to facsimile
telephone number 9 011 41 22 338 8339
on March 18, 2008

Joseph S. Kentofflo

(name of person signing certificate)



(signature)

March 18, 2008

(date)

IN THE PATENT COOPERATION TREATY

International
Applicant : JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

International
Appln. No. : PCT/US2006/041859

Filed : 26 October 2006

Title : NOVEL PROCESSES FOR THE PREPARATION OF PIPERAZINYL
AND DIAZAPANYL BENZAMIDE DERIVATIVES

To: World International Property Organization

ADDITION OF INVENTOR UNDER RULE 92bis

Dear Sir:

The following inventor was inadvertently left off the Request at the time of filing:

Scientist - Nationality -- IT

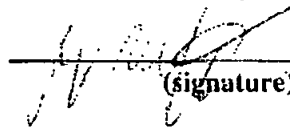
Residence - USA

Sergio Cesco-Caucian

4108 Shannon Avenue, Bethlehem, Pennsylvania 18020 (US)

I hereby certify that this correspondence is being facsimile transmitted to the
INTERNATIONAL BUREAU IN SWITZERLAND on the date below to facsimile
telephone number 9 011 41 22 338 8339
on March 18, 2008

Joseph S. Kentoffio
(name of person signing certificate)


(signature)

March 18, 2008
(date)

IN THE PATENT COOPERATION TREATY

International
Applicant : JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

International
Appln. No. : PCT/US2006/041859

Filed : 26 October 2006

Title : NOVEL PROCESSES FOR THE PREPARATION OF PIPERAZINYL
AND DIAZAPANYL BENZAMIDE DERIVATIVES

To: World Intellectual Property Organization

ADDITION OF INVENTOR UNDER RULE 92bis

Dear Sir:

The following inventor was inadvertently left off the Request at the time of filing:

Scientist – Nationality -- IT

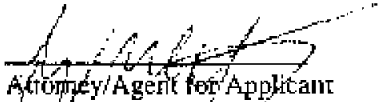
Residence - USA

Sergio Cesco-Cancian
4108 Shannon Avenue, Bethlehem, Pennsylvania 18020 (US)

Int'l Appln. No. PCT/US2006/041859

Please record this change and notify all Offices and PCT authorities. Should there be any fees associated with this document, the Patent Office is hereby authorized to charge Deposit Account Number 28300161.

Respectfully submitted,


Attorney/Agent for Applicant
Registration No. 33,189

Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933-7003
(732) 524-3711
Dated: 18 March 2008

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 08-45464

Fecha: 06 de Mayo 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.

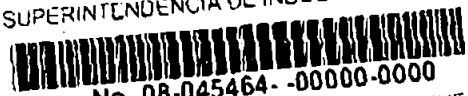
Representante legal: los mismos

Facultad para desistir SI

Facultad para desistir: SI

Revisado: 202030

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-045464- -00000-0000

Fecha: 2008-05-06 15:20:07 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eva: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 181

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 ☐

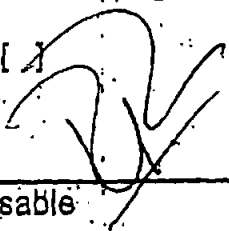
INCOMPLETA ☐

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 ☐

Firma Responsable 

Fecha _____

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

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.

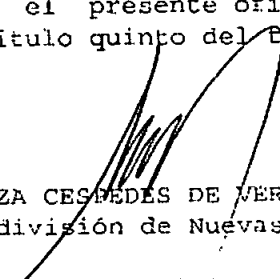
REFERENCIA	Radicación No.	8 45464
	Solicitud internacional	PCT/US2006/041859
	Fecha inicio fase nacional	31/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7012

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 30 MAYO 2008
adpall.