

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organization y
Digitalization CSA Ltda



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

PCT

08-44840

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CICLOPROPILAMKDA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/18 A61K31/495//A61K31/025

A61P25/00//A61K31/167
A61K31/03.

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., 02/05/2008.

(FORMA P-10)

SS

CSA
Fm. 31-08-2008



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

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

Dirección: Turnhoutseweg 30 B-2340
Beerse, Bélgica

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica

Lugar de Constitución: Bélgica

Teléfono: Fax

E-mail:

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. PCT/US2006/041590 Fecha 26 de octubre de 2006

Publicación Internacional No. WO 2007/053386 A3 Fecha 10 de mayo de 2007

6 **TÍTULO (54)**

PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
CICLOPROPILAMIDA.

7 **Clasificación Internacional (51)**

A61P25/00

C07D 295/18

A61K31/025

A61K31/03

A61K31/167

A61K31/195

8

Prioridad

SI ☐

NO ☐

X ☒

(33) País de Origen
Estados Unidos de
América

(32) Fecha
31 de octubre de 2005

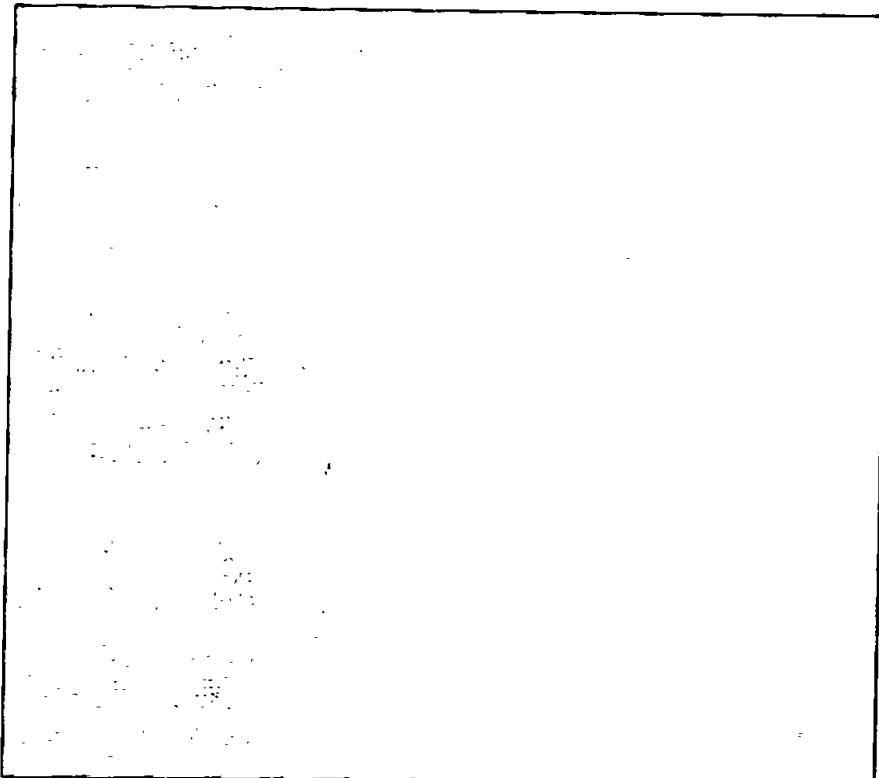
(31) Número de Solicitud
60/731.725

9 Comprobante de pago No. 08 - 32.163

Fecha 21 de abril de 2008

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

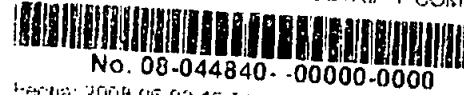
NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena*

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

As. P-1176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-044840-00000-0000

Fecha: 2008-05-02 15:04:40

Lib. 11 PATENTE/IN

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2026 NUECREACION

Eva. 378 FASE NACIONAL

Folios: 139

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 32,163
FECHA : ABRIL 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	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

SOM: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P1176
2

ANEXOS

INVENTORES

1.) **MANI, Neelakandha, S.**
(13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
2.) **PALMER, David, C.**
(605 Covered Bridge Lane, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América);
3.) **PANDIT, Chennagiri, R.**
(12894 Amaranth Street, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América);
4.) **REYES, Mayra, B.**
(116 Grantham Drive, Somerset, New Jersey 08873, Estados Unidos de América);
5.) **XIAO, Tong**
(202 West Locust Avenue, Edison, New Jersey 08820, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procedimientos novedosos para la preparación de derivados de ciclopropil-amida, útiles para el
5 tratamiento de trastornos y condiciones mediados por el receptor de histamina.

10

JQ

P08-617F

PROCEDIMIENTOS PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
CICLOPROPILAMIDA

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de derivados de ciclopropil-amina, útiles para el tratamiento de trastornos y condiciones mediadas por el receptor de histamina

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La publicación de solicitud de patente de E.U.A. 2004-0110746 A1, publicada el 21 de abril de 2005 (también publicada como publicación de PCT WO 04/037801, 6 de mayo de 2004), que se incorpora por la presente para referencia, describe derivados de piperazinil y diazepamil benzamida
15 novedosos útiles para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de histamina. Más específicamente, los compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos y condiciones mediadas por el receptor H₃. Más particularmente, los compuestos son útiles para el tratamiento o prevención de trastornos
20 neurológicos incluyendo trastornos de sueño/vigilia y alerta/vigilancia (por ejemplo insomnio y retraso del jet), trastornos de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastornos de aprendizaje y memoria, disfunción cognoscitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, deterioro

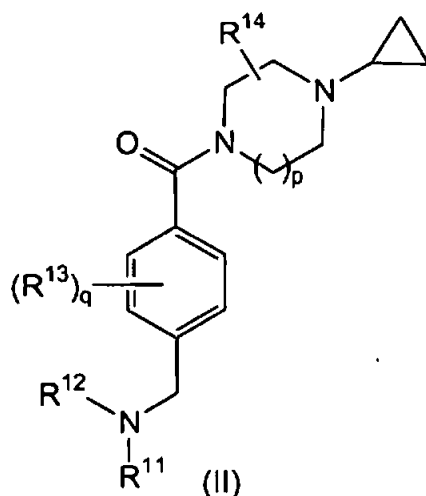
cognoscitivo medio (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos alimenticios, obesidad, náuseas por movimiento, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maniacos, y depresión, así como otros trastornos mediados por el receptor H₃ de histamina tales como respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica en un sujeto en necesidad del mismo. Por ejemplo, métodos para la prevención, inhibición del progreso, o tratamiento de la respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica.

10 La publicación de solicitud de patente de E.U.A. 2004-0110746 A1, publicada el 21 de abril de 2005 (también publicada como publicación de PCT WO 04/037801, 6 de mayo de 2004) describe un procedimiento para la preparación de piperazinil y diazepamil benzamidas. Permanece una necesidad para procedimientos para la preparación de derivados de
15 piperazinil y diazepamil benzamida que son adecuados para aplicaciones a gran escala/comerciales.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

20 La presente invención además se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (II)

5



y enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, y sus sales,

10 ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables;

en donde

p es un número entero seleccionado de 1 ó 2;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste de -H y -alquilo de C_{1-6} ;

q es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

15 cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , y halo;

R^{11} es -H o se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se

20 sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a ;

cada sustituyente R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , fluoro, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , y $-NR^bR^c$;

R^b y R^c son cada uno independientemente -H o -alquilo de C_{1-6} , o

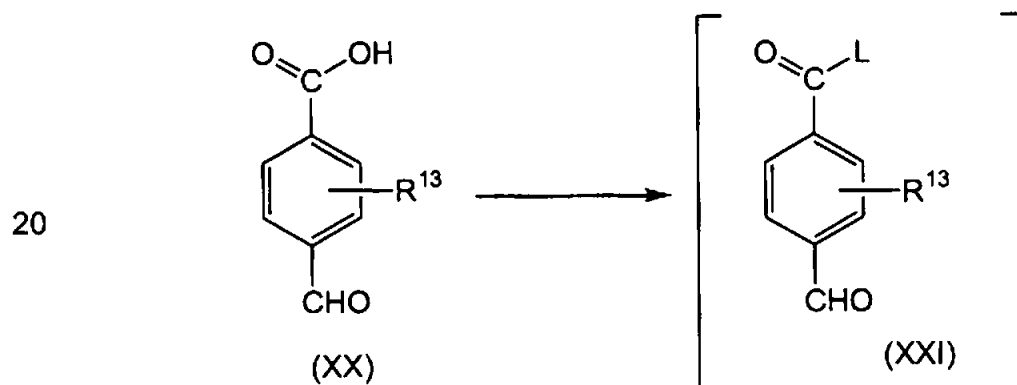
R^b y R^c tomados junto con su nitrógeno de unión forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, dicho anillo sustituido opcionalmente con halo, -alquilo de C_{1-4} , -OH, u -O-alquilo C_{1-6} ;

R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de
5 -alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a ;

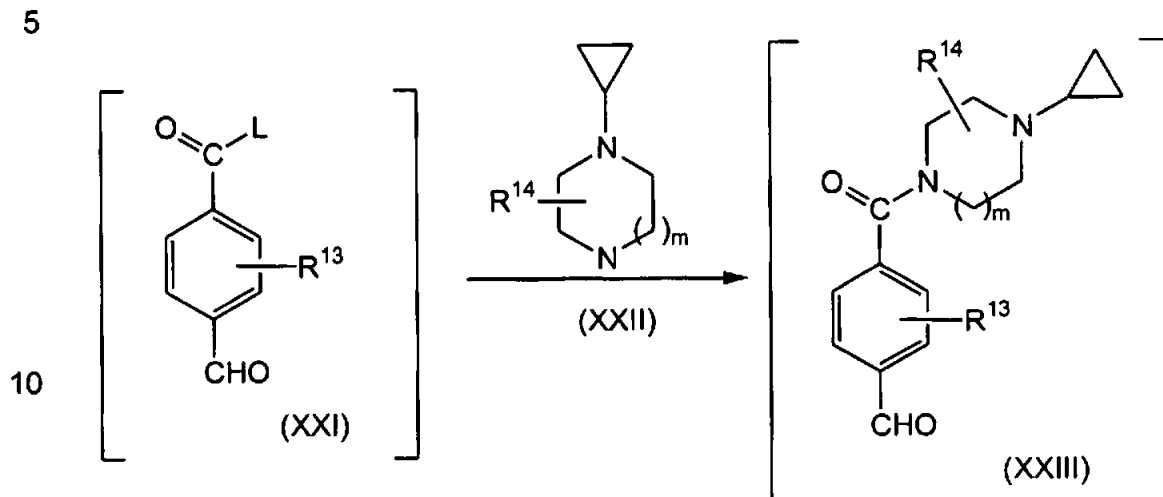
de manera alternativa, R^{11} y R^{12} tomados junto con su nitrógeno de unión forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros; en donde el
10 anillo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^d ;

cada sustituyente R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-4} , halo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-6}-OH$, y $-NR^eR^f$, en donde R^e y R^f son
15 independientemente -H o -alquilo de C_{1-6} ;

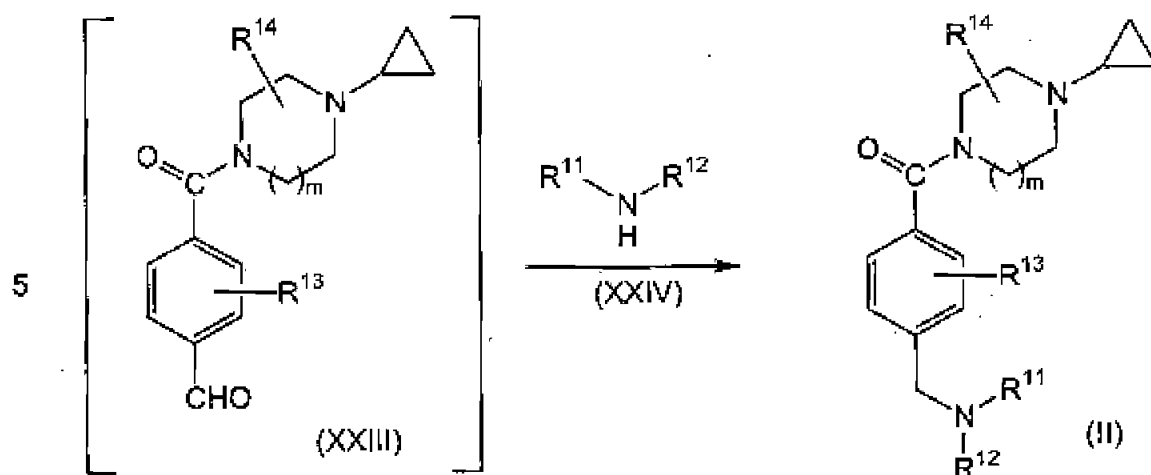
comprendiendo



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX); en un primer
 solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula
 (XXI); en donde L es un grupo saliente; y en donde el compuesto de fórmula
 (XXI) no es aislado;



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) con un
 compuesto de fórmula (XXII); en la presencia de una base orgánica o
 15 inorgánica; en un segundo solvente orgánico; para producir el compuesto
 correspondiente de fórmula (XXIII); en donde el compuesto de fórmula (XXIII)
 no es aislado;

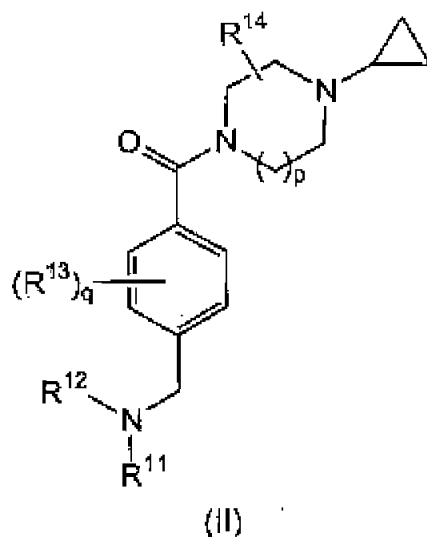


y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con un
 10 compuesto de fórmula (XXIV); en la presencia de un agente de reducción; en
 un tercer solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de
 fórmula (II).

La presente invención además es un procedimiento alternativo para
 la preparación de compuestos de fórmula (II)

15

20



y enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, y sus sales,

ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables;

en donde

p es un número entero seleccionado de 1 ó 2;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste de -H y -alquilo de C_{1-6} ;

5 q es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , y halo;

R^{11} es -H o se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de
10 4 a 8 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a ;

cada sustituyente R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , fluoro, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , y $-NR^bR^c$;

R^b y R^c son cada uno independientemente -H o -alquilo de C_{1-6} , o
15 R^b y R^c tomados junto con su nitrógeno de unión forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, dicho anillo sustituido opcionalmente con halo, -alquilo de C_{1-4} , -OH, u -O-alquilo C_{1-6} ;

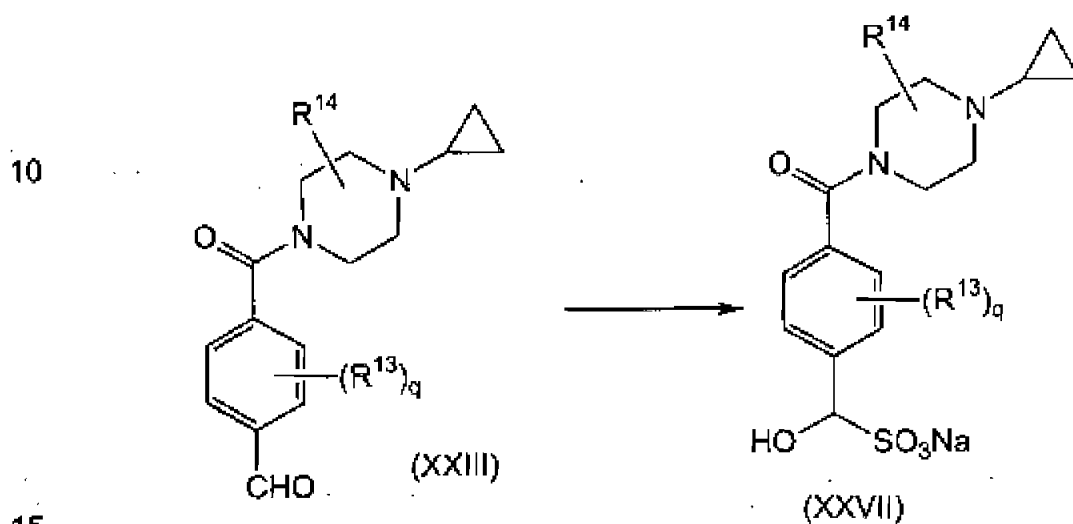
R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4 a 8
20 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a ;

de manera alternativa R^{11} y R^{12} tomados junto con su nitrógeno de unión forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros; en donde el

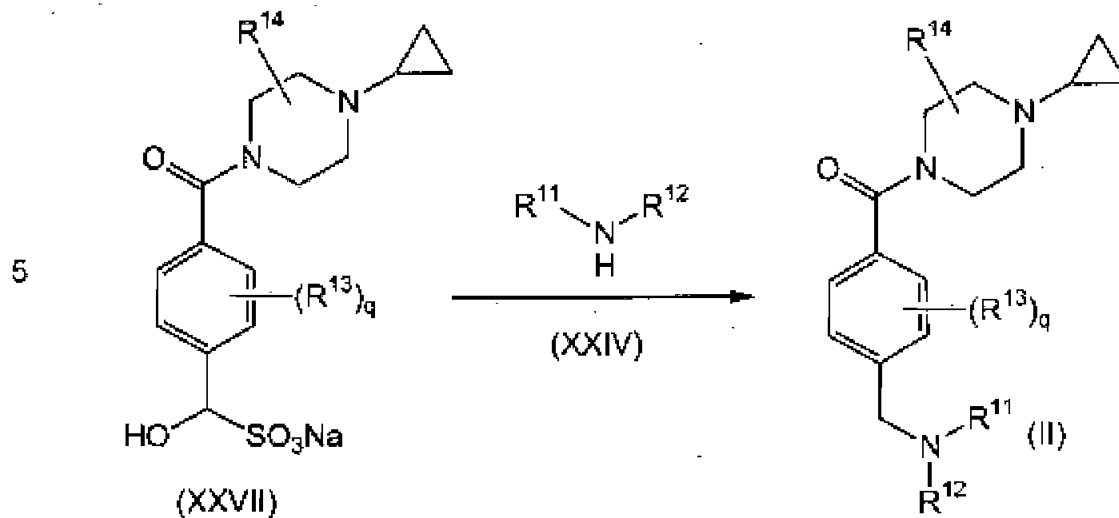
anillo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^d ;

cada sustituyente R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-4} , halo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-O$ -alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-4}-OH$, y $-NR^eR^f$ en donde R^e y R^f son independientemente $-H$ o -alquilo de C_{1-6} ;

comprendiendo



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) con una fuente de bisulfito; en un solvente orgánico polar; para producir el bisulfito correspondiente, el compuesto de fórmula (XXVII);

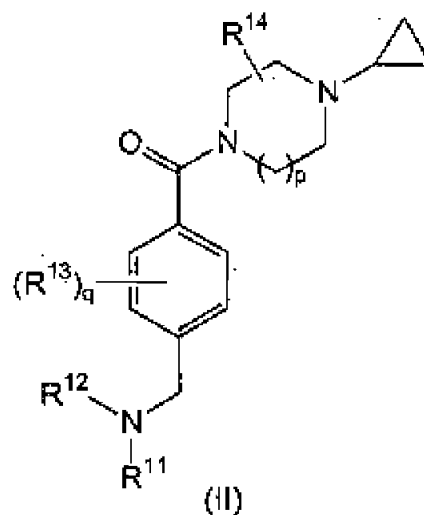


y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXVII) con un
 10 compuesto de fórmula (XXIV); en la presencia de un agente de reducción; en
 la presencia de una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para
 producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

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

15

20



y enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, y sus sales.

ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables;

en donde

p es un número entero seleccionado de 1 ó 2;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste de -H y -alquilo de C_{1-6} ;

5 q es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2;

cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , y halo;

R^{11} es -H o se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de
10 4 a 8 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a ;

cada sustituyente R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , fluoro, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , y $-NR^bR^c$;

R^b y R^c son cada uno independientemente -H o -alquilo de C_{1-6} o

15 R^b y R^c tomados junto con su nitrógeno de unión forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros; dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, -alquilo de C_{1-4} , -OH u -O-alquilo C_{1-6} ;

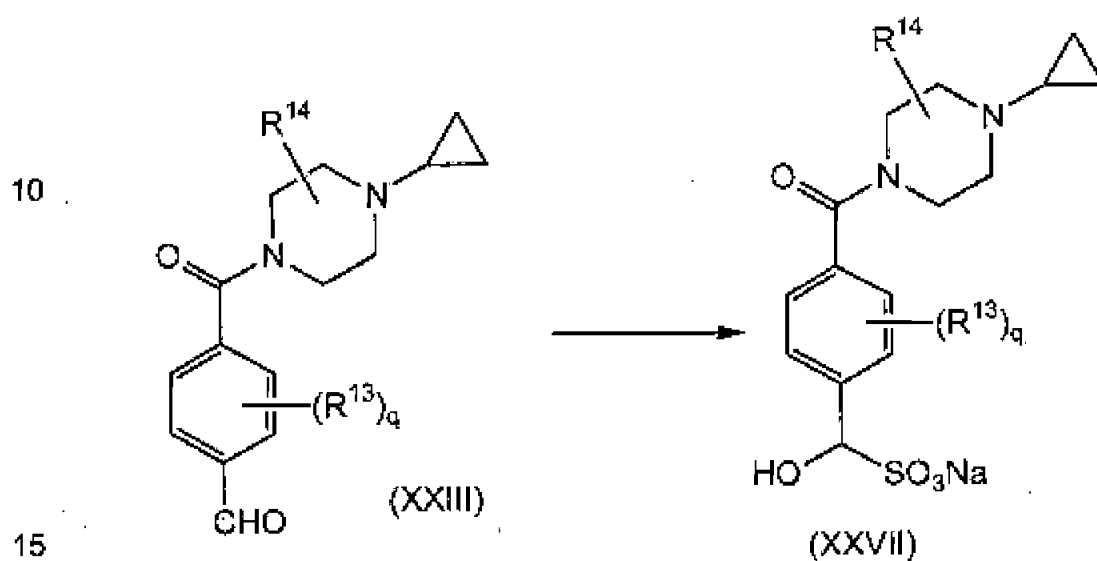
R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4 a 8
20 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a ;

de manera alternativa, R^{11} y R^{12} tomados junto con su nitrógeno de unión forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros; en donde el

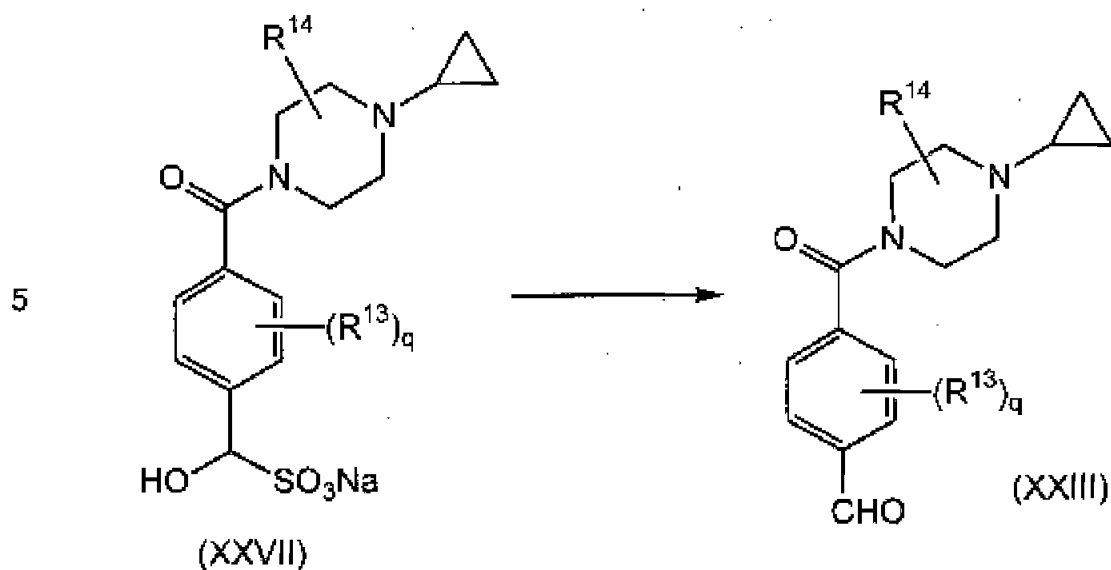
anillo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^d ;

cada sustituyente R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-4} , halo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OH$, $-O$ -
 5 alquilo C_{1-6} , -alquilo $C_{1-4}-OH$, y $-NR^eR^f$; en donde R^e y R^f son independientemente $-H$ o -alquilo de C_{1-6} ;

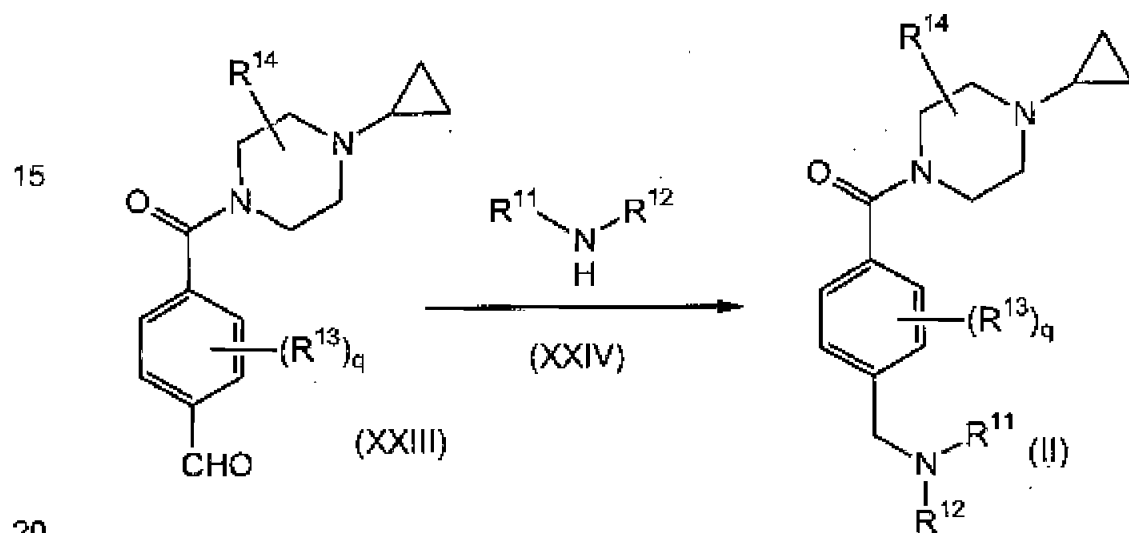
comprendiendo



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) con una fuente de bisulfito, en un solvente orgánico polar; para producir el bisulfito correspondiente, el compuesto de fórmula (XXVII);



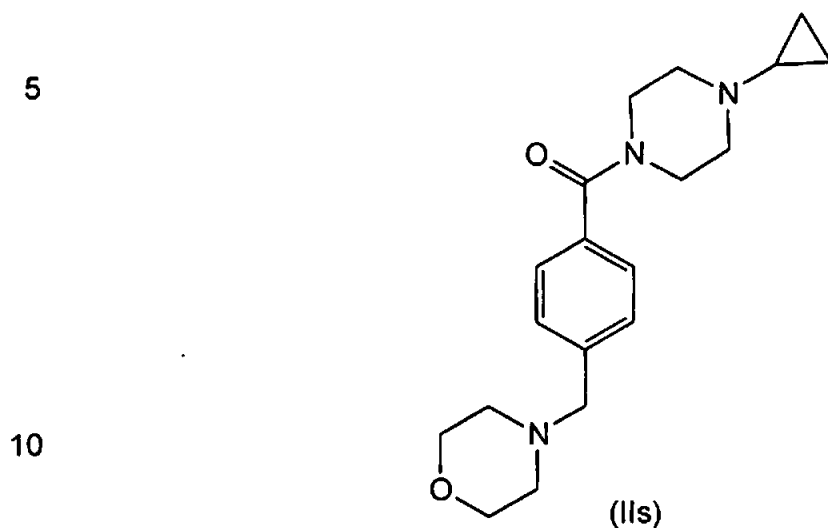
10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXVII) con una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIII);



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de fórmula (XXIV); en la presencia de un agente de reducción; en un solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula

(II).

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



también conocida como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, o su sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal di-clorhidrato.

15 La presente invención además está dirigida a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de lo procesado descrito aquí.

Ilustrativo de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos aquí.

20 Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha al mezclar un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos aquí y un portador farmacéuticamente aceptable. 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 aquí y un portador farmacéuticamente aceptable.

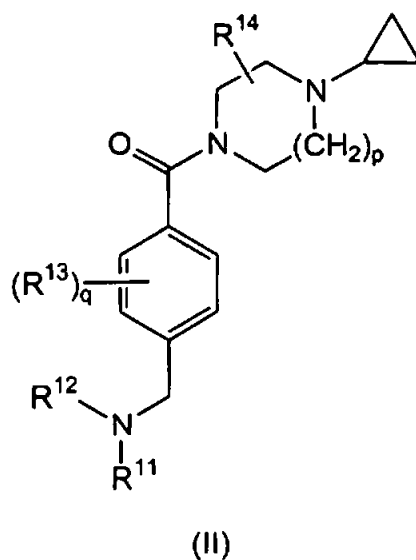
Ejemplificando la invención son métodos de tratamiento de un
5 trastorno mediado por histamina, preferiblemente, el receptor de histamina H_3 , (seleccionado del grupo que consiste de trastornos neurológicos incluyendo trastornos de sueño/vigilia y alerta/vigilancia (por ejemplo insomnio y retraso del jet), trastornos por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastornos de aprendizaje y memoria, disfunción cognoscitiva, migraña,
10 inflamación neurogénica, demencia, deterioro cognoscitivo medio (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos alimenticios, obesidad, náuseas por movimiento, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maniacos, y depresión, así como otros trastornos mediados por el receptor H_3 de histamina tales como
15 respuesta alérgica de las vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica) que comprenden la administración a un sujeto en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva de productos preparados de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos aquí o una composición farmacéutica como se describe
20 anteriormente.

Otro ejemplo de la invención es el uso de un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos aquí en la preparación de un medicamento para el tratamiento de: (a) un trastorno de

sueño/vigilia, (b) trastornos de alerta/vigilancia, (c) insomnio, (d) retraso del jet, (e) trastornos por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), (f) un trastorno de aprendizaje, (g) un trastorno de memoria, (h) disfunción cognoscitiva, (i) migraña, (j) inflamación neurogénica, (k) demencia, (l) deterioro cognoscitivo medio (pre-demencia), (m) enfermedad de Alzheimer, (n) epilepsia, (o) narcolepsia, (p) un trastorno alimenticio, (q) obesidad, (r) náuseas por movimiento, (s) vértigo, (t) esquizofrenia, (u) abuso de sustancias, (v) trastorno bipolar, (w) trastorno maniaco, (x) depresión, (y) respuesta alérgica de vías respiratorias superiores, (z) asma, (aa) prurito, (bb) congestión nasal o (cc) rinitis alérgica, en un sujeto que lo necesita

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula (II)



en donde p, R¹⁴, q, R¹³, R¹¹ y R¹² son como se definen aquí, útiles para el tratamiento de trastornos y condiciones modulados por un receptor de histamina.

Como se usa aquí, los términos "que incluye", "que contiene" y
 5 "que comprende" se usan aquí en su sentido no limitante, abierto.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo ejemplares incluyen metilo (Me, que también puede ser descrito estructuralmente por "I"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-
 10 butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y lo similar.

El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada divalente que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquileo ejemplares incluyen metileno, etileno, propileno, y lo
 15 similar.

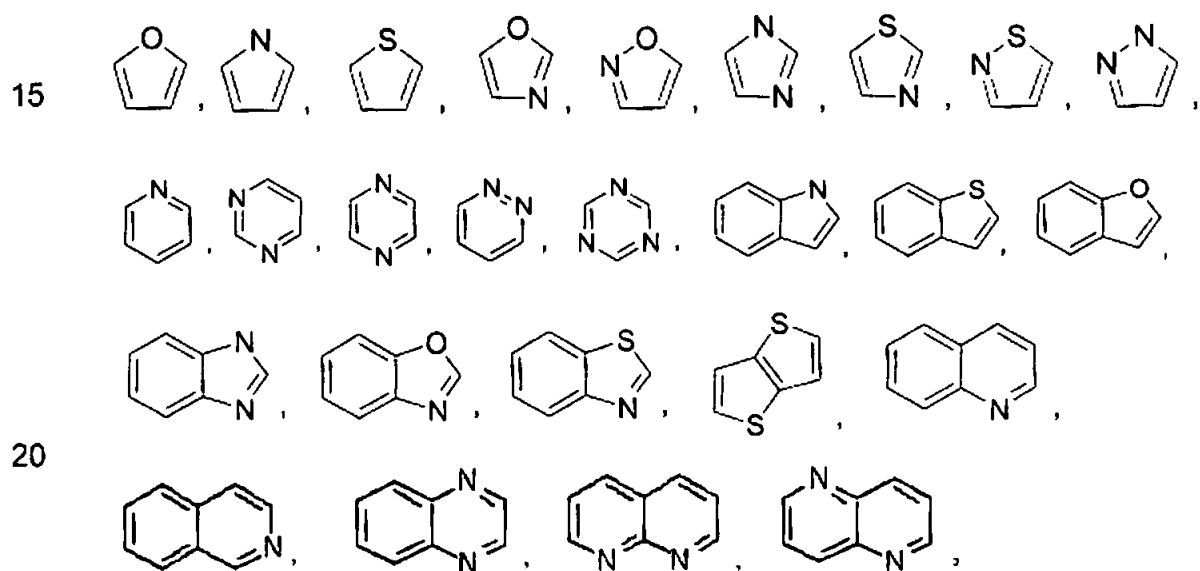
El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. (El enlace doble del grupo alquenilo se forma por dos átomos de carbono hibridizado sp²). Grupos alquenilo ilustrativos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo,
 20 but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, y lo similar.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. (El enlace triple del grupo alquinilo se forma por dos átomos de carbono

hibridizados sp). Grupos alquínico ilustrativos incluyen prop-2-ínico, but-2-ínico, but-3-ínico, 2-metilbut-2-ínico, hex-2-ínico, y lo similar.

El término "arilo" se refiere a un carbociclo aromático, monocíclico, o fusionado o espiro policíclico (estructura de anillo que tiene 5 átomos de anillo que son todos carbonos) que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por anillo. (Átomos de carbono en grupos arilo son hibridizados sp^2). Ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antracénico, fenantrenilo, y lo similar.

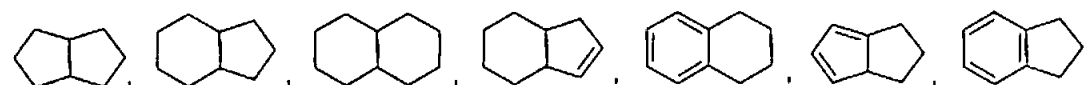
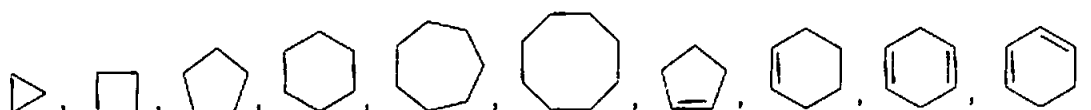
El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático 10 monocíclico, o bicíclico fusionado o policíclico (estructura de anillo que tiene átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono así como heteroátomos de nitrógeno, oxígeno, y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por anillo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes radicales:



y lo similar.

El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o fusionado o espiro policíclico que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por anillo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes radicales:

5



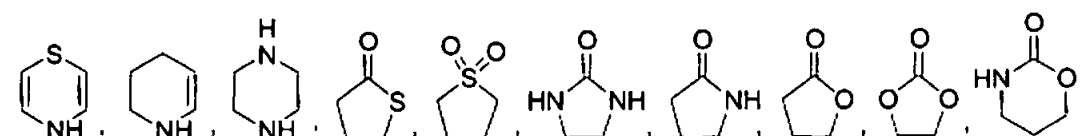
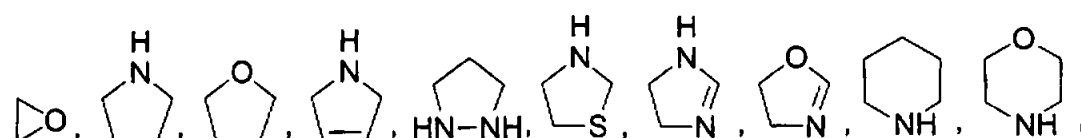
10

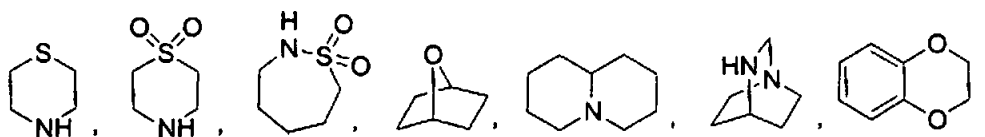


y lo similar.

Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclico, o fusionado o espiro policíclico que es saturado o parcialmente saturado y tiene de 3 a 12 átomos de anillo por anillo seleccionados de átomos de C y heteroátomos N, O y S. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen:

20





y lo similar.

- 5 El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, fluoro, bromo o yodo.

- El término "sustituido" significa que el grupo especificado o radical porta uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no porta sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes. Donde el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, la sustitución tiene la intención de ocurrir en cualquier posición que permita valencia en el sistema.
- 10

- Las abreviaturas usadas en la especificación, particularmente en los esquemas y ejemplos, son como siguen:
- 15

CDI = N,N'-carbonildiimidazol

DCM = diclorometano

DIPEA = diisopropil etil amina

DMF = dimetilformamida

- 20 DSC = calorimetría de exploración diferencial

DVS = sorpción dinámica de vapor

EDCI = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

Et₂O = dietil éter

EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

HOBt = 1-hidroxibenzotriazol

HPLC = cromatografía líquida de alto desempeño

5 MeOH = metanol

MTBE = metil t-butil éter

NaBH(OAc)₃ = triacetoxiborohidruro de sodio

RMN = resonancia magnética nuclear

OBt = -O-(1-benzotriazolil)

10 RH = humedad relativa

TEA o Et₃N = trietilamina

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía de capa fina

XRD = difracción de rayos X

15 Con referencia a sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando más de uno de dichos sustituyentes es posible, dichos sustituyentes pueden ser el mismo o diferente uno de otro.

El término "sujeto" como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, quien ha sido
20 objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa aquí, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o

humano que está siendo observado por un investigador, veterinario, doctor o médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno a ser tratado.

Como se usa aquí, el término "composición" tiene la intención de
5 incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Para proveer una descripción más concisa, algunas de las
10 expresiones cuantitativas dadas aquí no se cuantifican con el término "aproximadamente". Se entiende que si el término "aproximadamente" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada aquí tiene la intención de referir al valor actual dado, y también tiene la intención de referir a la aproximación de dicho valor dado que podría ser razonablemente inferida basada en la
15 persona con experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o mediciones para dichos valores dados.

Como se usa aquí, a menos que se haga notar de otra forma, el término "grupo saliente" significa un átomo cargado o no cargado o grupo que
20 se desvía durante una sustitución o reacción de desplazamiento. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a Br, Cl, imidazolilo, y lo similar.

Donde los compuestos de acuerdo con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, estos pueden existir en consecuencia como

enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más centro quirales, pueden adicionalmente existir como diastereómeros. Se debe entender que todos los isómeros y sus mezclas se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

5 Preferiblemente, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 95%, más
10 preferiblemente aún, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 98%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor 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 mayor o igual a aproximadamente
15 80%, más preferiblemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente aún, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 95%, más preferiblemente aún, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente 98%, más preferiblemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a
20 aproximadamente 99%.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tal tienen la intención de ser incluidas 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 dichos solvatos tienen la intención de ser incluidos dentro del alcance de esta invención.

Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que en
5 donde una etapa de reacción de la presente invención se puede llevar a cabo en una variedad de solventes o sistemas de solventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de solventes adecuados o sistemas de solventes.

Donde los procedimientos para la preparación de compuestos de
10 acuerdo con la invención ocasionan una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o enantiómeros individuales se pueden preparar por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, ser
15 resueltos en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación salina con un ácido activo ópticamente, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por la cristalización fraccional y regeneración de esta base libre. Los compuestos también se pueden resolver
20 mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguidos por la separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. De manera alternativa, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas concernientes. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden remover en una etapa consecutiva conveniente usando métodos conocidos de la técnica. Por ejemplo, una persona con experiencia en la técnica reconocerá que en los procedimientos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sustituyentes tales como (alquilcarbonilo C₁₋₈)-alquilo C₁₋₈.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administración" incluye el tratamiento de varios trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto el cual no se describe específicamente, 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 profármaco 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 compuestos de acuerdo con esta invención de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición ácida que pueden, por ejemplo, ser formadas al mezclar una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido
- 10 cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de la invención portan un radical ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales metálicas de tierras alcalinas, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos
- 15 adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario. Así, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen lo siguiente:

acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato,

20 ,gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-

metilglucamina de amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietiodida y valerato.

- Ácidos y bases representativos que se pueden usar en la
- 5 preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:
- ácidos incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-camfórico, ácido camforsulfónico, ácido (+)-
- 10 (1S)-camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caprónico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico,
- 15 ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobionico, ácido maléico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidrox-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oléico, ácido orótico, ácido
- 20 oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido fosfórico, ácido L-pirolglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y

bases incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, 5 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 procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II), o su enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato o su sal amida o éster 10 farmacéuticamente aceptable, en donde R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , p y q tienen cualquiera de los significados definidos anteriormente y sus equivalentes, o por lo menos uno de las siguientes asignaciones o sus equivalentes. Dichas asignaciones se pueden usar donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o modalidades definidas aquí:

15 En una modalidad, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II) en donde p es 1.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II) en donde 20 R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo, cada uno sustituido opcionalmente

como se describe anteriormente.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) en donde R^{11} y R^{12} tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman 2-
 5 metilpirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, 3-dimetilaminopirrolidinilo, 2,5-dimetilpirrolidinilo, 2-trifluorometilpirrolidinilo, 2-hidroximetilpirrolidinilo, piperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 3,3-difluoropiperidinilo, 4,4-difluoropiperidinilo, 3-trifluorometilpiperidinilo, 4-trifluorometilpiperidinilo, morfolinilo, 3-hidroxipiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 2-hidroximetilpiperidinilo, 3-
 10 hidroximetilpiperidinilo, 4-hidroximetilpiperidinilo, 4-hidroxiethylpiperidinilo, 3-metilmorfolin-4-ilo, 3-hidroximetilmorfolin-4-ilo, 2-hidroximetilmorfolin-4-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-4-ilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, o 2-metilmorfolin-4-ilo.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a
 15 procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II) en donde, R^{11} y R^{12} tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman piperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 4,4-difluoropiperidinilo, morfolinilo, o 3-metilmorfolin-4-ilo. En otra modalidad, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II) en donde
 20 R^{11} y R^{12} tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos forman morfolinilo.

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

cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de metilo, metoxi y fluoro.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II) en donde q
5 es 0.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II) en donde R^{14} es -H o metilo.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a
10 procedimientos para preparación de compuestos de fórmula (II) que satisfacen cualquiera de las combinaciones de definiciones dadas aquí y sus equivalentes.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (II)
15 seleccionados del grupo que consiste de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona y diclorhidrato de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

Los compuestos de la presente invención son moduladores del receptor H_3 de histamina, y como tal, los compuestos son útiles en el
20 tratamiento de estados de enfermedad en los cuales se involucra el receptor H_3 de histamina. Particularmente, los compuestos se pueden usar en métodos para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos o neuropsiquiátricos incluyendo trastornos de sueño-vigilia y alerta/vigilancia

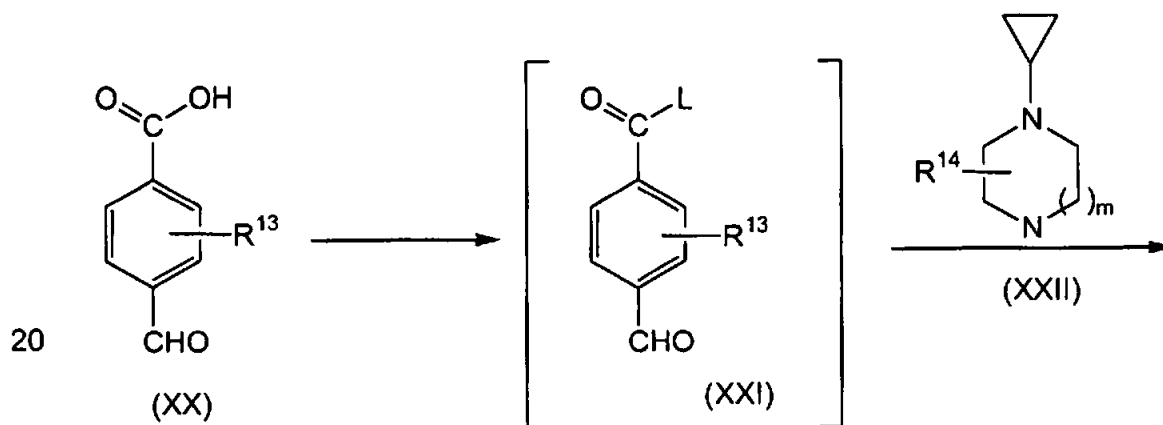
(por ejemplo insomnio y retraso del jet), trastornos por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastornos de aprendizaje y memoria, disfunción cognoscitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, deterioro cognoscitivo medio (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia con o sin cataplexia asociada, cataplexia, trastornos de homeostasis de sueño-vigilia, somnolencia idiopática, somnolencia durante el día excesiva (EDS), trastornos de ritmo cardíaco, trastornos de sueño/fatiga, fatiga, somnolencia asociada con apnea del sueño, deterioro del sueño debido a cambios hormonales perimenopáusicos, fatiga relacionada con Parkinson, fatiga relacionada con EM, fatiga relacionada con depresión, fatiga inducida por quimioterapia, trastornos alimenticios, obesidad, náuseas por movimiento, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maniacos y depresión, así como otros trastornos en los cuales el receptor H_3 de histamina se involucra, tales como respuesta alérgica de vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal y rinitis alérgica en un sujeto en su necesidad. Por ejemplo, los métodos de aspectos de la invención para la prevención, inhibición de la progresión de, o tratamiento de respuesta alérgica de vías respiratorias superiores, asma, prurito, congestión nasal, y rinitis alérgica. Somnolencia durante el día excesiva (EDS) pueden ocurrir con o sin apnea de sueño asociada, cambio de trabajo, fibromialgia, EM, y lo similar.

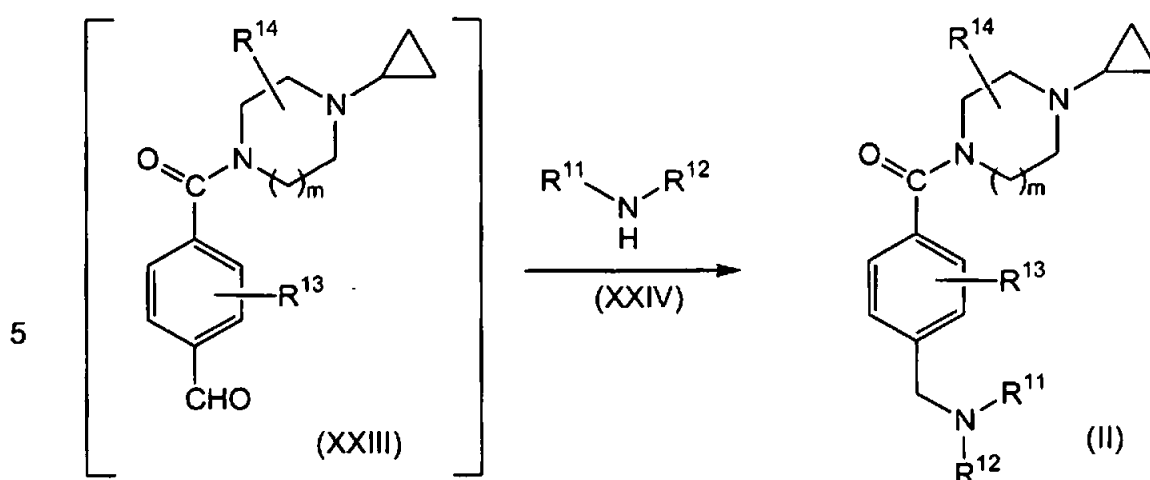
La presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (II). El procedimiento de la presente invención es ventajoso para propósitos de gran escala y/o comerciales debido

a que no requiere de aislamiento y/o purificación de intermedios aceitosos, y no requieren cromatografía de columna que es impráctica y prohibitiva altamente costosa en una escala grande y/o comercial. De manera adicional, el procedimiento de la presente invención se puede completar en un sistema de solvente único, con lo cual un procedimiento similar, descrito en Publicación de Solicitud de Patente de E.U.A. 2004-0010746 A1, publicada el 21 de abril, 2005 (también publicada como Publicación de PCT WO 2004/037801, 6 de Mayo, 2004) podría requerir solventes múltiples (incluyendo solventes de reacción y de tratamiento de extracción) si se aplica a los compuestos de fórmula (II).

La presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (II), como se describe en más detalle en el esquema 1, posterior.

15

ESQUEMA 1



En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XX), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se activa de acuerdo con métodos conocidos, en un primer solvente orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXI), en donde L es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, -OC(O)-O-alquilo C₁₋₄, OBt (en donde el agente de activación es HOBt), -imidazolidina (en donde el agente de activación es CDI), y lo similar; preferiblemente cloro.

Por ejemplo, en donde L es cloro, el compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con un agente de clorinación adecuado tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, y lo similar, preferiblemente 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, preferiblemente THF. De manera alternativa, el compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con reactivo de Vilsmeier (cloruro de clorometileno-dimetil-amonio) en un

solvente orgánico tal como DCM; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (XXI) no es aislado.

El compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar con un
5 compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXII), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en donde el compuesto de fórmula (XXII) está preferiblemente presente en una cantidad igual a aproximadamente un equivalente, más preferiblemente aproximadamente 0.95 equivalentes; en la presencia de una base orgánica o
10 inorgánica (sólida o acuosa) tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y lo similar, preferiblemente 50% de NaOH acuoso; en donde la base es orgánica, preferiblemente en la ausencia de agua; en un segundo solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente THF; para producir el compuesto correspondiente
15 de fórmula (XXIII).

El compuesto de fórmula (XXIII) no es aislado.

El compuesto de fórmula (XXIII) se hace reaccionar con un
compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXIV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en donde el
20 compuesto de fórmula (XXIV) está preferiblemente presente en una cantidad mayor a aproximadamente un equivalente, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, más preferiblemente aún en una cantidad en el intervalo de

aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.5 equivalentes, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2 equivalentes; en la presencia de un agente de reducción tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborohidruro de sodio, y lo similar, 5 preferiblemente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en donde el agente de reducción está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, más preferiblemente 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, 10 preferiblemente, THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

El compuesto de fórmula (II) es además, opcionalmente aislado y/o purificado de acuerdo con métodos conocidos. De manera alternativa, el compuesto de fórmula (II) no es aislado y/o purificado, preferentemente, el 15 compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar de acuerdo con métodos conocidos, para producir una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (II).

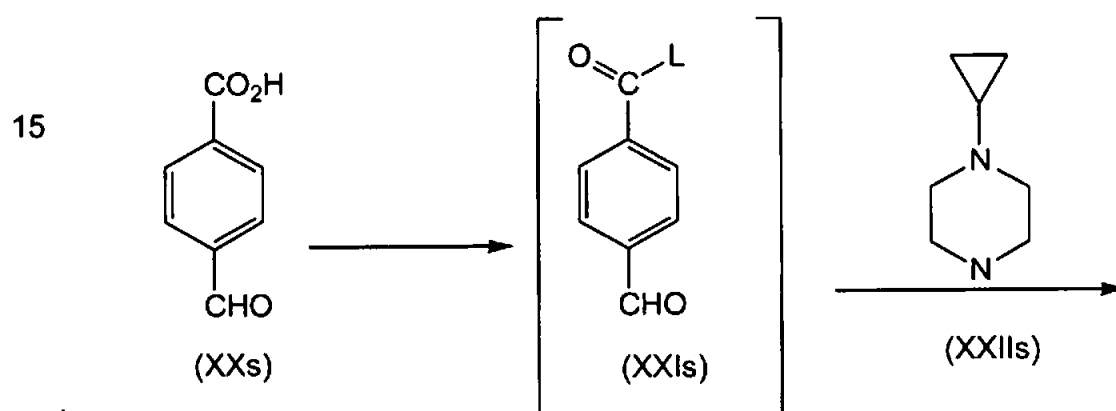
Preferiblemente, el primer solvente orgánico, el segundo solvente orgánico y el tercer solvente orgánico son el mismo. Preferiblemente, 20 la conversión del compuesto de fórmula (XX) al compuesto correspondiente de fórmula (II) se completa en un sistema de solvente único.

En una modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar adicionalmente con un ácido

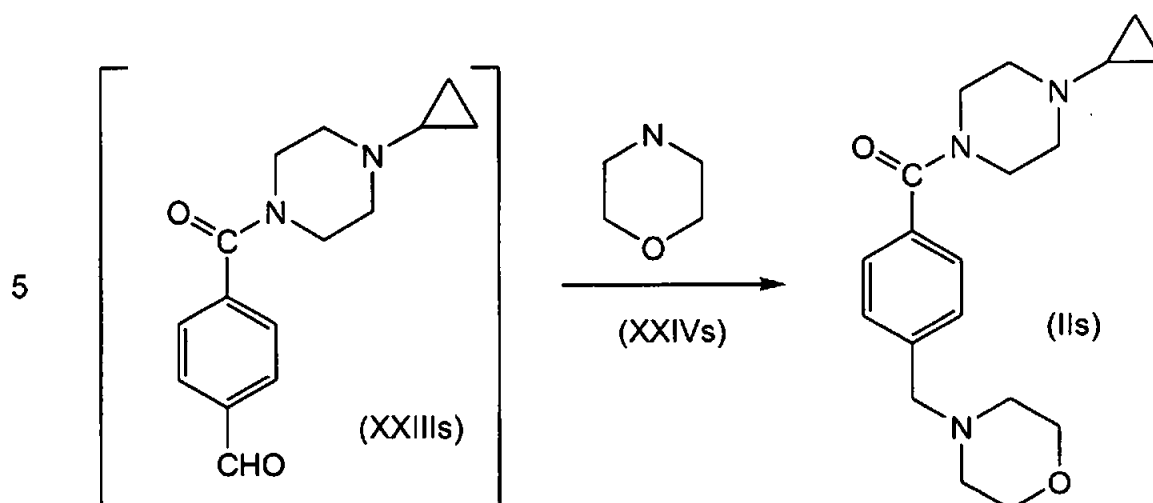
farmacéuticamente aceptable seleccionado adecuadamente para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (II). En una modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) no es aislado y se hace reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado adecuadamente para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (II).

En una modalidad, la presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IIs), también conocido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, como se describe con más detalle en el esquema 2, posterior.

ESQUEMA 2



20



En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de
 10 fórmula (XXs), también conocido como 4-formil-benzaldehído, un compuesto
 conocido, se activa de acuerdo con métodos conocidos, en un primer solvente
 orgánico, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIs), en
 donde L es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, -OC(O)O-
 alquilo C₁₋₄, OBt (en donde el agente de activación es HOBt), -imidazolidina (en
 15 donde el agente de activación es CDI), y lo similar; preferiblemente cloro.

Por ejemplo, en donde L es cloro, el compuesto de fórmula (XXs)
 se hace reaccionar con un agente de clorinación adecuado tal como cloruro
 de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, y lo similar, preferiblemente
 aproximadamente 1.05 equivalentes de cloruro de oxalilo en la presencia de
 20 una cantidad catalítica de DMF; en un solvente orgánico tal como THF,
 tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente
 THF. De manera alternativa, el compuesto de fórmula (XXs) se hace
 reaccionar con reactivo de Vilsmeier (cloruro de clorometileno-dimetil-amonio)

en un solvente orgánico tal como DCM; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (XXIs) no es aislado.

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

El compuesto de fórmula (XXIIIs) no es aislado.

El compuesto de fórmula (XXIIIs) se hace reaccionar con un
compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXIVs), también conocido
20 como morfina, un compuesto conocido, en donde el compuesto de fórmula
(XXIVs) está preferiblemente presente en una cantidad mayor de
aproximadamente un equivalente, más preferiblemente en una cantidad en el
intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, más

preferiblemente aún en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.5 equivalentes, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2 equivalentes; en la presencia de un agente de reducción tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 ,
5 cianoborohidruro de sodio, y lo similar, preferiblemente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en donde el agente de reducción está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.5 equivalentes; en un tercer solvente orgánico tal como
10 THF, tolueno, acetonitrilo y lo similar, preferiblemente, THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIs), también conocido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona.

El compuesto de fórmula (IIs) es además, opcionalmente aislado y/o purificado de acuerdo con métodos conocidos. De manera alternativa, el
15 compuesto de fórmula (IIs) no es aislado y/o purificado, preferiblemente, el compuesto de fórmula (IIs) se hace reaccionar de acuerdo con métodos conocidos, para producir una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (IIs).

En una modalidad de la presente invención, el compuesto de
20 fórmula (IIs) además se hace reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado adecuadamente para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (IIs).
En una modalidad de la presente invención, el compuesto de fórmula (IIs) no

es aislado y se hace reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable seleccionado adecuadamente para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (II).

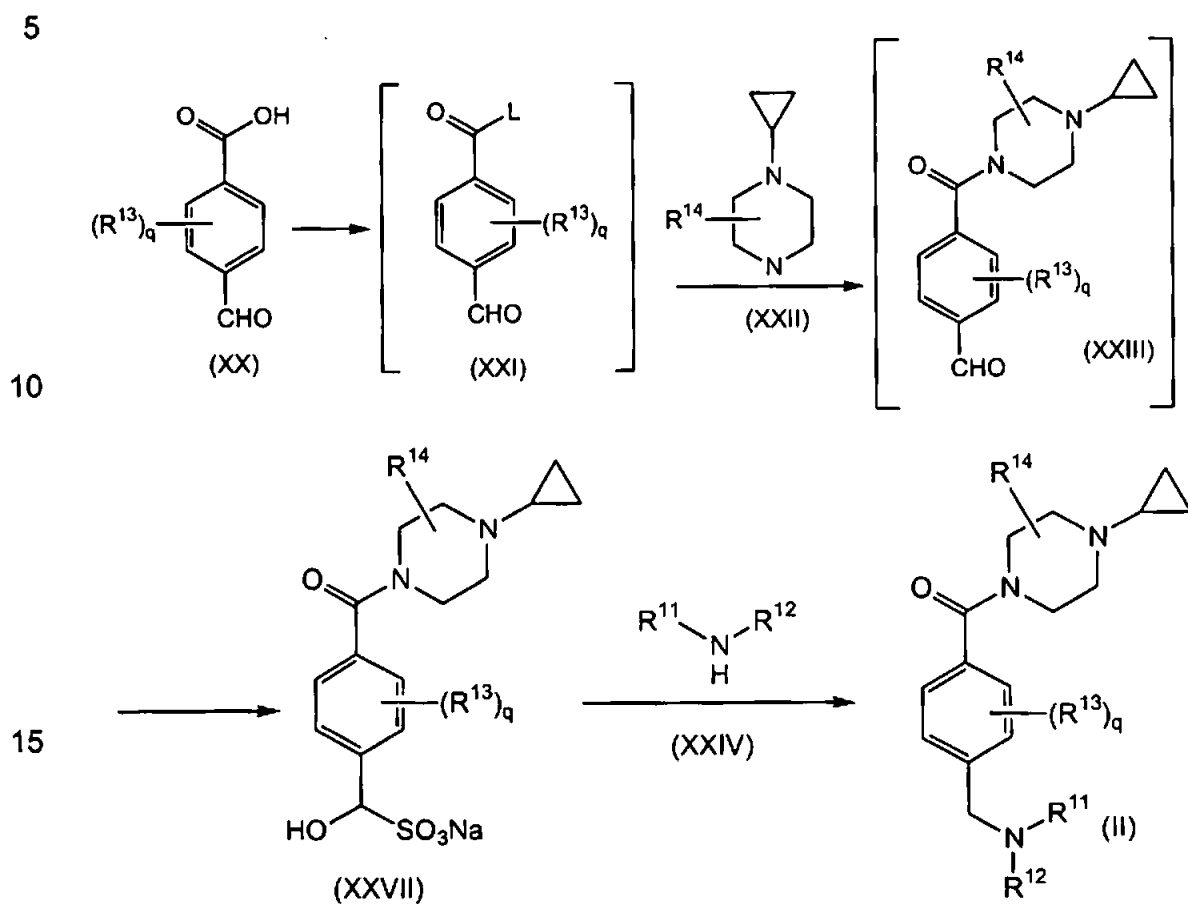
La presente invención además está dirigida a un procedimiento
5 para la preparación de compuestos de fórmula (II) que comprende la preparación de un intermedio de bisulfito (un compuesto de fórmula (XXVII)) en los esquemas los cuales siguen aquí) que se puede aislar como un sólido, con lo cual se provee un medio ventajoso de purificación y/o estabilidad mejorada y vida de anaquel relativa al intermedio de aldehído (un compuesto
10 de fórmula (XXIII) en esquemas que siguen aquí).

En una modalidad, la presente invención está dirigida a un procedimiento para la purificación del intermedio de aldehído, un compuesto de fórmula (XXIII), que comprende la preparación de su derivado de bisulfito correspondiente, aislamiento de dicho derivado de bisulfito como un sólido, y
15 opcionalmente la purificación de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo la recristalización de un solvente adecuado tal como metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente etanol. El derivado de bisulfito entonces además se puede hacer reaccionar como se describe aquí para producir el compuesto deseado de fórmula (II) o alternativamente, se
20 puede hacer reaccionar para re-formar el compuesto de fórmula (XXIII), que entonces se hace reaccionar de acuerdo con el procedimiento como se describe aquí, para producir el compuesto deseado de fórmula (II).

Compuestos de fórmula (II) alternativamente se pueden preparar

de acuerdo con el procedimiento como se describe con más detalle en el esquema, posterior.

ESQUEMA 3



En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XX), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se activa de acuerdo con métodos conocidos, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXI), en donde L es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo C_{1-4} , OBt (en donde el agente de activación es HOBt), -imidazolida (en donde el agente de activación

es CDI), y lo similar; preferiblemente cloro.

Por ejemplo, en donde L es cloro, el compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con un agente de clorinación adecuado tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, y lo similar, preferiblemente
5 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, preferiblemente THF. De manera alternativa, el compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con reactivo de Vilsmeier (cloruro de clorometileno-dimetil-amonio) en un
10 solvente orgánico tal como DCM; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XXI) no es aislado.

El compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXII), un compuesto
15 conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en donde el compuesto de fórmula (XXII) está preferiblemente presente en una cantidad igual a aproximadamente un equivalente, más preferiblemente aproximadamente 0.95 equivalentes; en la presencia de una base orgánica o inorgánica (sólida o acuosa) tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH,
20 carbonato de sodio, carbonato de potasio, y lo similar, preferiblemente TEA; en donde la base es orgánica, preferiblemente en la ausencia de agua; en un solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula

(XXIII).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XXIII) no es aislado.

El compuesto de fórmula (XXIII) se hace reaccionar con una fuente adecuada de bisulfito tal como NaHSO_3 , KHSO_3 , y lo similar, preferiblemente NaHSO_3 acuoso; en donde la fuente de bisulfito está
5 preferiblemente presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente un equivalente, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, más preferiblemente aún en una cantidad igual a aproximadamente 1.2 equivalentes; en un
10 solvente orgánico polar tal como metanol, etanol, THF, DMF, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente etanol; para producir el bisulfito correspondiente, el compuesto de fórmula (XXVII).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XXVII) se aísla por métodos conocidos, por ejemplo mediante filtración y lavado con un solvente
15 orgánico adecuado tal como etanol, hexano, y lo similar; y además entonces, opcionalmente purificado por métodos conocidos, por ejemplo mediante recristalización de un solvente adecuado tal como metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente etanol.

El compuesto de fórmula (XXVII) se hace reaccionar un
20 procedimiento de 2 etapas o 1 etapa, en donde el bisulfito se hace reaccionar para liberar el aldehído correspondiente, el compuesto de fórmula (XXIII) y el compuesto aldehído de fórmula (XXIII) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XXIV) para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

Más específicamente, el compuesto de fórmula (XXVII) se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXIV), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante métodos conocidos, en donde el compuesto de fórmula (XXIV) está preferiblemente presente en una cantidad mayor de aproximadamente un equivalente, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes; más preferiblemente aún, aproximadamente 2 equivalentes; en la presencia de un agente de reducción tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborohidruro de sodio, y lo similar, preferiblemente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en donde el agente de reducción está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, más preferiblemente 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, preferiblemente 10% de NaOH acuoso; en un solvente orgánico tal como dicloroetano, THF, tolueno, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente, dicloroetano; opcionalmente en la presencia de una fuente de ácido tal como arcilla Montmorillonita K-10 ácida (disponible de Aldrich), Nafion-H (CA Reg. No. 63937-00-8), y lo similar, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que en donde la cantidad del compuesto de fórmula (XXIV) es más de o igual a aproximadamente 2 equivalentes, entonces un equivalente del compuesto de

fórmula (XXIV) actúa como la base orgánica o inorgánica para liberar el aldehído, el compuesto de fórmula (XXIII) y por lo tanto, la base orgánica o inorgánica adicional no es necesaria.

De manera alternativa, el compuesto de fórmula (XXVII) se hace reaccionar con una base orgánica o inorgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, y lo similar, preferiblemente 10% de NaOH acuoso; en donde la base está preferiblemente presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente 1 equivalente, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de acuerdo con métodos conocidos para remover el bisulfito y liberar el compuesto correspondiente de fórmula (XXIII).

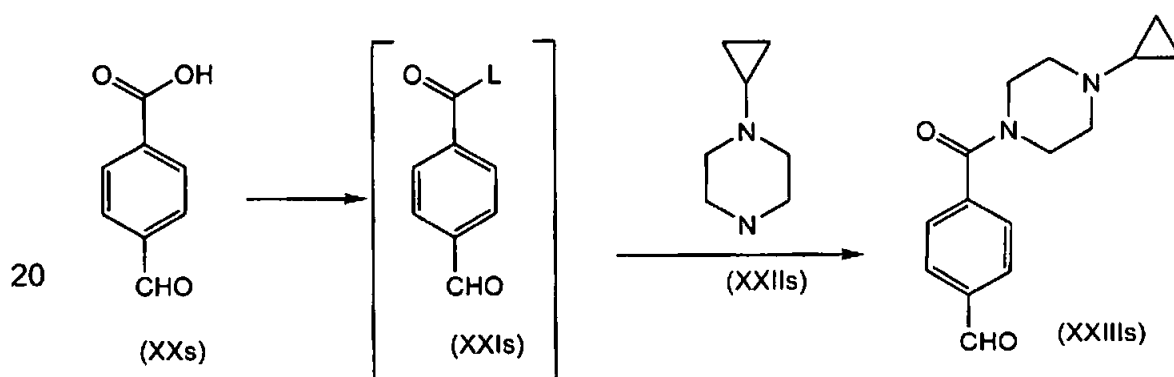
El compuesto de fórmula (XXIII) entonces se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXIV), en donde el compuesto de fórmula (XXIV) está preferiblemente presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente 1 equivalente, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes; en la presencia de un agente de reducción tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborohidruro de sodio, y lo similar, preferiblemente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en donde el agente de reducción está preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, más preferiblemente 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

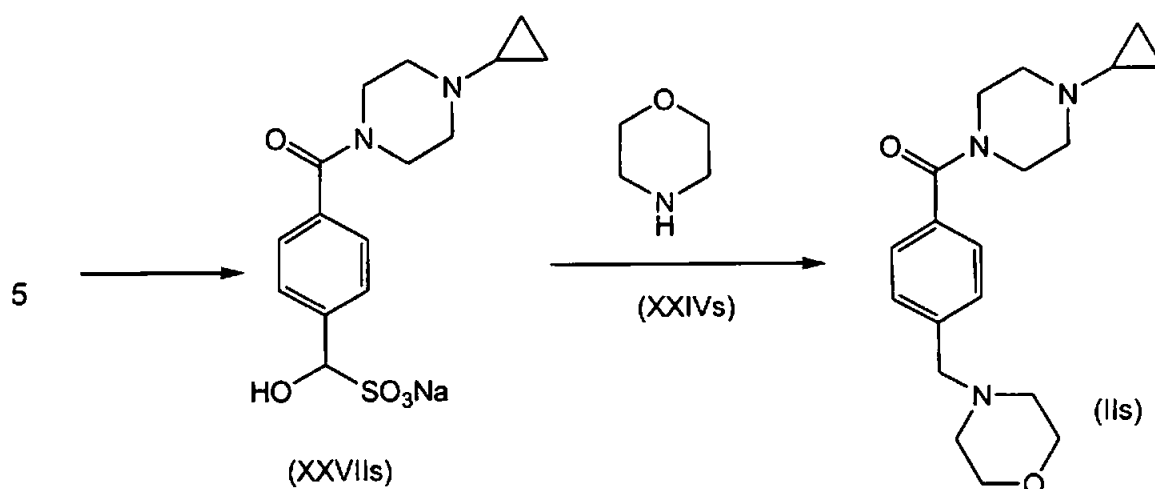
Montorillonita K-10 ácida (disponible de Aldrich), Nafion-H (CA Reg. No. 63937-00-8) y lo similar; en un solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente, THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

5 Preferiblemente, el compuesto de fórmula (II) se aísla de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante la evaporación de solvente. El compuesto de fórmula (II) además, opcionalmente, se puede hacer reaccionar de acuerdo con métodos conocidos; para producir su sal farmacéuticamente aceptable correspondiente.

10 En una modalidad, la presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (II_s), también conocido como (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, como se describe con más detalle en el esquema 4 posterior.

15

ESQUEMA 4



En consecuencia, un compuesto sustituido adecuadamente de
 10 fórmula (XXs), también conocido como 4-formil-benzaldehído, un compuesto
 conocido, se activa de acuerdo con métodos conocidos, para producir el
 compuesto correspondiente de fórmula (XXIs), en donde L es un grupo
 saliente adecuado tal como cloro, bromo, OC(O)O-alquilo C₁₋₄, OBt (en donde
 el agente de activación es HOBT), -imidazolidina (en donde el agente de
 15 activación es CDI), y lo similar, preferiblemente cloro.

Por ejemplo, en donde L es cloro, el compuesto de fórmula (XXs)
 se hace reaccionar con un agente de clorinación adecuado tal como cloruro
 de oxalilo, cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, y lo similar, preferiblemente
 aproximadamente 1.05 equivalentes de cloruro de tionilo en la presencia de
 20 una cantidad catalítica de DMF; en un solvente orgánico tal como THF,
 tolueno, diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente
 THF. De manera alternativa, el compuesto de fórmula (XXs) se hace
 reaccionar con reactivo Vilsmeier (cloruro de clorometileno-dimetil-amonio) en

un solvente orgánico tal como DCM, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura ambiente.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XXIs) no es aislado.

El compuesto de fórmula (XXIs) se hace reaccionar con un
5 compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXIs), también conocido como N-ciclopropil-piperazina, un compuesto conocido, en donde el compuesto de fórmula (XXIs) está preferiblemente presente en una cantidad igual a aproximadamente un equivalente, más preferiblemente aproximadamente 0.95 equivalentes; en la presencia de una base orgánica o
10 inorgánica (sólida o acuosa) tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y lo similar, preferiblemente TEA; en donde la base es orgánica, preferiblemente en la ausencia de agua; en un solvente orgánico tal como THF, tolueno, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula
15 (XXIIIs).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XXIIIs) no es aislado.

El compuesto de fórmula (XXIIIs) se hace reaccionar con una fuente adecuada de bisulfito tal como NaHSO₃, KHSO₃, y lo similar, preferiblemente NaHSO₃ acuoso; en donde la fuente de bisulfito está
20 preferiblemente presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente un equivalente, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, más preferiblemente aún en una cantidad igual a aproximadamente 1.2 equivalentes; en un

solvente polar tal como metanol, etanol, THF, DMF, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente etanol; para producir el bisulfito correspondiente, el compuesto de fórmula (XXVIIIs).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (XXVIIIs) se aísla
5 mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante filtración y lavado con un solvente orgánico adecuado tal como etanol, hexano, y lo similar; y después además, opcionalmente purificado, por métodos conocidos, por ejemplo mediante la recristalización de un solvente adecuado tal como metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente etanol.

10 El compuesto de fórmula (XXVIIIs) se hace reaccionar en un procedimiento de 2 etapas o 1 etapa, en donde el bisulfito se hace reaccionar para liberar el aldehído correspondiente, el compuesto de fórmula (XXIIIs) y el compuesto aldehído de fórmula (XXIIIs) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XXIVs) para producir el compuesto correspondiente de fórmula
15 (IIs).

Más específicamente, el compuesto de fórmula (XXVIIIs) se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXIVs) también conocido como morfolina, un compuesto conocido, en donde el compuesto de fórmula (XXIVs) está preferiblemente presente en una cantidad
20 mayor de aproximadamente un equivalente, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes; más preferiblemente aún, aproximadamente 2 equivalentes; en la presencia de un agente de reducción tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 .

cianoborohidruro de sodio, y lo similar, preferiblemente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en donde el agente de reducción está preferiblemente presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, más preferiblemente 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, preferiblemente 10% de NaOH acuoso; en un solvente orgánico tal como dicloroetano, THF, tolueno, acetonitrilo, y lo similar, preferiblemente, dicloroetano, opcionalmente en la presencia de una fuente de ácido tal como arcilla Montmorillonita K-10 ácida (disponible de Aldrich), Nafion-H (CA Reg. No. 63937-00-8), y lo similar; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIIs).

Una persona con experiencia en la técnica reconocerá que en donde la cantidad del compuesto de fórmula (XXIVs) es más de o igual a aproximadamente 2 equivalentes, entonces un equivalente del compuesto de fórmula (XXIVs) actúa como la base orgánica o inorgánica para liberar el aldehído, el compuesto de fórmula (XXIIIs) y por lo tanto, la base orgánica o inorgánica adicional no es necesaria.

De manera alternativa, el compuesto de fórmula (XXVIIIs) se hace reaccionar con una base orgánica o inorgánica tal como TEA, DIPEA, piridina, NaOH, KOH, y lo similar, preferiblemente 10% de NaOH acuoso; en donde la base está preferiblemente presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente 1 equivalente, más preferiblemente en una cantidad en el

intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes; de acuerdo con métodos conocidos para remover el bisulfito y liberar el compuesto correspondiente de fórmula (XXIIIs).

El compuesto de fórmula (XXIIIs) entonces se hace reaccionar
5 con un compuesto sustituido adecuadamente de fórmula (XXIVs), también conocido como morfina, un compuesto conocido, en donde el compuesto de fórmula (XXIVs) está preferiblemente presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente 1 equivalente, preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 equivalente a aproximadamente 2
10 equivalentes; en la presencia de un agente de reducción, tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , cianoborohidruro de sodio y lo similar, preferiblemente, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; en donde el agente de reducción está preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.25 a aproximadamente 1.5 equivalentes; opcionalmente
15 en la presencia de una fuente de ácido tal como arcilla Montmorillonita K-10 ácida (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, preferiblemente, THF; para producir el compuesto correspondiente de fórmula
20 (IIs).

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (IIs) se aísla de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante evaporación de solvente. El compuesto de fórmula (IIs) además, opcionalmente, se puede

hacer reaccionar de acuerdo con métodos conocidos, para producir su sal farmacéuticamente aceptable correspondiente, preferiblemente su sal di-clorhidrato correspondiente.

Los compuestos o composiciones de la invención se pueden formular y administrar a un sujeto mediante cualquier ruta convencional de administración, incluyendo, pero sin limitarse a, administración intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. La cantidad del compuesto que es efectiva para el tratamiento de cada condición puede variar, y se puede determinar por una persona con experiencia en la técnica.

La presente invención también provee 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 H_1 o SSRIs (Inhibidores de recaptación de serotonina selectiva). Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación regulada y liberación sostenida), polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles (incluyendo jarabes y emulsiones), aerosol dosificado o rociadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos auto-inyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración mediante inhalación o insuflación. De manera alternativa, la composición puede estar presente en una forma adecuada para administración una vez semanalmente

o una vez mensualmente; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, se puede adaptar para proveer una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para la preparación de composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación en tabletas convencional tal como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido estearico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se refieren a estas composiciones de pre-formulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo se dispersa igualmente a través de la composición de modo que la composición se puede sub-dividir fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de pre-formulación sólida entonces se subdivide en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contiene de 5 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención. 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 se pueden recubrir o de otra manera formar en compuesto para proveer una forma de dosificación que produce la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación

externa, el último estando en la forma de un cubierta sobre el formero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto en el duodeno o ser suministrado en liberación. Una variedad de material se puede usar para dichas capas o recubrimientos entéricos, tales como materiales incluyendo un número de ácidos poliméricos con dichos materiales como lacas, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden incorporar para administración oralmente o mediante inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes saborizados adecuadamente, suspensiones acuosas o aceitosas, 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. Agentes de dispersión o suspensión para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextran, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona o gelatina.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria única, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces diariamente. Además, los compuestos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía parches para la piel transdérmicos bien conocidos por aquellos de experiencia

ordinaria en la técnica. Para administrarse en la forma de una sistema de suministro transdérmico, la administración de dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a través del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua y lo similar. Además, cuando se desea o necesita, aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes de desintegración y agentes colorantes también se pueden incorporar en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, 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. Desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y lo similar.

El compuesto de la presente invención también se puede administrar en la forma de sistemas de suministro de liposoma, tal como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes, y vesículas multilaminares. Liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tal como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Compuestos de la presente invención también se pueden suministrar por el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales las moléculas del compuesto se acoplan. Los

compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros adecuados como portadores de fármaco direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi propilmetacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol, o polietileno oxidopoli lisina sustituida con residuo de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en alcanzar la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliepsilon, ácido polihidroxi butírico, polioésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrelazados o anfipáticos de hidrogeles.

Compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica en cualquier momento en que el tratamiento se requiera.

La dosificación diaria de los productos se puede variar alrededor de un amplio intervalo de 1 a 1,000 mg por humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones son preferiblemente provistas 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 ordinariamente en un nivel de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso del cuerpo por día.

Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0.02 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg del peso del cuerpo por día, y especialmente de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso del cuerpo por día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 5 4 veces por día.

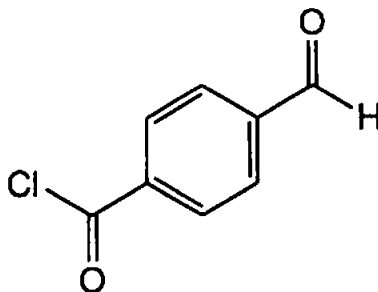
Dosificaciones óptimas para ser administradas se pueden determinar fácilmente por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica, y variará con el compuesto particular usado, la manera de administración, la fuerza de la preparación, la manera de administración, y el avance de la 10 condición de enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular a ser 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 en el entendimiento de la invención, y no tienen la intención de ser construidos para 15 limitar en cualquier manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se enlistan como que han sido asilados como un residuo. Será entendido por una persona de experiencia ordinaria en la técnica que el término "residuo" no 20 limita el estado físico en el cual el producto se aísla y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y lo similar.

EJEMPLO 1**Cloruro de 4-formil-benzol**

5

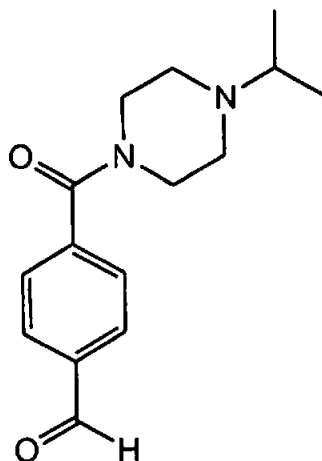


A una suspensión fluida de 4-carboxibenzaldehído (600 g, 3.92 mol) en tetrahidrofurano (2664 g, 36.57 mol) se añade dimetilformaldehído (11.48 g, 0.16 mol) y la mezcla de reacción se enfría a 0-5°C con un baño de hielo. La mezcla de reacción después se agita a 0°C mientras se añade lentamente cloruro de oxalilo (608.69 g, 4.70 mol). La mezcla de reacción se agita hasta que se considera completa por ^1H RMN para producir el compuesto del título. La mezcla de reacción se usa en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

^1H RMN (CDCl_3): 10.15 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

EJEMPLO 2**4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído**

5

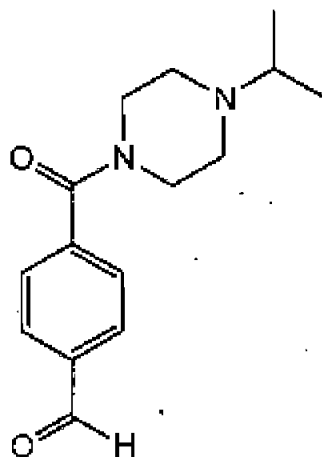


10

Una solución de cloruro de 4-formil-benzoilo (2.80 g, 16.65 mol) (preparado como en el ejemplo 1 anterior) en tolueno (43.3 g, 469.39 mmol) se añade lentamente a una solución de NaHCO_3 (0.8 g, 9.52 mmol) y 4-isopropilpiperazina (2.50 g, 18.35 mmol) en agua (5 g, 277 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agita vigorosamente hasta que la reacción se considera completa. Las capas se dividen y la fase de tolueno se concentra para producir el compuesto del título como un aceite amarillo.

15

^1H RMN (CDCl_3): 10.15 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 3.75 (br s, 2H), 3.40 (br s, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (br s, 2H), 2.41 (br s, 2H), 1.09 (d, 6H).

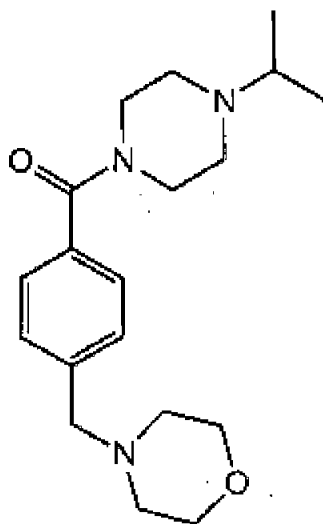
EJEMPLO 3**4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído**

5
10 4-isopropil-piperazina (79.53 g, 0.620 mol), THF (444 g, 5.04 mol), agua (36 g, 2 mol) y una solución al 50% de hidróxido de sodio (130.6 g, 1.63 mol) se cargan a un recipiente de reacción y se enfría a 0-5°C. Cloruro de 4-formil-benzoilo en THF (110.08 g, 0.630 mol) se añade a la mezcla de reacción de 4-isopropil-piperazina mientras se mantiene la temperatura abajo
15 de aproximadamente 10°C. La suspensión blanca resultante se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se considera completa. El agua se añade a la suspensión de reacción y la solución opaca resultante se filtra sobre Celite para remover insolubles. La solución de reacción filtrada se asienta y la capa acuosa se remueve. La capa de producto/THF se seca
20 consecutivamente con sulfato de magnesio y tamices moleculares. La solución de producto ($KF \leq 0.5\%$) se almacena a 5°C para uso sin manipulaciones adicionales.

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

5

10



A una solución de 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído (4.0 g, 15.38 mmol) en THF (40 ml) se añade morfolina (2.9 g, 33.83 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h antes de enfriarse a 0°C con un baño de hielo. La mezcla de reacción entonces se trata con NaBH(OAc)₃ (4.56 g, 21.53 mmol) en porciones
15 alrededor de 15 minutos. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente hasta que se considera completa mediante HPLC. Después de la terminación, se añade NaOH al 10% (25 ml) y la reacción se agita vigorosamente durante 15 minutos. Las fases se separan y la capa acuosa se
20 extrae con THF (20 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran para producir el compuesto del título como un aceite amarillo.

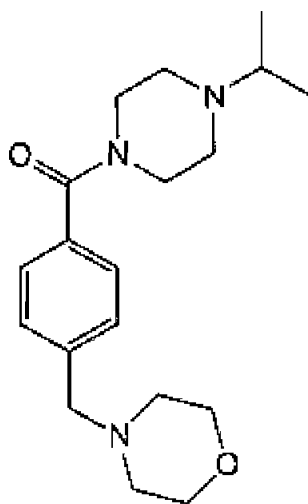
¹H RMN (CDCl₃): 7.36 (s, 4H), 3.79 (br s, 2H), 3.71 (t, 4H), 3.51

(s, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.59 (br s, 2H), 2.44 (t, 6H), 1.05 (d, 6H).

EJEMPLO 5

5 (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

10

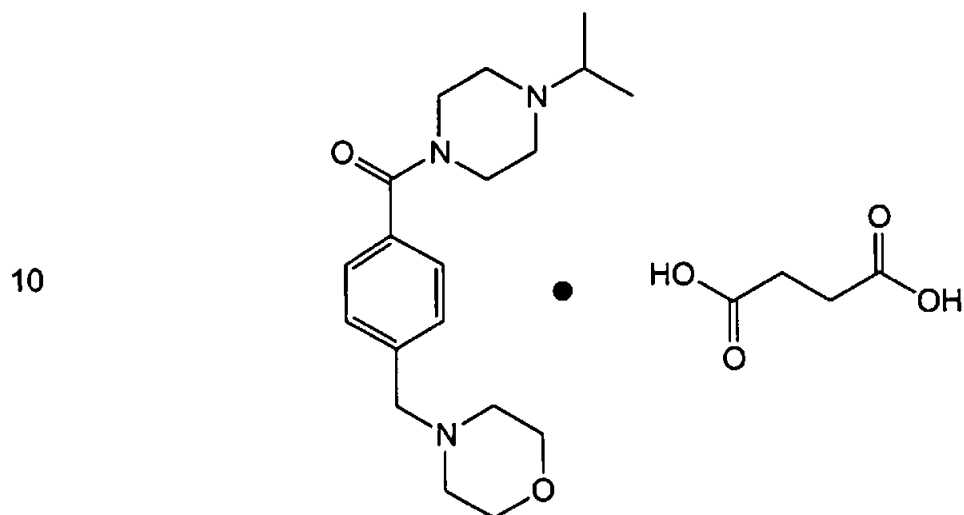


Una solución THF de 1-(4-formilbenzoil)-4-isopropilpiperazina
 15 (que contiene 945 g de 1-(4-formilbenzoil)-4-isopropilpiperazina y 3879 g de THF) se carga a un recipiente de reacción seguido por la adición de morfolina (576.3 g, 6.55 mol). Después de 20 minutos, la reacción se enfría a aproximadamente 0-10°C y triacetoxiborohidruro de sodio (1167.3 g, 5.23 mol) se añade en porciones. En la terminación de la reacción, solución de hidróxido
 20 de sodio al 10% (3623.2 ml, 9.06 mol) se añade lentamente y la mezcla de reacción se agita durante 20 minutos. Las capas se separan, y la capa acuosa se lava con THF. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio. La solución THF seca de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-

ilmetil-fenil)-metanona se usa sin manipulaciones adicionales.

EJEMPLO 6

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



Una solución THF (278.0 g) de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona cruda (59.4 g, 0.179 mol) se calienta a 40°C y se añade ácido succínico (27.53 g, 0.233 mol). La mezcla de reacción se calienta a 60°C y se filtra en un matraz limpio. La solución resultante se recalienta a 60°C y después se enfría lentamente, primero a temperatura ambiente y después a -7°C. La suspensión resultante se mantiene a -7°C y se filtra. La torta filtrada se lava con THF (60 ml) y el sólido se seca toda la noche a 50°C bajo vacío total para producir sal mono-succinato cruda como un sólido blanco.

Una suspensión de la sal mono-succinato cruda (701.3 g, 1.56

mol) en etanol (7.01 l) se calienta a 60-65°C. Cualquier material insoluble se remueve mediante filtración. La solución clara resultante se enfría lentamente a -7°C. La suspensión se filtra y se lava con etanol (700 ml). La torta filtrada se seca toda la noche a 50°C hasta vacío total para producir la sal mono-

5 succinato 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; H_2O , <0.1%

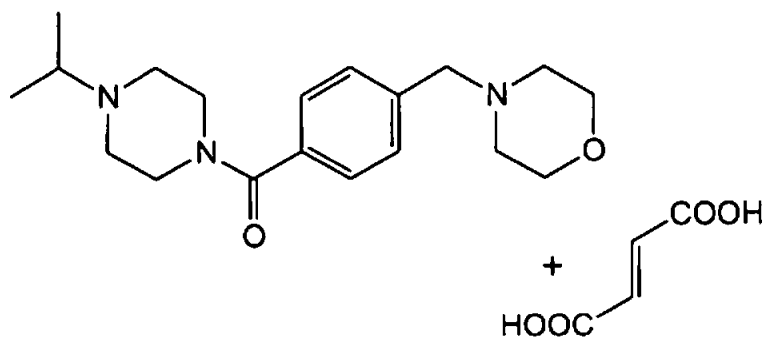
Encontrado: C, 61.42; H, 7.84; N, 9.29; H_2O , <0.1%

10 EM: $[M + H]^+ = 332$; $[2M + H]^+ = 685$.

EJEMPLO 7

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

15



20

A una solución THF (400 ml) de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3.0 g, 9.0 mmol) se añade THF (40 ml) y ácido fumárico (3.3 g, 28.4 mmol). La mezcla resultante se calienta a 60°C y se agita durante 0.5 horas. La suspensión resultante se enfría a 0°C y el

precipitado resultante se colecta mediante filtración, se lava con THF (20 ml), y se seca en un horno de vacío a 65°C durante 20 horas para producir el compuesto del título crudo como un sólido blanco.

Una suspensión de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona
 5 cruda, mono-fumarato (5.7 g, 12.7 mmol) en EtOH absoluto (110 ml) se calienta a 70°C. Cualquier material insoluble se remueve por filtración a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se re-calienta a 65°C y después se enfría a 0°C. El precipitado se colecta mediante filtración y se lava con MTBE (20 ml). Los sólidos se secan en un horno de vacío a 65°C
 10 durante 20 h para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

P.f.: 196-198°C

Análisis elemental para $C_{19}H_{29}N_3O_2 \times C_4H_4O_4$:

Calculado: C, 61.73; H, 7.43; N, 9.39

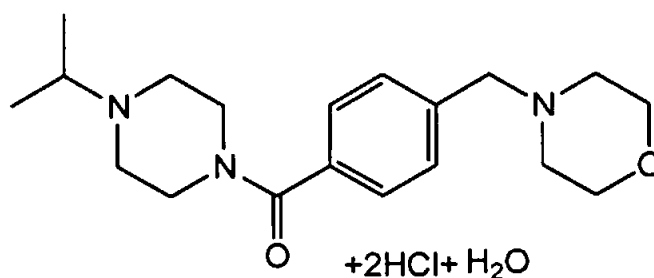
Encontrado: C, 61.44; H, 7.50; N, 9.30

15

EJEMPLO 8

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

20



Una solución de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-

fenil)-metanona (2.0 g, 6.0 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) se trata con $\text{HCl}_{(g)}$ (0.5 g, 13.7 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agita durante 1 h, y después se añade MTBE (5 ml). La suspensión se enfría a 0°C y se filtra. La torta filtrada se lava con MTBE (20 ml), y el sólido se seca en
 5 horno de vacío a 60°C durante 20 h para producir el compuesto del título crudo como un sólido blanco.

Una suspensión de di-clorhidrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona, (2.1 g, 5.2 mmol) en EtOH absoluto (30 ml) se calienta a 78°C y se añade H_2O (2.2 ml). La solución resultante se
 10 enfría a temperatura ambiente y se añade MTBE (5 ml). La suspensión resultante se enfría a 0°C y se filtra. La torta de filtro se lava con MeOH (15 ml). Los sólidos se secan en un horno de vacío a 105°C durante 20 horas para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

P.f.: descomp $>220^{\circ}\text{C}$

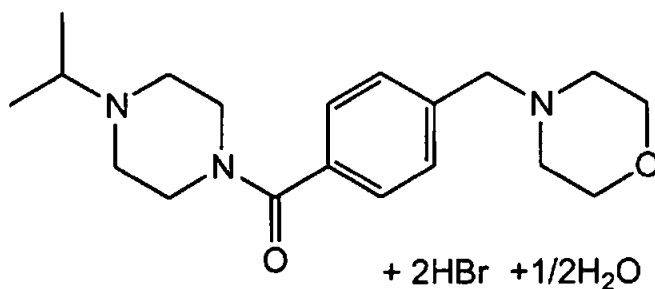
15 Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \times 2\text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$:

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**Sal semi-hidratada de dibromhidrato (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

5



A una solución THF (40 ml) de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3.0 g, 9.0 mmol) se añade THF (40 ml) y solución de bromuro de hidrógeno al 30% en ácido acético (3.7 ml, 18.6 mmol) mientras se mantiene la temperatura entre 15°C y 20°C. La suspensión resultante se agita durante 1 h, y después se enfría a 0°C. El precipitado se colecta mediante filtración, se lava con THF (20 ml), y se seca en un horno de vacío a 65°C durante 20 h para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

Una suspensión de dibromhidrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (4.9 g, 9.9 mmol) en MeOH (50 ml) se calienta a 65°C. La solución resultante se enfría a 0°C y el precipitado se colecta mediante filtración y se lava con MeOH (15 ml). Los sólidos se secan en un horno de vacío a 65°C durante 20 h para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

P.f.: >290°C descomp.

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

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

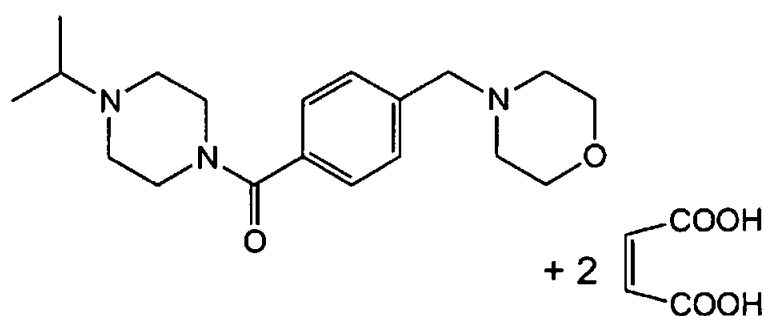
KF: 2.02%

5

EJEMPLO 10

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

10



A una solución de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (3.0 g, 9.05 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) se añade, vía un embudo de adición, una solución de ácido maléico (3.3 g, 19.8 mmol) en EtOH absoluto (20 ml) alrededor de 10 minutos. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, a 75°C durante 30 minutos, y después se deja enfriar a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se enfría adicionalmente a 0°C y después se agita durante 2 horas. El precipitado resultante se colecta mediante filtración por succión y se lava con EtOH frío (20 ml). El sólido húmedo se seca en un horno de vacío a 40°C durante 6 h para producir el compuesto del título como material crudo, como

un sólido blanco.

Una suspensión de sal bis-maleato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona cruda, (3.0 g) en EtOH absoluto (30 ml) se calienta a 75°C durante 1 h, y la solución resultante se filtra a través de una frita de vidrio de porosidad fina. El filtrado se calienta a 75°C y después se enfría a temperatura ambiente alrededor de 2h, con agitación, y se añade Et₂O (10 ml). La suspensión resultante se enfría a 0°C durante 2 h, el precipitado se colecta mediante filtración por succión y se lava con Et₂O (20 ml) bajo protección de nitrógeno. Los sólidos se secan en un horno de vacío a 45°C durante 20 h para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

P.f.: 154.1 °C

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

Protocolo de análisis para compuestos preparados como en los ejemplos 12-29

20

Columna Hewlett Packard HPLC, Zorbax Eclipse XDB-C8, 5 µm, 4.6 x 150 mm; los solventes usados con H₂O/CH₃CN/0.05% de ácido trifluoroacético; condiciones de gradiente son: 1%-99% de gradiente CH₃CN

alrededor de 8 minutos, 99% de CH₃CN durante 2 minutos.

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

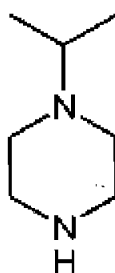
El espectro de masa se obtiene en una serie Agilent 1100 EMD
5 usando ionización de electroaspersión (ESI) en modos negativo y positivo como se indica.

La cromatografía de capa delgada se realiza usando placas Merck de gel de sílice 60 F₂₅₄ de 2.5 cm x 7.5 cm 250 µm o 5.0 cm x 10.0 cm 250 µm pre-recubiertas en gel de sílice. La cromatografía de capa delgada
10 preparativa se realiza usando placas EM Science de gel de sílice 60 F₂₅₄ 20 cm x 20 cm 0.5 mm pre-recubiertas con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm.

El espectro RMN se obtiene en un espectrómetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz) o DPX500 (500 MHz). El formato de los datos de ¹H RMN
15 posteriores es: cambio químico en ppm abajo del campo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

EJEMPLO 12**Diclorhidrato de 1-isopropil piperazina**

5

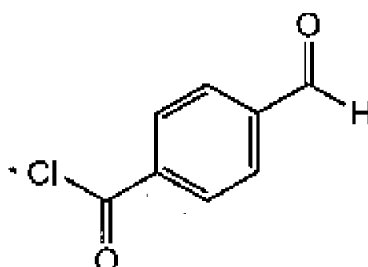


- A una solución de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 g) y acetona (48 ml) en CH_2Cl_2 (1 l) se añade ácido acético (31 ml) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (170 g). La mezcla de reacción se agita durante 18 horas, después se diluye con NaOH 1N (500 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (500 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se concentra a un residuo. El residuo se disuelve en MeOH (200 ml) y HCl 4M en 1,4-dioxano (700 ml) se añade a la mezcla de reacción alrededor de un periodo de varias horas.
- 15 Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentra para producir un sólido, que se lava con Et_2O (500 ml x 2) y se seca toda la noche para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

^1H RMN (CD_3OD): 3.76-3.51 (m, 9H), 1.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

EJEMPLO 13**Cloruro de 4-formil-benzoilo**

5



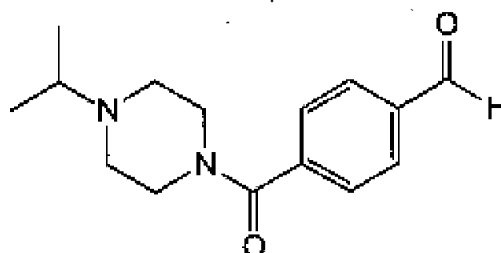
Una suspensión de cloruro de (clorometileno)dimetilamonio (Reactivo de Vilsmeier; 37.7 g, 0.280 mol) en CH_2Cl_2 (300 ml) a 0°C se trata con 4-carboxibenzaldehído (40.0 g, 267 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis de HPLC de una alícuota de la mezcla de reacción templada en MeOH indica la terminación de 4-carboxibenzaldehído. La mezcla de reacción se filtra a través de una frita de vidrio de porosidad media. El filtrado, que contiene el compuesto del título, se almacena a 0°C , y se usa en la siguiente etapa sin manipulación adicional.

10

15

EJEMPLO 14**4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído**

20



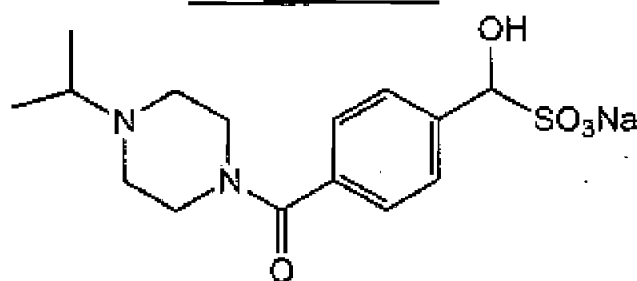
A una suspensión de sal diclorhidrato de isopropil piperazina

(52.5 g, 262 mmol) (preparada como en el ejemplo 12 anterior) en CH_2Cl_2 se
añade Et_2N (83.5 g, 827 mmol) y la suspensión resultante se agita a
temperatura ambiente durante 1 h, después a 0°C durante 30 minutos. La
mezcla de reacción se filtra a través de una frita de vidrio de porosidad media
5 y el filtrado se enfría a 0°C . Una solución de cloruro de 4-formilbenzoilo en
 CH_2Cl_2 se añade vía un embudo de adición en una corriente lenta alrededor
de 30 minutos. La mezcla resultante se agita a 0°C durante 30 minutos,
después a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría
a 0°C y se filtra a través de una frita de vidrio de porosidad media. El filtrado
10 se lava con H_2O , NaOH 0.5 N, salmuera (1 x 400 ml cada uno). La capa
orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para producir un aceite (59.8 g). La
tritución del aceite con Et_2O anhidro (275 ml), seguido por la remoción del
solvente en un evaporador rotatorio produce el compuesto del título como un
aceite amarillo-café pálido.

15 HPLC: $R_T = 5.43$ min.

EJEMPLO 15**Sal sódica de ácido hidroxi-4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenil)-metanosulfónico**

5



Una solución de 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído (20.0 g, 76.9 mmol) en EtOH (200 ml) se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución resultante se añade una solución de NaHSO₃ (9.6 g) en H₂O (25 ml), gota a gota alrededor de 30 minutos. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se enfría a 0°C y se agita durante 3 horas, la adición de EtOH periódicamente (total 200 ml) ayuda a la agitación. Un precipitado se forma y se colecta mediante filtración por succión a través de una frita de vidrio recubierta con papel filtro. La torta de filtro se lava con hexano (1 x 50 ml), y se seca bajo vacío durante 16h para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

P.f.: 275°C (desc.)

20

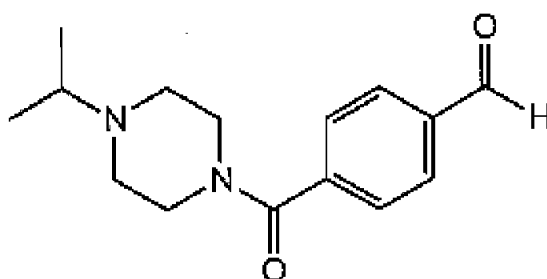
La pureza del compuesto se determina mediante la disolución del aducto de bisulfito en 1:1 NaOH 1N/MeOH y análisis por HPLC. Además, el producto liberado se extrae en EtOAc y la capa orgánica se analiza por TLC (MeOH/CH₂Cl₂, 1:9). La exposición prolongada en una cámara de yodo indica

una mancha única (R_f 0.71).

EJEMPLO 16

4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído

5



A una suspensión de sal sódica de ácido hidroxí-[4-(4-isopropil-
 10 piperazina-1-carbonil)-fenil]-metanosulfónico (49.0 g, 135 mmol) en H_2O
 desionizada (490 ml) a $0^\circ C$ se añade NaOH 1N (100 ml) en porciones de 10
 ml con agitación vigorosa. Una solución clara resulta (pH 12), que se agita a
 $0^\circ C$ durante 1 h, después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La
 solución acuosa se extrae con EtOAc (3 x 200 ml), seguido por CH_2Cl_2 (3 x
 15 200 ml). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (1 x 300
 ml), se secan (Na_2SO_4) y se concentran para producir el compuesto del título
 como un aceite amarillo pálido.

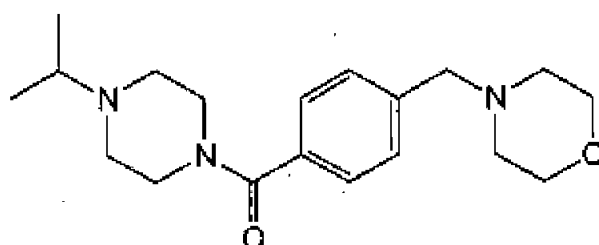
HPLC: R_T = 5.43 min

EM (ESI): calculado para $C_{15}H_{20}N_2O_2$, 260.33; m/z encontrado,
 20 261.1 (M+1)

1H RMN ($CDCl_3$): 10.1 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J
 = 8.3 Hz, 2H), 3.83 (br s, 2H), 3.41 (br s, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.64 (br s, 2H),
 2.48 (br s, 2H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

EJEMPLO 17**(4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

5



A una solución de 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído (32.0 g, 123 mmol) en THF (650 ml) se añade morfolina (21.4 g, 246 mmol), en una corriente lenta via un embudo de adición alrededor de 15 minutos, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se trata con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (38.4 g, 172 mmol) en porciones alrededor de 40 minutos, se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se concentra a un residuo. El residuo se diluye con EtOAc (400 ml), se enfría a 0°C , y se trata con NaOH 1N (250 ml). La solución bifásica se agita a 0°C durante 30 minutos. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 200 ml) y CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (1 x 300 ml), se secan (Na_2SO_4), y se concentran para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

20

HPLC: $R_T = 4.69$ min

EM (ESI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$, 331.23; m/z encontrado, 332.2 (M+1)

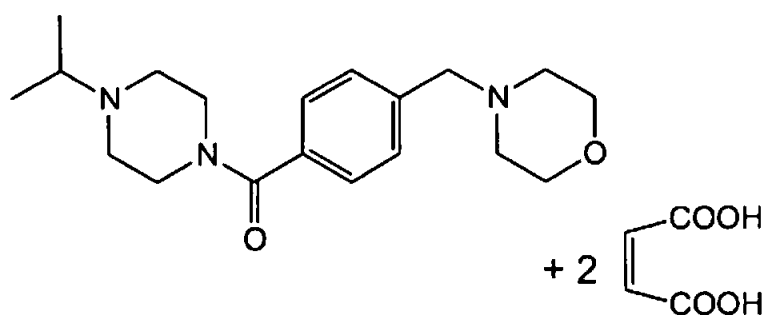
^1H RMN (CDCl_3): 7.36 (s, 4H), 3.79 (br s, 2H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz,

4H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.59 (br s, 2H), 2.44 (t, J = 4.4 Hz, 6H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

EJEMPLO 18

5 Sal bis-maleato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

10



A una solución de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (34.0 g, 102.7 mmol) en EtOH absoluto (200 ml) se añade, vía un embudo de adición, una solución de ácido maléico (23.9 g, 206 mmol) en EtOH absoluto (200 ml) alrededor de 15 minutos. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, a 75°C durante 1h, y después se deja enfriar a temperatura ambiente alrededor de 16 horas. La mezcla de reacción se enfría adicionalmente a 0°C y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con Et₂O (50 ml) y se agita durante 30 minutos. El precipitado resultante se colecta mediante filtración por succión, se lava con EtOH/Et₂O frío (4:1, 100 ml x 2), y se seca en un horno de vacío a 40°C durante 20 h para producir el compuesto del título como material crudo, como un sólido blanco.

Una suspensión de sal bis-maleato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona cruda (90.5 g) en EtOH absoluto (905 ml) se calienta a 75°C durante 1 h, y la solución resultante se filtra a través de una frita de vidrio de porosidad fina. El filtrado se enfría a temperatura ambiente
 5 alrededor de 20 h, con agitación. La suspensión resultante se enfría a 0°C durante 2 horas, y el precipitado se colecta mediante filtración por succión y se lava con Et₂O (2 x 200 ml). Los sólidos se secan en un horno de vacío a 40°C durante 20 h para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

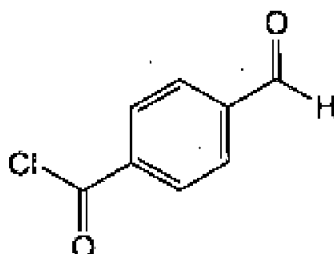
10 P.f.: 148-150 °C

EM (ESI): calculado para C₁₉H₂₉N₃O₂, 331.23; m/z encontrado, 332.2 (M+1)

¹H RMN (CD₃OD): 7.54-7.48 (m, 4H), 6.26 (s, 4H), 4.23 (s, 2H), 3.85 (br m, 8H), 3.56 (br s, 1H), 3.42-3.32 (br s, 4H), 3.13 (br s, 4H), 1.38 (d, J
 15 = 6.6 Hz, 6H). Análisis calculado para C₂₇H₃₇N₃O₁₀: 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**

5

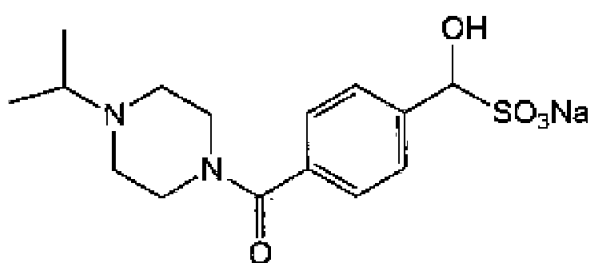


Una solución de 4-carboxibenzaldehído (30.0 g, 0.200 mol) en tolueno (300 ml) se trata con cloruro de tionilo (28.6 g, 0.240 mol) y DMF (1.0 ml). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 2 horas, durante cuyo tiempo los sólidos se disuelven para producir una solución coloreada amarillo pálido. La mezcla de reacción se enfría a 0°C para producir una solución del compuesto del título en tolueno, que se usa sin manipulación adicional.

10

EJEMPLO 20

15 **Sal sódica del ácido hidroxil-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-metanosulfónico**



20

Una solución de NaOH (24.0 g, 0.600 mol) en H₂O desionizada (240 ml) y tolueno (60 ml) a 0°C se trata con sal diclorhidrato de isopropil piperazina (39.0 g, 194 mmol). La solución bifásica resultante se agita a 0°C

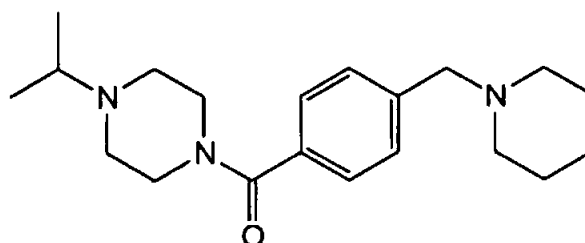
durante 30 minutos. Una solución de cloruro de 4-formil-benzoilo en tolueno se añade en una corriente lenta vía un embudo de adición alrededor de 1 h, con agitación mecánica vigorosa. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente alrededor de 16 horas, después se enfria a 0°C y el pH se ajusta a 5 10 con NaOH 1N. Las fases se separan y la capa acuosa se extrae con tolueno (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (200 ml) y se concentran para proporcionar 4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído (52.5 g, balance de masa al 101%) como un aceite amarillo-café, pálido. El aceite se disuelve en EtOH (600 ml) y, con 10 agitación mecánica vigorosa, se trata con una solución de NaHSO₃ (23.1 g, 222 mmol) en H₂O desionizada (50 ml) que se añade vía un embudo de adición alrededor de 30 minutos. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, y después se enfria a 0°C. Se añade metil-terc-butil éter (500 ml) y el resultante de la suspensión se agita durante 30 minutos. 15 El precipitado se colecta mediante filtración por succión a través de una frita de vidrio de porosidad media, se lava con EtOH/EtOAc frío (5:1, 3 x 60 ml). Los sólidos se secan bajo vacío durante 2 h, después a 40°C en un horno de vacío durante 16 h para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC: RT = 5.43 min

20 P.f.: 275 °C (desc.)

EJEMPLO 21**(4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona**

5



Una mezcla de sal sódica de ácido hidroxil-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-metanosulfónico (54.6 g, 0.150 mol), piperidina (28.0 g, 0.330 mol), y Montmorillonita K-10 (10.9 g, 20% en peso relativo al material de inicio) en diclorometano (820 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se añade $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (44.5 g, 210.0 mmol) en porciones alrededor de 1 h, y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 5h. Se añaden tierras diatomáceas (5.4 g) y la suspensión se agita por unos 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de tierra diatomácea, enjuagando con diclorometano (2 x 100 ml). El filtrado se lava con NaOH 1N (2 x 200 ml). La capa acuosa se combina y se vuelve a extraer con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinan, se secan (Na_2SO_4) y se concentran para producir el compuesto del título como su base libre correspondiente, como un aceite amarillo pálido.

20

HPLC: $R_T = 4.76$ min

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

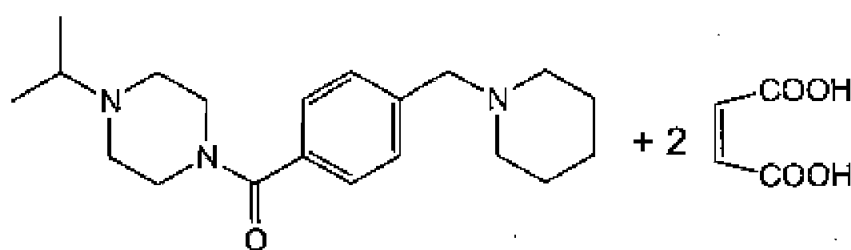
^1H RMN (CDCl_3): 7.35 (s, 4H), 3.79 (br s, 2H), 3.48 (br s, 2H),

3.45 (br s, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.59 (br s, 2H), 2.45 (br s, 2 H), 2.38 (br s, 4H), 1.60-1.55 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

EJEMPLO 22

5 Sal bis-maleato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona

10



15

A una solución agitada mecánicamente de (4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona (40.0 g, 122 mmol) en EtOH absoluto (800 ml) se añade, vía un embudo de adición, una solución de ácido maléico (28.2 g, 243 mmol) en EtOH absoluto (200 ml) alrededor de 30 minutos. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 16h, después se diluye con Et₂O (200 ml), se enfría a 0°C y se agita durante 2 h. El precipitado se colecta mediante filtración por succión, se lava con EtOH/Et₂O frío (4:1, 3 x 100 ml). Los sólidos se secan bajo vacío para producir el compuesto del título crudo como un sólido blanco.

20

Una suspensión agitada mecánicamente del material crudo (sal bis-maleato de 4-isopropil-piperazin-1-il)-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-metanona) (89.0 g) en EtOH absoluto (1780 ml) se calienta a 75°C durante 1 h. La solución amarillo pálido resultante se deja enfriar a temperatura ambiente con

agitación alrededor de 36 h, después se diluye con Et₂O (220 ml), se enfria a 0°C, y se agita durante 3 h. El precipitado se colecta mediante filtración por succión, se lava con Et₂O (2 x 100 ml). Los sólidos se secan bajo vacío por 16 h para producir el compuesto del título como un sólido cristalino blanco.

5 P.f.: 165-167 °C

EM (ESI): calculado para C₂₀H₃₁N₃O, 329.25; m/z encontrado, 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 aminación reductiva de aductos de bisulfito

Método A

15 Una suspensión de aducto de bisulfito de benzaldehído se enlista en el cuadro 3 posterior (5.0 mmol), Montmorillonita K-10 (0.21 g), y morfolina (10.0 mmol) en dicloroetano (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añade a manera de porción NaBH(OAc)₃ (7.0 mmol) alrededor de aproximadamente 30 minutos. Después de 4 horas, la mezcla de
20 reacción se diluye con EtOAc (80 ml), se filtra y se lava con NaOH 1N (25 ml) seguido por salmuera (25 ml). La capa orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra para producir 4-bencil-morfolina como un aceite. En casos donde Montmorillonita K-10 no se usa, la etapa de filtración después de la

terminación de la reacción no es necesaria.

Método de purificación general

El producto crudo del método A se disuelve en EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se extrae con HCl 1.5N (25 ml). La capa acuosa se basicifica para pH 12 ca con NaOH 1N, y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO_4) y se concentra para producir el producto deseado (pureza de HPLC > 97%).

10 Método B

Una suspensión de aducto de bisulfito de ciclohexanocarboxaldehído (5.0 mmol) y Et_2N (5.5 mmol) en diclorometano (20 ml) se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. La suspensión se trata con N-metilbencilamina (5.5 mmol) y se agita durante 45 minutos. Se añade a manera de porción $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7.0 mmol) alrededor de 15 aproximadamente 30 minutos. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc (80 ml) y se lava con NaOH 1N (25 ml) seguido por salmuera (25 ml). La capa orgánica se seca (MgSO_4) y se concentra para producir bencil-ciclohexilmetil-metil-amina como un aceite. El material crudo se purifica mediante el método de purificación general como se describe 20 anteriormente.

El cuadro 9 posterior enlista las reacciones de aminación reductiva que se completan en compuestos de bisulfito representativos. La

columna titulada "reactivos" enlistan los reactivos o combinación de reactivos usados en la reacción para producir el producto deseado como se enlista.

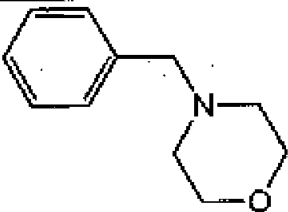
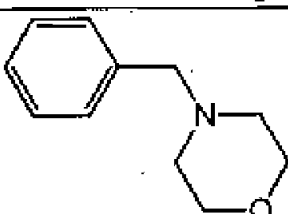
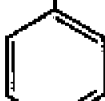
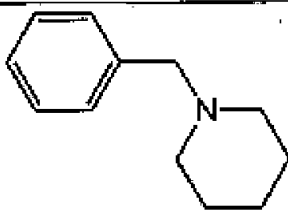
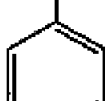
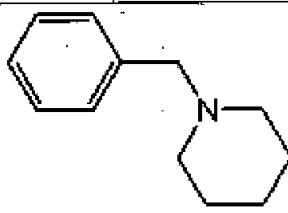
CUADRO 9

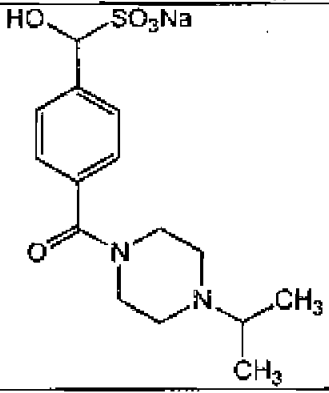
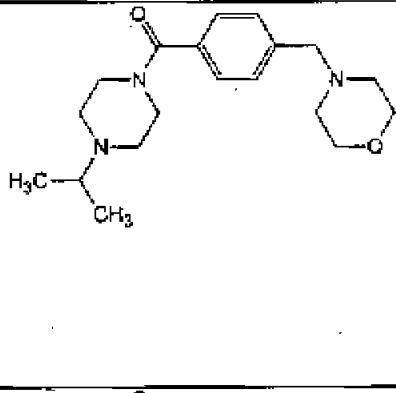
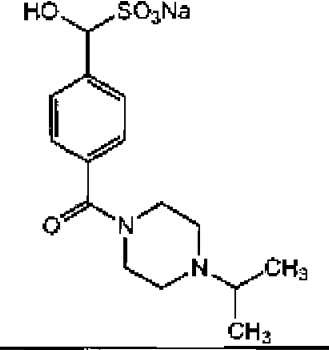
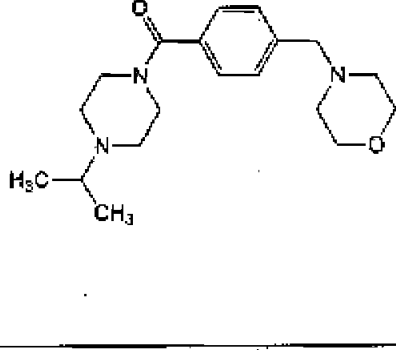
5 Ejemplos representativos de aminación reductiva

10

15

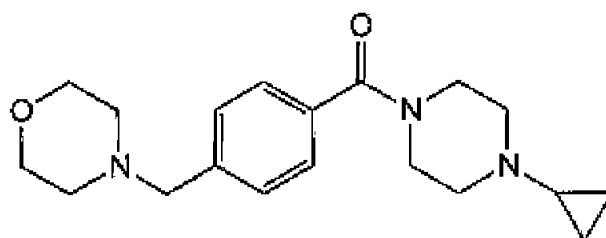
20

HO SO₃Na R → NR₁R₂ R			
Reactivo de bisulfito	Método	Reactivos	Producto
HO SO₃Na 	A	Morfolina (2.0 equiv.)	
HO SO₃Na 	A	Montmorillonita K-10 + Morfolina (2.0 equiv.)	
HO SO₃Na 	A	Piperidina (2.0 equiv.)	
HO SO₃Na 	A	Montmorillonita K-10 + piperidina (2.0 equiv.)	

5		A	Morfolina (2.0 equiv.)	
10		B	TEA (1.1 equiv.); morfolina (1.1 equiv.)	

EJEMPLO 24**(4-clclopopil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona**

15

**EtapA A éster terc-butílico 4-(4-formil-benzoil)-piperazina-1-**20 **carboxílico**

Una suspensión de 4-carboxibenzaldehído (3.10 g) en CH_2Cl_2 se trata consecutivamente con éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (3.6 g), EDCI (3.86 g), HOBT (2.68 g), y 4-dimetilaminopiridina

(~0.020 g). Después de 18 h, la mezcla se extrae con NaOH 1N y después con HCl 1N. La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra para producir el compuesto del título.

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

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

10 Etapa B éster terc-butílico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoyl)-piperazina-1-carboxílico

Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-formil-benzoyl)-piperazina-1-carboxílico (2.06 g) en metanol (100 ml) se trata con morfolina (4 ml) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.98 g, en porciones alrededor de 1 h). Después de 3 horas, la mezcla se diluye con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrae con 15 CH_2Cl_2 . La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2) para producir el compuesto del título.

EM (ESI): masa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$, 389.23; m/z encontrada, 390.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 ^1H RMN (CDCl_3): 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).

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

Una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-morfolin-4-ilmetil-benzoil)-piperazina-1-carboxílico (1.163 g) en CH_2Cl_2 (10 ml) se trata con ácido trifluoroacético (~4 ml). Después de 30 minutos, se añade ácido trifluoroacético adicional (5 ml), y la mezcla se agita durante unas 2 h adicionales. La mezcla se diluye con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (SiO_2) para producir el compuesto del título.

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

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

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

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

20

del título.

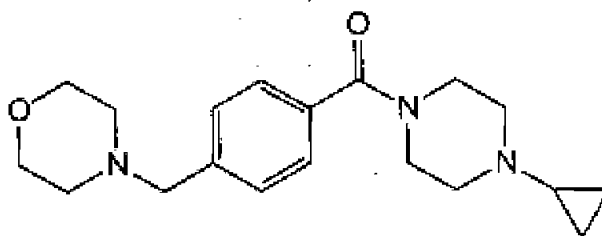
EM (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{27}N_3O_2$, 329.21; m/z encontrada, 330.4 $[M+H]^+$

1H RMN ($CDCl_3$): 7.36 (s, 4H), 3.79-3.68 (m, 6H), 3.50 (s, 2H),
 5 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).

EJEMPLO 25

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

10



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

15

Una mezcla de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (75.0 g), THF (500 ml), metanol (500 ml), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (161 ml), $NaBH_3CN$ (38.0 g), y ácido acético (37 ml) se calienta a $60^\circ C$ durante 5 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se trata con agua (30 ml) y se agita durante 5 minutos. La mezcla después se trata con NaOH 1N (130 ml) y se
 20 agita adicionalmente durante 15 minutos. La mezcla se concentra, y la solución acuosa restante se extrae con CH_2Cl_2 (500 ml). La capa orgánica se lava con NaOH 1N (500 ml). Las capas acuosas combinadas se extraen con CH_2Cl_2 (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera

(400 ml), se secan (Na_2SO_4), y se concentran para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

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

5 ^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).

Etapas B diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina

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

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

20 ^1H RMN (400 MHz, D_2O): 3.65 (br t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.47 (br t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.85 (br quinteto, $J = 5.8$ Hz, 1H), 0.94 (br s, 2H), 0.92 (br s, 2H).

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

Una mezcla de ácido 4-formil-benzoico (54.4 g), tolueno (500 ml), DMF (3.6 ml), y cloruro de tionilo (30.4 ml) se calienta a 60°C durante 2h y después se enfría a 5°C. En un matraz separado, una mezcla a 5°C de NaOH (50.7 g), agua (550 ml) y tolueno (150 ml) se trata con diclorhidrato de 1-ciclopropil-piperazina (70.0 g) en porciones mientras la temperatura se mantiene debajo de 10°C. Después de que la adición se completa, la mezcla se enfría a 5°C y se trata con la solución de cloruro de acilo cruda preparada como anteriormente en una proporción tal que la temperatura no excede 10°C. Después de que la adición se completa, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita toda la noche. La mezcla bifásica se basifica a pH ~10 con NaOH 1N (300 ml). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con tolueno (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (200 ml), se secan (Na₂SO₄), y se concentran para producir el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo pálido.

HPLC: R_T = 5.19 min

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

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

Etapas D (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-

metanona

A una solución de 4-(4-ciclopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído (56.0 g) en 1,2-diclorometano (550 ml) se añade morfolina (37.8 ml) gota a gota alrededor de 5 minutos. La mezcla se enfría a 10°C y se trata con $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (64.3 g) en porciones alrededor de 1 h. Después de 2 h adicionales, la mezcla se calienta a temperatura ambiente, y un baño de agua se usa para mantener la temperatura debajo de 20°C. Después de 18 h, se añade agua (60 ml) mientras la temperatura se mantiene debajo de 20°C mediante la adición de pequeñas cantidades de hielo. Después de 20 minutos, la mezcla se basicifica a pH ~10 con NaOH 1N (450 ml) y la mezcla se agita durante 10 minutos. Las capas se separan, y la capa orgánica se lava con NaOH 1N (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se extraen con CH_2Cl_2 (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (200 ml), se secan (Na_2SO_4) y se concentran para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo pálido.

HPLC: $R_T = 4.39$ min

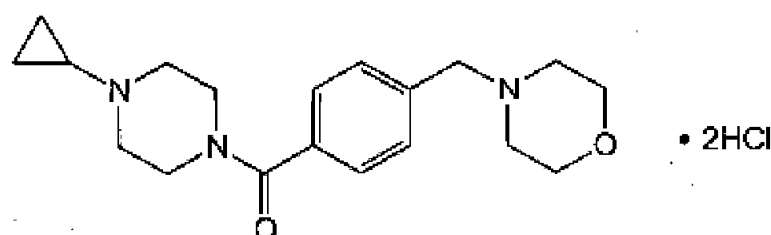
EM (ESI): masa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 329.21; m/z encontrada, 330.2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35 (br s, 4H), 3.73 (br s, 2H), 3.69 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.37 (br s, 2H), 2.67 (br s, 2H), 2.53 (br s, 2H), 2.43 (t, $J = 4.2$ Hz, 4H), 1.63 (ddd, $J = 10.3, 6.7, 3.7$ Hz, 1H), 0.49-0.43 (m, 2H), 0.42-0.39 (br s, 2H).

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

EJEMPLO 26

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



10

Una solución de (4-ciclopropil-piperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona (68.0 g) en etanol (400 ml) se calienta a 60°C y se trata con HCl concentrado (37.8 ml) gota a gota alrededor de 40 minutos. Un precipitado iniciado para formar después ~20 ml de HCl se ha añadido.

15 Después de que la adición se completa, la suspensión espesa se enfría lentamente a 20°C alrededor de 3 h. El sólido se colecta mediante filtración, se lava con etanol, y se seca a 50°C toda la noche en horno de vacío para proveer el compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC: $R_T = 4.30$ min

20

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

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

11.2, 6.6, 4.8 Hz, 1H), 1.03-0.98 (m, 4H)

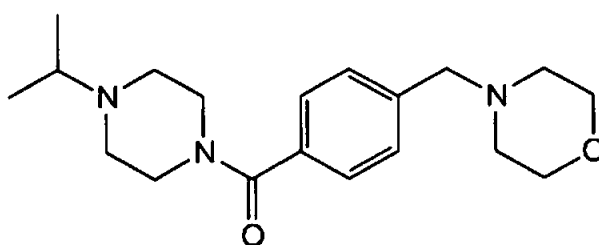
^{13}C RMN (101 MHz, D_2O): 172.1, 135.3, 132.2, 130.9, 128.0, 64.0, 60.5, 52.6, 52.4, 51.7, 44.8, 39.7, 39.5, 3.9.

5

EJEMPLO 27

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

10



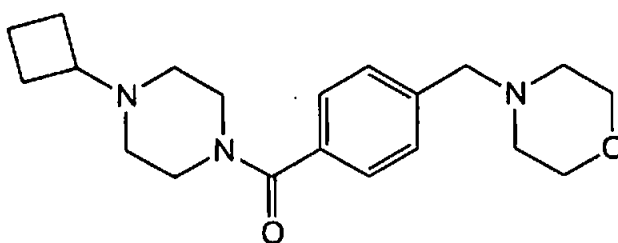
La preparación y datos analíticos para el compuesto del título se presentan en la publicación de solicitud de patente de E.U.A. 2004-0110746 A1, publicada el 21 de abril de 2005.

15

EJEMPLO 28

(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-metanona

20

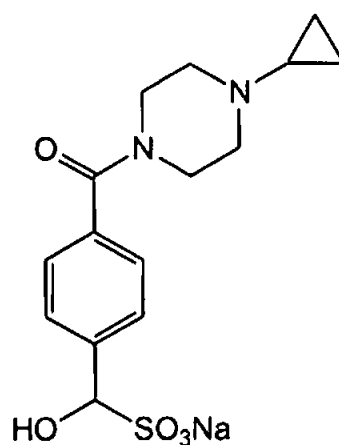


El compuesto del título se prepara de acuerdo con los métodos descritos en el ejemplo 23 anterior.

EJEMPLO 29**[4-(4-ciclopropil-piperazina-1-carbonil)-fenil]-hidroxi-metanosulfonato de sodio**

5

10



15

20

Un matraz de 100 ml se carga con 4-(4-ciclopropil-piperazina-1-carbonil)-benzaldehído (2.58 g, 10.0 mmol, 1.0 eq), acetonitrilo (30 ml), y agua (1.0 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calienta a 50°C. Una solución de NaHSO₃ (1.14 g, 11.0 mol, 1.1 eq) en agua (2.0 ml) se añade gota a gota alrededor de 5 minutos. La mezcla de reacción entonces se enfría a 17°C. El producto se colecta 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 (br s, 2H), 3.47 (br s, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.69 (br s, 2H), 1.85 (tt, 1H, *J* = 7.0, 3.8 Hz), 0.60-0.54 (m, 2H), 0.49-0.44 (m, 2H)

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

EJEMPLO 30

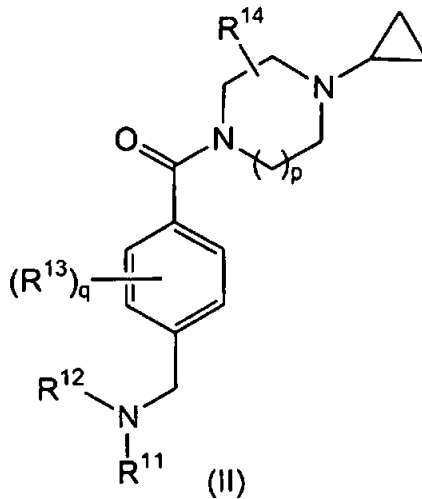
Como una modalidad específica de una composición oral, 100 mg del compuesto preparado como en el ejemplo 26 se fórmulan con
5 suficiente lactosa dividida finamente para proveer una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

Aunque la especificación anterior muestra los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para propósitos d
ilustración, se entenderá que la práctica de la invención incluye todas las
10 variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales como se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

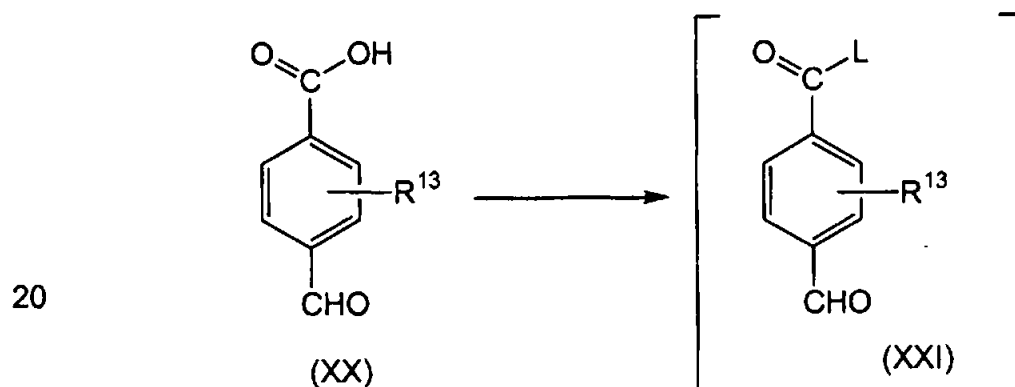
- 5 1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II)

10



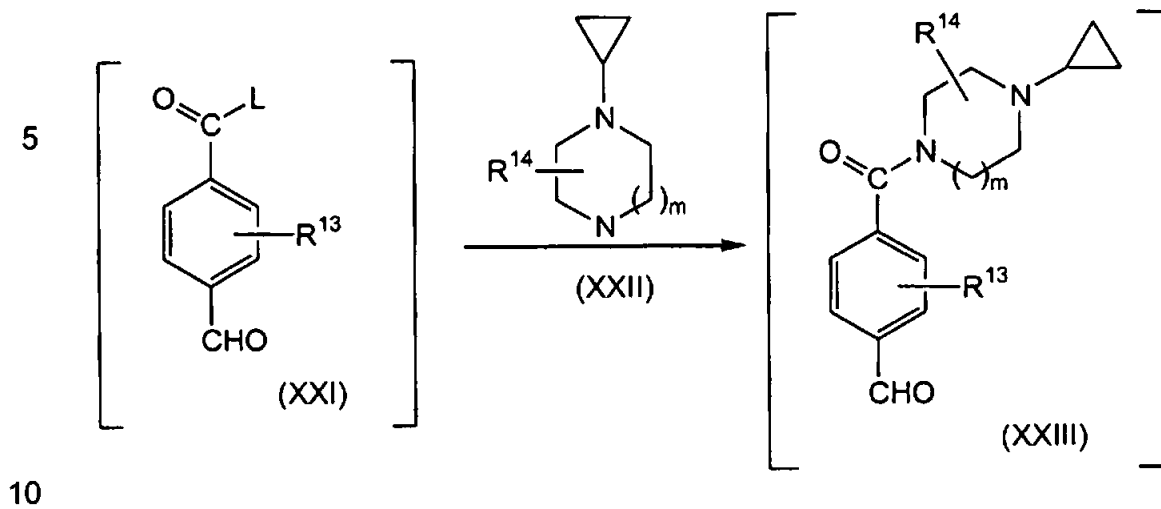
- y enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, y sus sales, ésteres y
- 15 amidas farmacéuticamente aceptables; en donde p es un número entero seleccionado de 1 ó 2; R^{14} se selecciona del grupo que consiste de -H y -alquilo de C_{1-6} ; q es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2; cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , y halo; R^{11} es -H o se selecciona independientemente del grupo
- 20 que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a ; cada sustituyente R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -

alquilo de C₁₋₆, fluoro, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, y -NR^bR^c; R^b y R^c son cada uno independientemente -H o -alquilo de C₁₋₆, o R^b y R^c tomados junto con su nitrógeno de unión forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, dicho anillo sustituido opcionalmente con halo, -alquilo de C₁₋₄, -OH, u. -O-alquilo C₁₋₆; R¹² se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₈, y anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a; de manera alternativa, R¹¹ y R¹² tomados junto con su nitrógeno de unión forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros; en donde el anillo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^d; cada sustituyente R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₄, halo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-OH, y -NR^eR^f, en donde R^e y R^f son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₆; que comprende

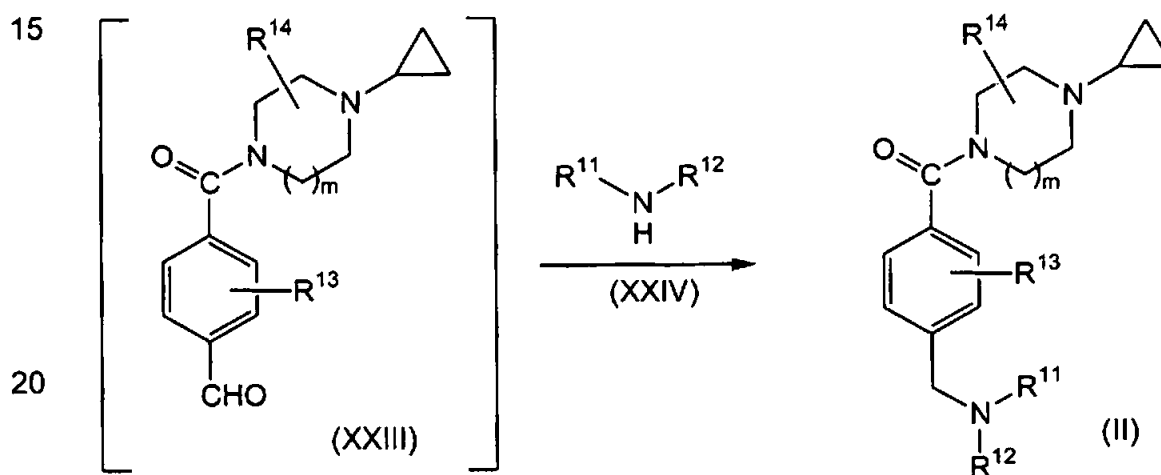


hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX); en un primer solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXI); en

donde L es un grupo saliente; y en donde el compuesto de fórmula (XXI) no es aislado;



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) con un compuesto de fórmula (XXII); en la presencia de una base orgánica o inorgánica; en un segundo solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIII); en donde el compuesto de fórmula (XXIII) no es aislado;



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de fórmula (XXIV); en la presencia de un agente de reducción; en un tercer

solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

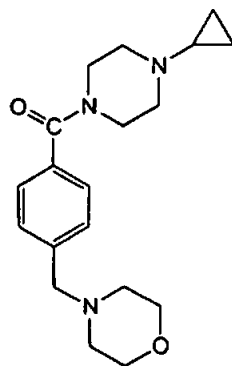
2.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el primer solvente orgánico, el segundo solvente orgánico y el tercer solvente orgánico son el mismo.

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

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

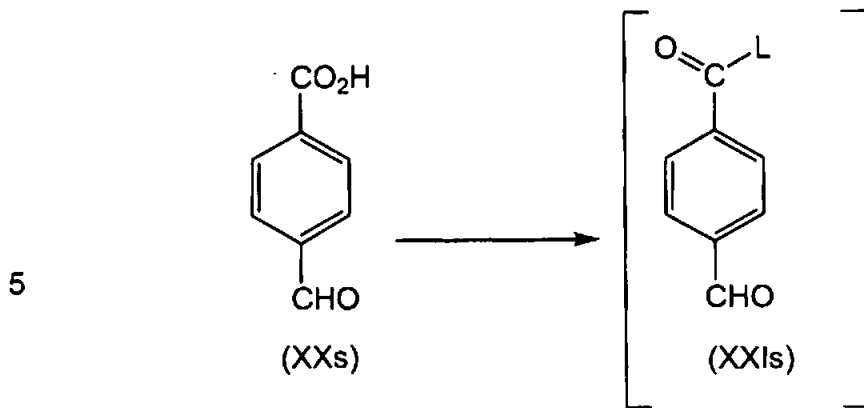
5.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque p es 1; R¹⁴ es hidrógeno; q es 0; y R¹¹ y R¹² se toman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar 4-morfolnilo.

15 6.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IIs)

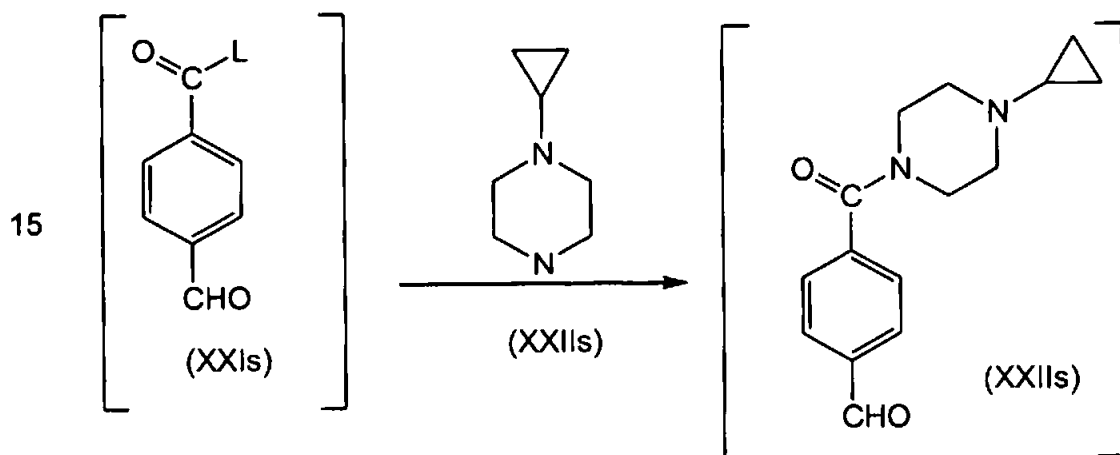


(IIs)

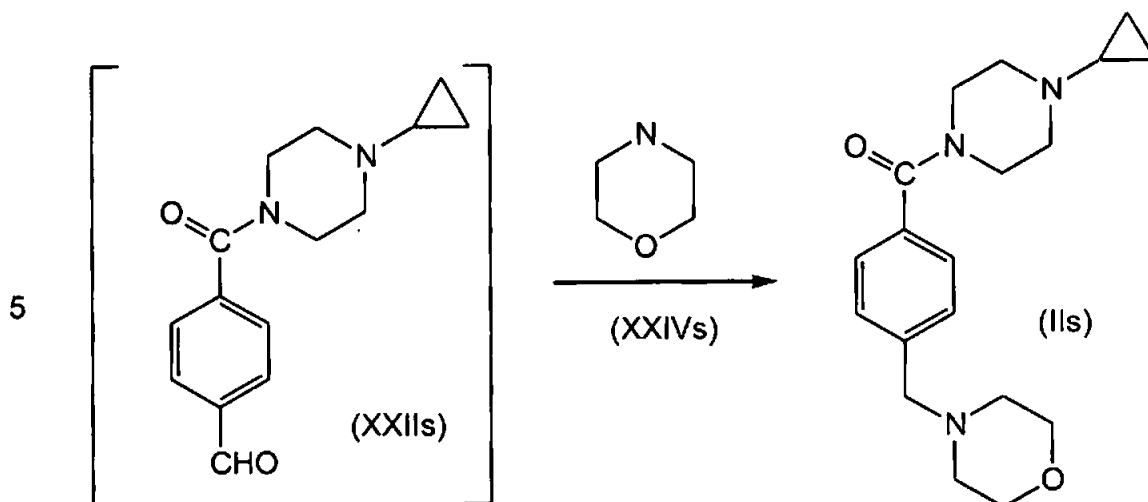
o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato o su sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable; que comprende



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXs); en un primer solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIs); en
 10 donde L es un grupo saliente; y en donde el compuesto de fórmula (XXIs) no es aislado;



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIs) con un compuesto de
 20 fórmula (XXII); en la presencia de una base orgánica o inorgánica; en un segundo solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIIIs); en donde el compuesto de fórmula (XXIIIs) no es aislado;



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIIIs) con un compuesto de
 10 fórmula (XXIVs); en la presencia de un agente de reducción; en un tercer
 solvente orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula
 (IIs).

7.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6,
 caracterizado además porque el primer solvente orgánico, el segundo
 15 solvente orgánico y el tercer solvente orgánico son el mismo.

8.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6,
 caracterizado además porque L es cloro.

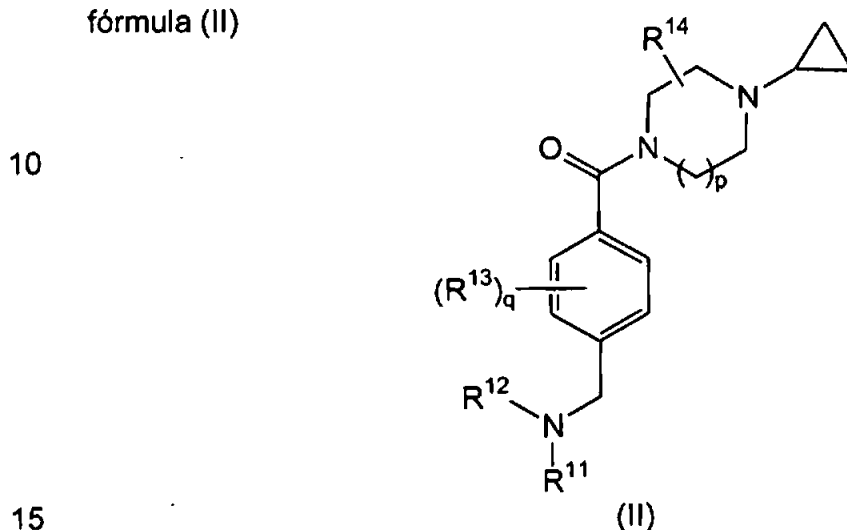
9.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6,
 caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXIIIs) está presente
 20 en una cantidad igual a aproximadamente un equivalente.

10.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6,
 caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXIVs) está presente
 en una cantidad mayor de aproximadamente un equivalente; y en donde el

agente de reducción está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes.

11.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIs) para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (IIs).

12.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II)



y enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, y sus sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables; en donde p es un número entero seleccionado de 1 ó 2; R^{14} se selecciona del grupo que consiste de -H y -alquilo de C_{1-6} ; q es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2; cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , y halo; R^{11} es -H o se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo se

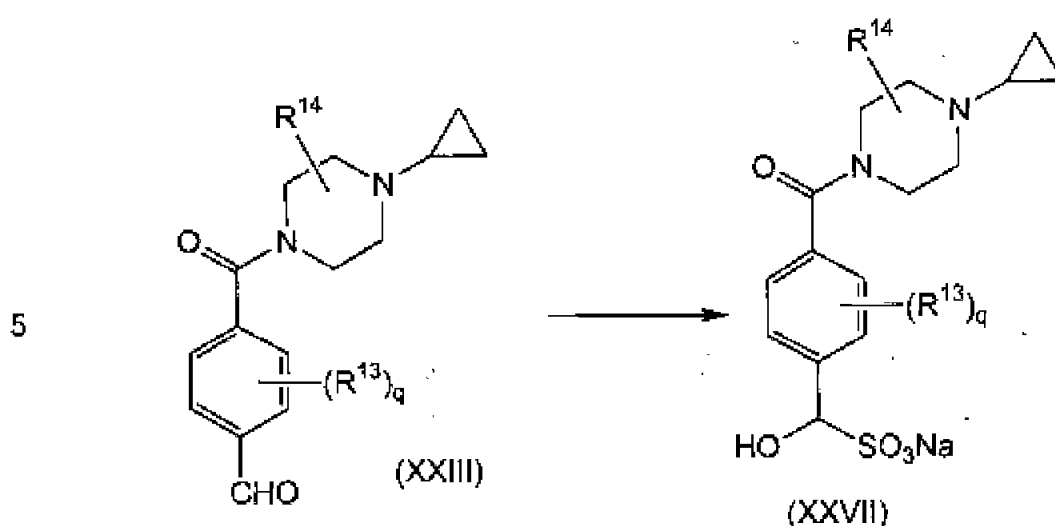
20

sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a ; cada sustituyente R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , fluoro, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , y $-NR^bR^c$; R^b y R^c son cada uno independientemente -H o -alquilo de C_{1-6} , o R^b y R^c tomados junto con su

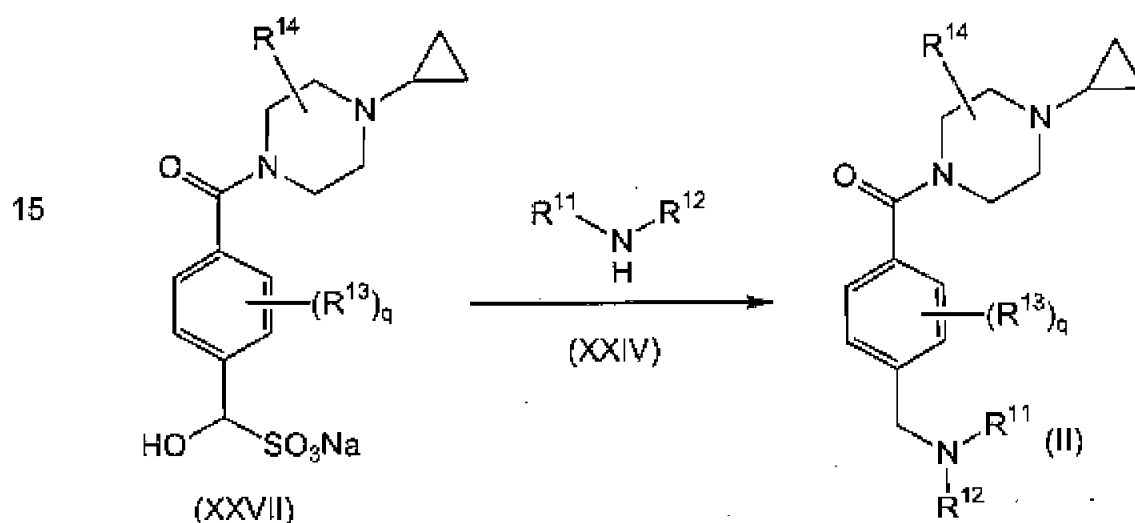
5 nitrógeno de unión forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, dicho anillo sustituido opcionalmente con halo, -alquilo de C_{1-4} , -OH, u -O-alquilo C_{1-6} ; R^{12} se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C_{1-6} , -cicloalquilo de C_{3-8} , y anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye

10 opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a ; de manera alternativa R^{11} y R^{12} tomados junto con su nitrógeno de unión forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros; en donde el anillo heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^d ; cada sustituyente R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de -

15 alquilo de C_{1-4} , halo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-4} -OH, y $-NR^eR^f$ en donde R^e y R^f son independientemente -H o -alquilo de C_{1-6} ; que comprende



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) con fuente de bisulfito; en
 10 un solvente orgánico polar; para producir el bisulfito correspondiente, el
 compuesto de fórmula (XXVII);



20 y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXVII) con un compuesto de
 fórmula (XXIV); en la presencia de un agente de reducción; en la presencia de
 una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para producir el
 compuesto correspondiente de fórmula (II).

2/10

13.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque la fuente de bisulfito está presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente un equivalente.

5 14.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXIV) está presente en una cantidad mayor de aproximadamente un equivalente.

15 15.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXIV) está presente en una cantidad mayor de aproximadamente 2 equivalentes y en donde aproximadamente un equivalente del compuesto de fórmula (XXIV) actúa como la base orgánica o inorgánica.

16.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXVII) se aísla mediante filtración.

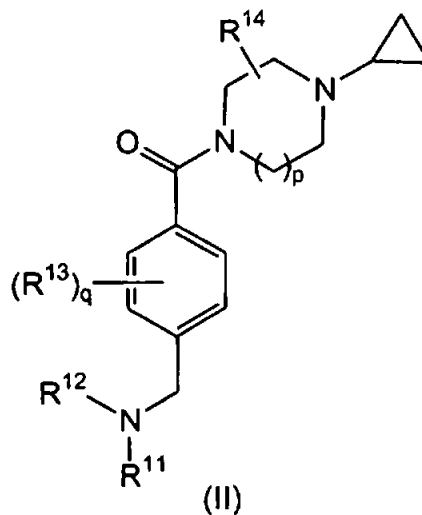
15 17.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (II).

20 18.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque p es 1; R¹⁴ es hidrógeno, q es 0; y R¹¹ y R¹² tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman 4-morfolnilo.

19.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de

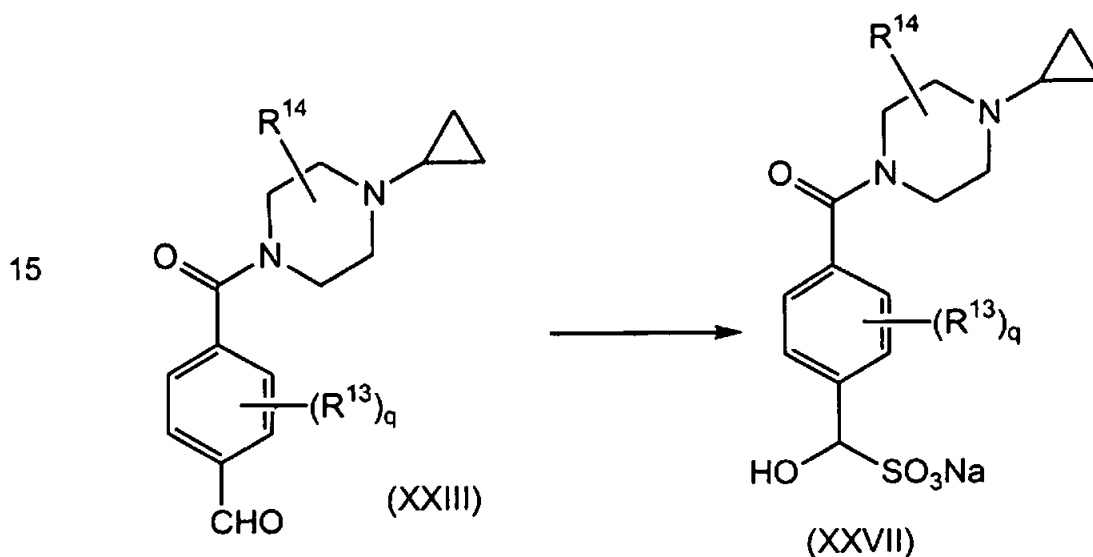
fórmula (II)

5

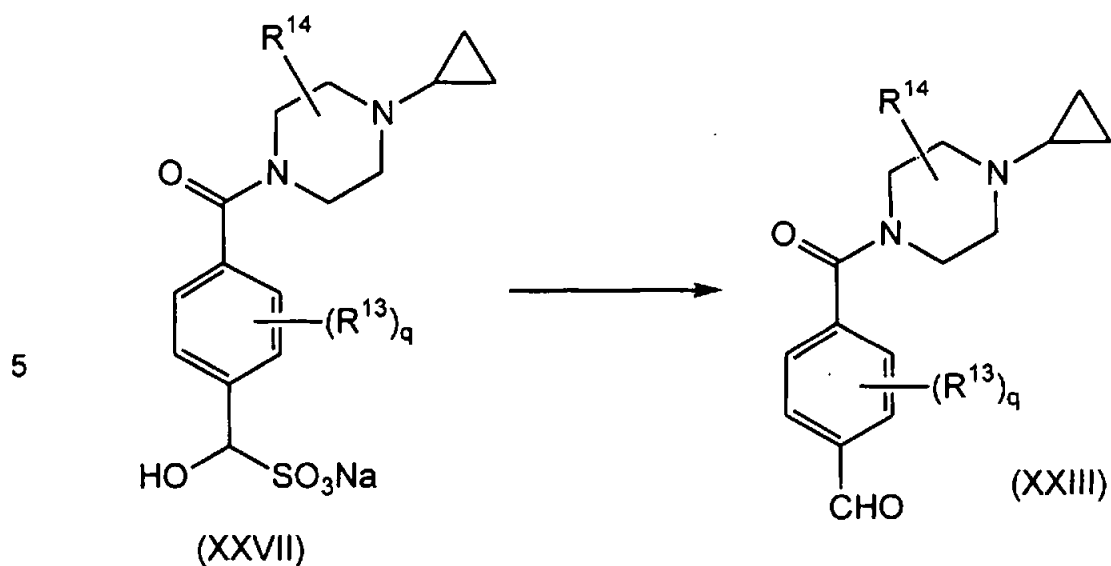


- 10 y enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, y sus sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables; en donde p es un número entero seleccionado de 1 ó 2; R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste de -H y -alquilo de C₁₋₆; q es un número entero seleccionado de 0, 1 ó 2; cada R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₆, -O-
- 15 alquilo C₁₋₆, y halo; R¹¹ es -H o se selecciona independientemente del grupo que consiste de -alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₈, y anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a; cada sustituyente R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste de -
- 20 alquilo de C₁₋₆, fluoro, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, y -NR^bR^c; R^b y R^c son cada uno independientemente -H o -alquilo de C₁₋₆ o R^b y R^c tomados junto con su nitrógeno de unión forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros; dicho anillo opcionalmente sustituido con halo, -alquilo de C₁₋₄, -OH u -O-

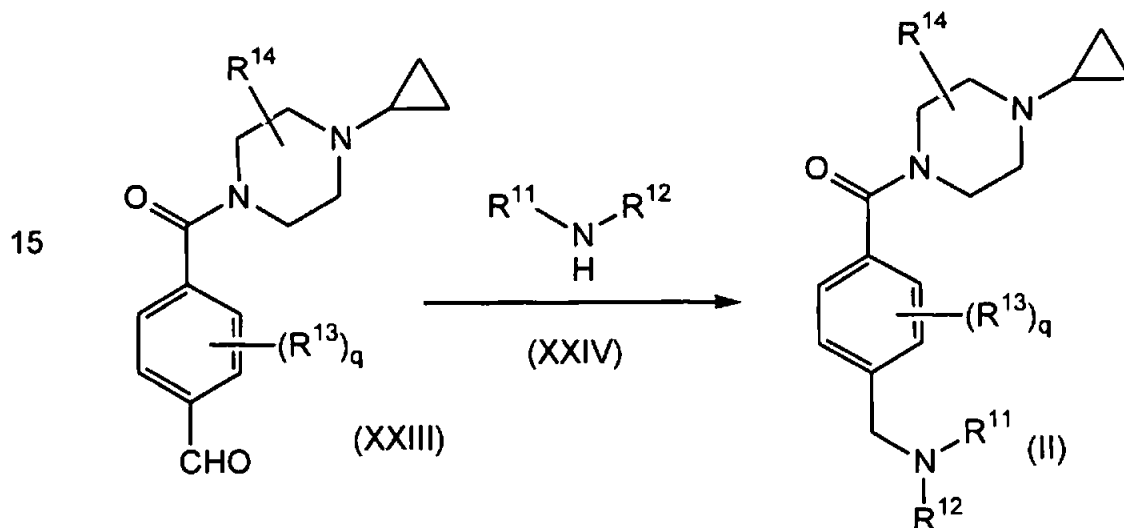
alquilo C₁₋₆; R¹² se selecciona independientemente del grupo que consiste de -
 alquilo de C₁₋₆, -cicloalquilo de C₃₋₈, y anillo heterocicloalquilo de 4 a 8
 miembros; en donde cada alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo se sustituye
 opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^a; de manera alternativa,
 5 R¹¹ y R¹² tomados junto con su nitrógeno de unión forman un anillo
 heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros; en donde el anillo heterocicloalquilo se
 sustituye opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^d; cada
 sustituyente R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste de -
 alquilo de C₁₋₄, halo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₄-OH,
 10 y -NR^eR^f; en donde R^e y R^f son independientemente -H o -alquilo de C₁₋₆; que
 comprende



20 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) con fuente de bisulfito, en
 un solvente orgánico polar; para producir el bisulfito correspondiente, el
 compuesto de fórmula (XXVII);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXVII) con una base orgánica o
 10 inorgánica; en un solvente orgánico; para producir el compuesto
 correspondiente de fórmula (XXIII);



20 y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de
 fórmula (XXIV); en la presencia de un agente de reducción; en un solvente
 orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

20.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 19,

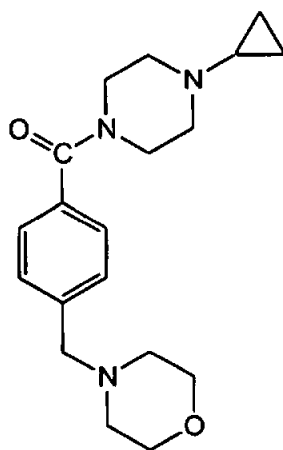
caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica está presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente 1 equivalente.

21.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXIV) está presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente un equivalente; y en donde el agente de reducción está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes.

22.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXVII) se aísla mediante filtración.

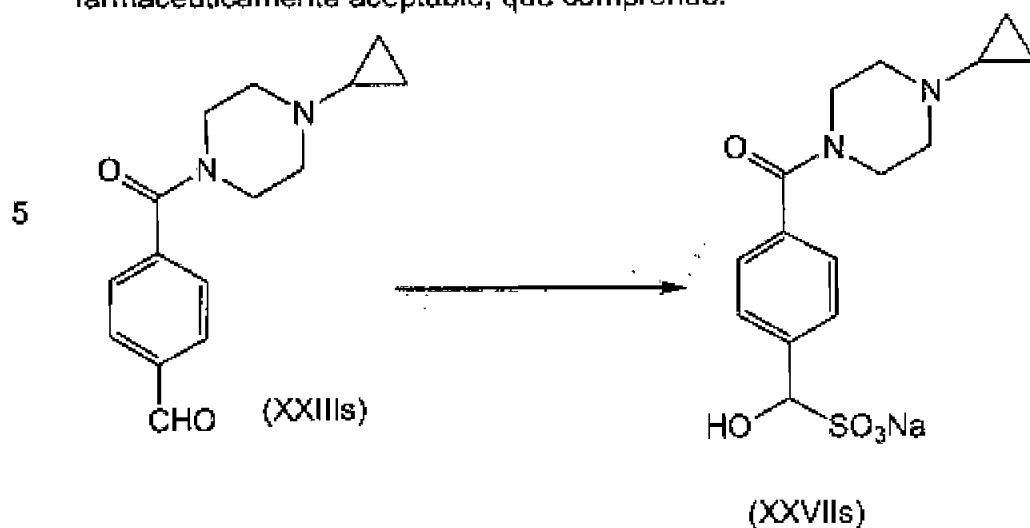
23.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (II).

24.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IIs)

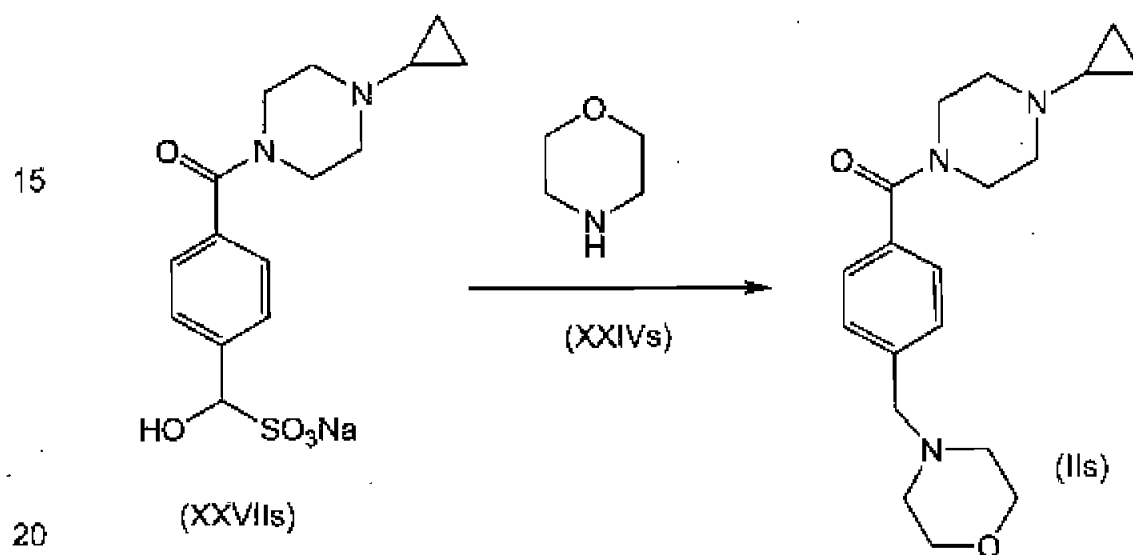


(IIs)

o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato o su sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable; que comprende:



- 10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIIIa) con fuente de bisulfito; en un solvente orgánico polar; para producir el bisulfito correspondiente, el compuesto de fórmula (XXVIIa);



y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXVIIa) con un compuesto de fórmula (XXIVa); en la presencia de un agente de reducción; en la presencia de una base orgánica o inorgánica; en un solvente orgánico; para producir el

compuesto correspondiente de fórmula (IIs).

25.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque la fuente de bisulfito está presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente un equivalente.

5 26.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXIVs) está presente en una cantidad mayor de aproximadamente un equivalente.

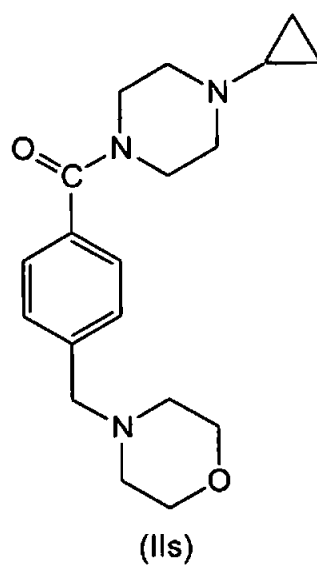
27.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXIVs) está presente
10 en una cantidad mayor de aproximadamente 2 equivalentes y en donde aproximadamente un equivalente del compuesto de fórmula (XXIVs) actúa como la base orgánica o inorgánica.

28.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XVIIIs) se aísla
15 mediante filtración.

29.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIs) para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (IIs).

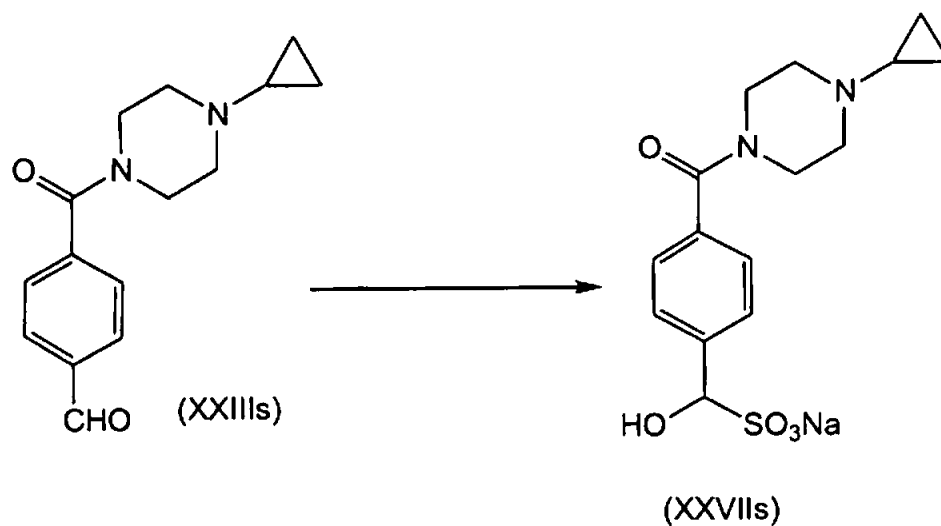
20 30.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IIs)

5

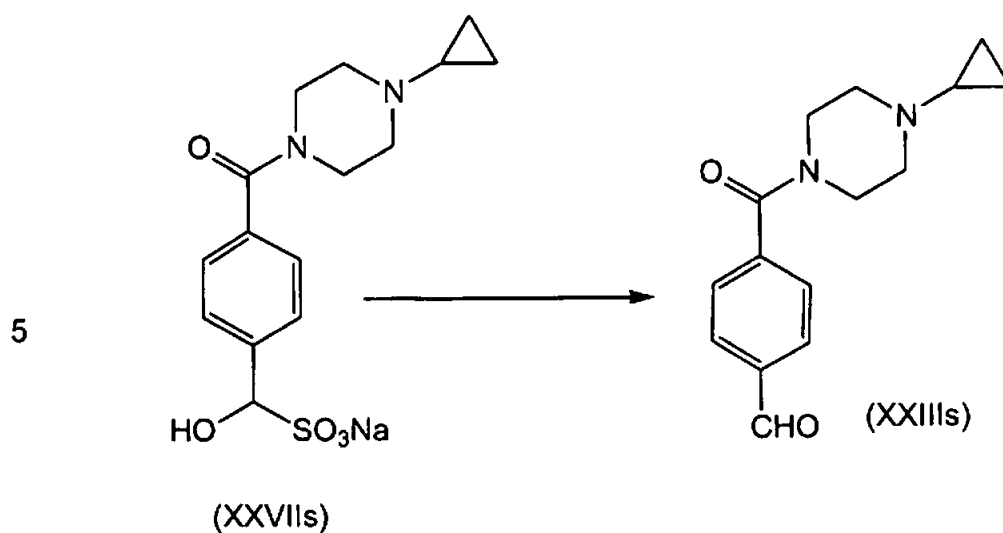


o un enantiómero, diastereómero, hidrato, solvato o su sal, éster o amida
 10 farmacéuticamente aceptable; que comprende

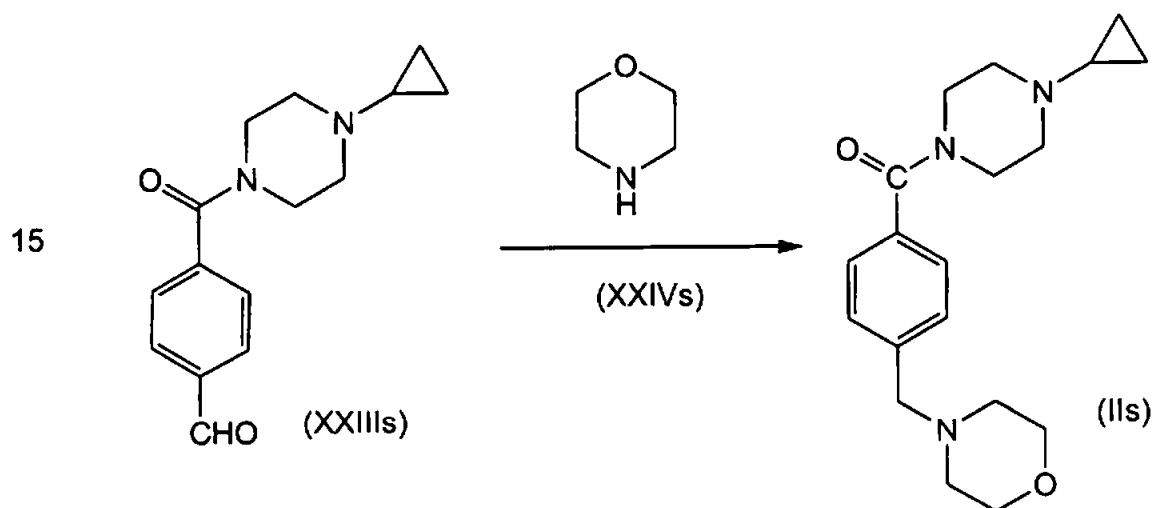
15



hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) con fuente de bisulfito; en
 20 un solvente orgánico polar; para producir el bisulfito correspondiente, el
 compuesto de fórmula (XXVII);



hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXVIIs) con una base orgánica o
 10 inorgánica, en un solvente orgánico; para producir el compuesto
 correspondiente de fórmula (XXIIIs);



20 y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de
 fórmula (XXIV); en la presencia de un agente de reducción; en un solvente
 orgánico; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

31.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 30,

caracterizado además porque la base orgánica o inorgánica está presente en una cantidad mayor o igual a aproximadamente 1 equivalente.

32.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXIVs) está presente
5 en una cantidad mayor o igual a aproximadamente un equivalente; y en donde el agente de reducción está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes.

33.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque el compuesto de fórmula (XXVIIs) se aísla
10 mediante filtración.

34.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IIs) para producir la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente del compuesto de fórmula (IIs).

15

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/053386 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 295/18 (2006.01)

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

(21) International Application Number:
PCT/US2006/041590

(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.

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/731,725 31 October 2005 (31.10.2005) US

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MANI, Nee-lukandha, S. [IN/US]; 13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129 (US). PALMER, David, C. [US/US]; 605 Covered Bridge Lane, Doylestown, Pennsylvania 18901 (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).

Published:

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

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

(54) Title: NOVEL PROCESSES FOR THE PREPARATION OF CYCLOPROPYL-AMIDE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention is directed to novel processes for the preparation of cyclopropyl-amide derivatives, useful for the treatment of disorders and conditions mediated by the histamine receptor.

WO 2007/053386 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/053386 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 295/18 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/041590

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/731,725 31 October 2005 (31.10.2005) US

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

(72) Inventors; and

(73) Inventor/Applicants (for US only): MANI, Nee-
lakundha, S. (IN/US); 13109 Russet Leaf Lane, San
Diego, California 92129 (US). PALMER, David, C.
[US/US]; 605 Covered Bridge Lane, Doylestown, Penn-
sylvania 18901 (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, Philip, S. et al.; Johnson & John-
son, 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, AI, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, 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, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NI, 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:
1 November 2007

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

(54) Title: PROCESSUS FOR THE PREPARATION OF CYCLOPROPYL-AMIDE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention is directed to novel processes for the preparation of cyclopropyl-amide derivatives, useful for
the treatment of disorders and conditions mediated by the histamine receptor.

WO 2007/053386 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/041590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D295/18

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/037801 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; APODACA RICHARD L [US]; JABLONOWSKI JIL) 6 May 2004 (2004-05-06) cited in the application pages 34-37; claim 1 page 9, line 1	1-34
Y	RUSSELL R: "One-Pot Synthesis Aids Scale-Up and Data Collection" PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, vol. 27, 2003, page 17,22, XP002433225 page 17	1-11
	-/--	

☒ 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document relating 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
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 August 2007

Date of mailing of the international search report

10/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5816 Patentkan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 91 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Grassi, Damian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/041590

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KJELL D P ET AL: "A NOVEL, NONAQUEOUS METHOD FOR REGENERATION OF ALDEHYDES FROM BISULFITE ADDUCTS" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 64, no. 15, 7 February 1999 (1999-02-07), pages 5722-5724, XP003013995 ISSN: 0022-3263 page 5722, left-hand column -----	12-34
E	WO 2007/035425 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; ALLISON BRETT D [US]; CARRUTHERS NICHOL) 29 March 2007 (2007-03-29) page 9 -----	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/041590

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-11

Process according to claims 1-11.

2. claims: 12-34

Process according to claims 12-34.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/041590

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
		ZA 200504067 A	30-08-2006
WO 2007035425 A	29-03-2007	NONE	

* * * COMMUNICATION RESULT REPORT (MAR. 17. 2008 2:52PM) * * *

FAX HEADER 1:
FAX HEADER 2:TRANSMITTED/STORED : MAR. 17. 2008 2:52PM
FILE MODE OPTION

ADDRESS

RESULT

PAGE

1652 MEMORY TX

004122 338 8339

OK

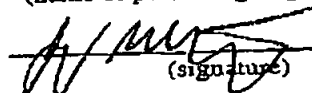
2/2

REASON FOR ERROR
E-1) HANG UP OR LINE FAIL
E-2) NO ANSWERE-2) BUSY
E-4) NO FACSIMILE CONNECTION

Docket No. PRD2559 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 17, 2008

Joseph S. Kentofflo
(name of person signing certificate)


(signature)

March 17, 2008
(date)

IN THE PATENT COOPERATION TREATY

International
Applicant : JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

International
Appln. No. : PCT/US2006/041590

Filed : 26 October 2006

Title : NOVEL PROCESSES FOR THE PREPARATION OF
CYCLOPROPYL-AMIDE 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:

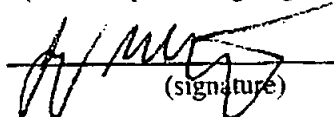
Scientist - Nationality -- IT

Residence - USA

Sergio Cosco-Cancian
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 17, 2008

Joseph S. Kentoffio
(name of person signing certificate)


(signature)

March 17, 2008
(date)

IN THE PATENT COOPERATION TREATY

International
Applicant : JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

International
Appln. No. : PCT/US2006/041590

Filed : 26 October 2006

Title : NOVEL PROCESSES FOR THE PREPARATION OF
CYCLOPROPYL-AMIDE 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

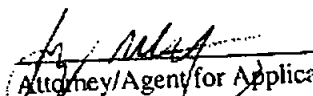
Residence - USA

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

Int'l Appln. No. PCT/US2006/041590

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 10-0750/PRD2559WOPCT.

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: 17 March 2008

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

see form PCT/ISA/220

RECEIVED

SEP 12 2007

J & J PAT. DKT. SECTION

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/041590

International filing date (day/month/year)
26.10.2006

Priority date (day/month/year)
31.10.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D295/18

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-60298 Munich
Tel: +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Grassi, Damian

Telephone No. +49 89 2399-8499



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/041590

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit,
- ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☒ all parts
 - ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-34</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-34</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2004/037801 A (cited in the application)
- D2: RUSSELL R: "One-Pot Synthesis Aids Scale-Up and Data Collection" PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, Vol. 27, 2003, page 17 and 22
- D3: KJELL D P ET AL: "A NOVEL, NONAQUEOUS METHOD FOR REGENERATION OF ALDEHYDES FROM BISULFITE ADDUCTS" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 64, no. 15, 1999, pages 5722-5724

Re Item IV

The International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, the reasons being the following:

The closest state of the art for the present application is represented by D1 relating to compounds of formula (I)/(XIII) and their preparation (cf. claim 1, pages 34-37 and examples). In step C of D1 (cf. page 35), a compound of formula VIII is treated with a carbodiimide to give a compound of present formula (XXI) which then reacts with the amine of formula (VII). The subsequent step F transforms the compound of formula (IX) into a compound of formula (XIII).

The document D1 does not disclose the preparation of specific compounds comprising a cyclopropyl group, however, such compounds are encompassed by the generic formulas (I), (VII), (IX) and (XIII).

The technical problem underlying the present claims is seen in the provision of a process for the manufacture of compounds of present formula (II).

The technical feature common to all claims which distinguishes the subject-matter of the present claims from the prior art is the cyclopropyl group in the compounds of formula (XXII), (XXIII) and (II).

However, the said feature does not represent a special technical feature as required by Rule 13.2 PCT, because the document D1 discloses that R1 may be C₃₋₆-cycloalkyl as cyclopropyl (cf. claim 1 and page 9).

Therefore, the process according to claims 1-11 relating to a method avoiding the isolation

of the intermediates and the process according to claims 12-34, involving a bisulfite adduct do not share a common or corresponding special technical feature as required by Rule 13.2 PCT. Therefore, the present application lacks unity of invention (Rule 13.1 PCT).

The following different inventions can be identified:

- I Process according to claims 1-11.
- II Process according to claims 12-34.

Re Item V

The following considerations relate to the first invention.

- 1) The claims 1-11 are not clear.

The claims refer to a process in which the intermediates of formulas (XXI) and (XXIII) are not isolated.

The term 'not isolated' is not specified in the description and there are no examples in which a compound of formula (II) is prepared according to claims 1-11 without the use of bisulfite adducts.

The example 2 discloses a process in which a compound related to the compound of formula (XII) is concentrated to give a yellow oil. It is therefore unclear, whether the feature 'not isolated' requires merely that the intermediate is not purified or whether the feature requires that the intermediate remains dissolved in a solvent.

The further considerations are based on the assumption that the feature 'not isolated' requires that the intermediate remains dissolved in a solvent.

- 2) The subject-matter of present claims 1-11 is new (Article 33(2) PCT).

While generically encompassing compounds of the present formula II, the document D1 does not disclose a specific compound of formula (II), and the document remains silent as to whether the intermediate of formula (IX) should be isolated or not (cf page 36, see also Re Item IV, above).

The subject-matter of claim 1 thus consists in a novel selection from the more generic disclosure of document D1.

- 3) The subject-matter of claims 1-11 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

The closest prior art is represented by D1. The subject-matter of the claims consists in a novel selection from the more generic disclosure of document D1 (cf. above). Such a selection can only be regarded as inventive, if it presents unexpected effects or properties in relation to the known process. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence, no inventive step is present in the subject-matter of claims 1-11.

Furthermore, it belongs to the common knowledge of the skilled person that one of the main goals in chemical processing is to minimize the number of vessels used - thus reducing the number of vessel-to-vessel transfers, the amount of vessel cleanout required, and ultimately time and effort. Therefore, when process chemists are developing a method to prepare a pharmaceutical product, they will review the unit operations and try to cut out any unnecessary steps or reduce synthesis to one pot (cf. D2, page 17).

The following considerations relate to the second invention.

- 4) The subject-matter of present claims 12-34 is new (Article 33(2) PCT).

While generically encompassing compounds of the present formula II, the document D1 does not disclose a specific compound of formula (II), and the document does not mention bisulfite adducts of compound (IX).

- 3) The subject-matter of claims 12-34 does not involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

The closest prior art is represented by D1 (cf. Re Item IV, above). The subject-matter of the claims differs from the disclosure of D1 in that a cyclopropyl derivative is prepared and in that the reaction sequence involves the bisulfite adduct (XXVII).

The technical problem underlying the present claims is seen in the provision of a an alternative process for the preparation of compounds of formula (II).

Purification of aldehydes by crystallisation as their bisulfite adduct and then regeneration of the aldehyde is a well known technique (cf. D3, first paragraph). The use of the bisulfite adduct as reaction intermediate is thus merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select without the exercise of inventive skill, in order to solve the problem posed.

Therefore, the present claims do not involve an inventive step.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT)
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, QJ 11/2003, QJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

NO CPRIENFDE

ENSDOCID: 00000000000000000000000000000000

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 08-44840

Fecha: 02 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



No. 08-044840-00000-0000

Fecha: 2008-05-02 15:04:40 Dep: 2020 NUECREACION
Tia: 11 PATENTE IYI Nivel: 378 (NACIONAL)
Art: 411 PRESENTACION Folios: 139



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

2 MAYO / 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Corinutador: 3 82 08 40
Fax: 350 82 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.

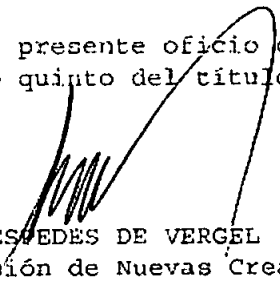
REFERENCIA	Radicación No.	8 44840
	Solicitud internacional	PCT/US2006/041590
	Fecha inicio fase nacional	31/05/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7011

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
adpali