

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 681**

51 Int. Cl.:  
**C07D 277/82** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/4985** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**C07D 263/58** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 417/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07727226 .8**  
96 Fecha de presentación: **22.03.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1999120**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2008**

54 Título: **Benzotiazoles con actividad de los receptores de histamina H3**

30 Prioridad:  
28.03.2006 EP 06111820  
30.03.2006 US 787478 P  
10.04.2006 EP 06112425  
21.04.2006 US 794288 P  
24.12.2006 EP 06026875  
26.02.2007 US 903503 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.10.2012**

73 Titular/es:  
**HIGH POINT PHARMACEUTICALS, LLC**  
**4170 MENDENHALL OAKS PARKWAY**  
**HIGH POINT, NC 27265, US**

72 Inventor/es:  
**DÖRWALD, Florencio Zaragoza;**  
**ANDERSEN, Knud Erik;**  
**HOHLWEG, Rolf;**  
**CHRISTENSEN, Inge Thoger y**  
**LUNDBECK, Jane Marie**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

ES 2 388 681 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Benzotiazoles con actividad de los receptores de histamina H3

**Campo de la presente invención**

5 La presente invención se refiere a nuevos benzotiazoles con actividad antagonista de histamina H3, al uso de dichos compuestos en composiciones farmacéuticas y a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos. Los presentes compuestos muestran una afinidad de unión alta y selectiva por el receptor de histamina H3, que indica actividad antagonista, agonista inversa o agonista, de los receptores de histamina H3. Como resultado, los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el receptor de histamina H3.

**Antecedentes de la presente invención**

10 La existencia del receptor de histamina H3 se ha conocido durante varios años y el receptor es de interés actual para el desarrollo de nuevos medicamentos (véase, por ejemplo, *Drugs Fut.* 1.996; 21: 507-20; *Progress in Drug Research* 1.995; 45: 107-65). Recientemente, se ha clonado el receptor de histamina H3 humano, cf. *Molecular Pharmacology*, 1.999; 55: 1.101-7. El receptor de histamina H3 es un autoreceptor presináptico situado en el sistema nervioso tanto central como periférico, la piel y en órganos tales como el pulmón, el intestino, probablemente el bazo y el tubo digestivo. Pruebas recientes sugieren que el receptor H3 muestra actividad constitutiva, intrínseca, *in vitro* así como *in vivo* (es decir, es activo en ausencia de un agonista; véase, por ejemplo, *Nature* 2.000; 408: 860-4). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Se ha demostrado que el receptor de histamina H3 regula la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores tales como serotonina y acetilcolina. Se esperaría que un antagonista o agonista inverso del receptor de histamina H3, por lo tanto, aumentara la liberación de estos neurotransmisores en el cerebro. Un agonista de los receptores de histamina H3, por el contrario, conduce a una inhibición de la biosíntesis de histamina y una inhibición de la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores tales como serotonina y acetilcolina. Estos hallazgos sugieren que los agonistas, agonistas inversos y antagonistas de los receptores de histamina H3 podían ser mediadores importantes de la actividad neuronal. De acuerdo con esto, el receptor de histamina H3 es un objetivo importante para nueva terapéutica.

15 Diversas publicaciones desvelan la preparación y el uso de agonistas y antagonistas de histamina H3. Algunos de estos son derivados de imidazol (véase, por ejemplo, *Drugs Fut.* 1.996; 21: 507-20; *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2.000; 10: 1.045-55). Sin embargo, se describe también una variedad de ligandos sin imidazol del receptor de histamina H3 (véase, por ejemplo, *Arch Pharm Pharm Med Chem* 1.999; 332: 389-98; *J Med Chem* 2.000; 43: 2.362-70; *Arch Pharm Pharm Med Chem* 1.998; 331: 395-404; *Il Farmaco* 1.999; 54: 684-94; los documentos WO 99/42458, EP 0 978 512, WO 97/17345, US 6.316.475, WO 01/66534, WO 01/74810, WO 01/44191, WO 01/74815, WO 01/74773, WO 01/74813, WO 01/74814 y WO 02/12190). El estado de la técnica también se revisa en *Drug Discovery Today*, 2.005; 10: 1.613-17 y *Nat Rev Drug Discov* 2.005; 4: 107.

20 J. Med. Chem, 2.005; 48: 7.075-7.079, desvela diversos derivados de benzoxazol 2-sustituidos oralmente activos que se pueden usar para tratar síndrome del intestino irritable con diarrea predominante.

El documento EP 1 134 220 desvela diversos derivados de 2-(1-homopiperazinil)-benzoxazol que se pueden usar para tratar el síndrome del intestino irritable y el trastorno funcional del tubo digestivo.

25 J. Med. Chem, 1.998; 41: 3.015-3.021, desvela diversos benzoxazoles con nitrógeno que contienen sustituyentes heterocíclicos en la posición 2 que se pueden usar para tratar el síndrome del intestino irritable.

Chem. Pharm. Bull., 1.998; 46: 445-451, desvela diversos derivados de 2-piperazinil-benzoxazol modificados que se pueden usar para tratar el síndrome del intestino irritable.

El documento WO 2004/101559 desvela diversas aminas sustituidas bicíclicas condensadas como ligandos de los receptores de histamina-3.

30 A la vista del interés de la técnica en agonistas, agonistas inversos y antagonistas, de los receptores de histamina H3, serían una contribución muy deseable para la técnica nuevos compuestos que interactuasen con el receptor de histamina H3. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica basándose en el hallazgo de que una nueva clase de benzotiazoles sustituidos presenta una afinidad alta y específica a y potencia en el receptor de histamina H3.

35 Debido a su interacción con el receptor de histamina H3, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de una amplia variedad de condiciones y trastornos en que es beneficiosa una interacción con el receptor de histamina H3. Así, los compuestos pueden encontrar uso, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, el sistema gastrointestinal y el sistema endocrino.

En el documento US 6.130.217, columna 120, ejemplo 85, se menciona el compuesto intermedio 2-(4-metilpiperazin-1-il)benzotiazol-7-ol. No se mencionan propiedades farmacológicas para este compuesto.

5 En el documento JP 11199573, se mencionan los siguientes compuestos: fumarato de 2-(piperazin-1-il)-6-clorobenzotiazol; fumarato de 2-(piperazin-1-il)-5-clorobenzotiazol; fumarato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-metilbenzotiazol; fumarato de 2-(piperazin-1-il)-5-metilbenzo-tiazol; fumarato de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-6-clorobenzotiazol y dihidrocloruro de 2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-clorobenzotiazol.

En el documento JP 2869561, se mencionan los siguientes compuestos: 2-(piperazin-1-il)-6-cloro-benzotiazol e hidrocloreuro de 2-(piperazin-1-il)-6-(o-clorobencilamino)benzotiazol. Se indica que los compuestos son inhibidores de la adhesión plaquetaria.

10 En el documento JP 4316565, se mencionan los siguientes compuestos intermedios: 2-(4-metilpiperazin-1-il)-6-metoxibenzotiazol y 2-(4-metilpiperazin-1-il)-6-hidroxi-benzotiazol. No se mencionan propiedades farmacológicas para estos compuestos.

El objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior o proporcionar una alternativa útil.

### 15 **Definiciones**

El término "solvato" como se usa en la presente memoria es un complejo de estequiometría definida formado por un soluto (en el presente caso, un compuesto según la presente invención) y un disolvente. Son disolventes los usados comúnmente en la técnica farmacéutica, como ejemplo, agua, etanol, ácido acético y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en que la molécula de disolvente es agua.

20 El término "tratamiento" como se usa en la presente memoria significa el tratamiento y cuidado de un paciente para el fin de combatir una enfermedad, un trastorno o una afección. Se desea que el término incluya el retraso del progreso de la enfermedad, el trastorno o la afección, la mitigación o el alivio de síntomas y complicaciones y/o la cura o eliminación de la enfermedad, el trastorno o la afección. El paciente que se tiene que tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

25 Los términos "enfermedad", "afección" y "trastorno" como se usan en la presente memoria se usan indistintamente para especificar un estado de un paciente que no es el estado fisiológico normal del hombre.

El término "medicamento" como se usa en la presente memoria significa una composición farmacéutica adecuada para administración del compuesto farmacéuticamente activo a un paciente.

30 El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria significa apto para aplicaciones farmacéuticas normales, es decir no dando lugar a procesos adversos en los pacientes, etc.

El término "cantidad eficaz" como se usa en la presente memoria significa una dosis que es suficiente para que el tratamiento del paciente sea eficaz comparado con sin tratamiento.

35 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto como se usa en la presente memoria significa una cantidad suficiente para curar, mitigar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad determinada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para llevar a cabo esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la importancia de la enfermedad o lesión así como el peso y estado general del individuo. Se entenderá que la determinación de una dosis apropiada se puede conseguir usando experimentación de rutina, por construcción de una matriz de valores y puntos diferentes de ensayo en la matriz, que está todo dentro de las destrezas ordinarias de un médico o veterinario especializado.

40 Los ejemplos representativos mencionados anteriormente son realizaciones específicas de esta invención.

### **Sumario de la presente invención**

La invención se refiere a compuestos especificados en las reivindicaciones más adelante. Los compuestos de esta invención difieren estructuralmente de los compuestos conocidos.

45 La invención también se refiere a dichos compuestos para uso en el tratamiento y en particular a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

En otra realización más, la invención se refiere al uso de compuestos según la fórmula I en la fabricación de medicamentos.

### **Descripción de las realizaciones preferidas**

50 Debido a su interacción con el receptor de histamina H3, los compuestos de esta invención como se define en las reivindicaciones más adelante y en otra parte en esta memoria descriptiva, son útiles en el tratamiento de una amplia

variedad de afecciones y trastornos en que es beneficiosa una interacción con el receptor de histamina H3. Así, los compuestos pueden encontrar uso, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, el sistema gastrointestinal y el sistema endocrino.

5 Ejemplos de compuestos específicos de fórmula I son:

6) [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-il]piperidin-1-ilmetanona,

7) dimetilamida del ácido 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxílico,

8) [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-il]morfolin-4-ilmetanona,

9) 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-6-piperidin-1-ilmetilbehzotiazol,

10 10) 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-6-(morfolin-4-ilmetil)benzotiazol,

11) [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-ilmetil]dimetilamina,

16) [2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-ilmetil]dimetilamina,

17) 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)benzotiazol,

18) 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(morfolin-4-ilmetil)benzotiazol,

15 19) 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(piperidin-1-ilmetil)benzotiazol,

27) ciclopropil-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-ilmetil]amina,

31) 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-(pirrolidin-9-ilmetil)benzotiazol,

32) [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-ilmetil]dimetilamina,

33) [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-il]pirrolidin-1-ilmetanona,

20 y, en un aspecto, esta invención se refiere específicamente a cada uno de estos compuestos individualmente. En otro aspecto, esta invención se refiere específicamente a una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de estos compuestos individualmente, más específicamente a las sales específicas mencionadas en los ejemplos específicos más adelante.

25 Los compuestos de la presente invención interactúan con el receptor de histamina H3 y de acuerdo con esto, son útiles en particular en el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones en que son beneficiosas las interacciones de la histamina H3.

30 En un aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos en una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender, en otro aspecto de la invención, como ingrediente activo, al menos un compuesto junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la invención proporciona dicha composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria, que comprende de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg, tal como de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg del compuesto.

35 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos como se definió anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades y trastornos en que una inhibición del receptor de histamina H3 presenta un efecto beneficioso.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica con actividad antagonista de histamina H3 o actividad agonista inverso de histamina H3.

En otro aspecto la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para la reducción de peso.

40 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de sobrepeso u obesidad.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para la supresión del apetito o para inducción de saciedad.

45 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionados con el sobrepeso o la obesidad, tales como: dislipemia, cardiopatía, colecistopatía, artrosis y diversos tipos de cáncer tales como tumores

malignos de endometrio, mama, próstata y colon.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como bulimia o comer compulsivamente.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de IGT (Tolerancia alterada a la glucosa, por sus siglas en inglés).

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes de tipo 2.

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso o la prevención de la evolución de IGT a diabetes de tipo 2.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso o la prevención de la evolución de diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina.

- 15 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades y trastornos en que una estimulación del receptor de histamina H3 presenta un efecto beneficioso.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica con actividad agonista de histamina H3.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de rinitis alérgica, úlcera o anorexia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, narcolepsia, trastornos de falta de atención o desvelo reducido o para la regulación del sueño.

- 25 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos para la preparación de una preparación farmacéutica para el tratamiento de trastornos de las vías respiratorias, tales como asma, para regulación de secreción de ácido gástrico o para tratamiento de la diarrea.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con el receptor de histamina H3.

- 30 En otro aspecto, la cantidad eficaz del compuesto de la fórmula I general como se definió anteriormente está en el intervalo de desde aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg por día.

- 35 En un aspecto, la invención se refiere a compuestos que presentan actividad antagonista o actividad agonista inversa de los receptores de histamina H3 y que de acuerdo con esto pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones y trastornos en que es beneficioso el bloqueo de los receptores de histamina H3.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en la reducción de peso.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en el tratamiento de sobrepeso u obesidad.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en la supresión del apetito o para inducción de saciedad.

- 40 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades relacionados con el sobrepeso o la obesidad, tales como: dislipemia, cardiopatía, colecistopatía, artrosis y diversos tipos de cáncer, por ejemplo, cáncer de endometrio, mama, próstata o colon.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos de la alimentación, tales como bulimia y comer compulsivamente.

- 45 En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en el tratamiento de IGT (Tolerancia alterada a la glucosa).

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en el tratamiento de diabetes de tipo 2.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para uso en el retraso o la prevención de la evolución de

IGT a diabetes de tipo 2.

En otro aspecto, la invención proporciona los compuestos para el uso en el retraso o la prevención de la evolución de diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina.

5 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos que presentan actividad agonista de los receptores de histamina H3 y que de acuerdo con esto pueden ser útiles en el tratamiento de una amplia variedad de afecciones y trastornos en que es beneficiosa la activación de los receptores de histamina H3.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar para el tratamiento de trastornos de las vías respiratorias (tales como asma), como antidiarreicos y para la modulación de secreción de ácido gástrico.

10 Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de enfermedades asociadas a la regulación del sueño y desvelo y para el tratamiento de la narcolepsia y los trastornos de falta de atención.

Por otra parte, los compuestos de la invención se pueden usar como estimulantes de SNC o como sedantes.

15 Los compuestos presentes también se pueden usar para el tratamiento de afecciones asociadas a epilepsia. Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento de mareo y vértigo. Además, pueden ser útiles como reguladores de secreción hipotálamo-hipofisaria, como antidepresivos, como moduladores de circulación cerebral y en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de la demencia y la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de la rinitis alérgica, úlcera o anorexia.

20 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles además para el tratamiento de la jaqueca [véase, por ejemplo, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1.998; 287: 43-50] y para el tratamiento del infarto de miocardio [véase Expert Opinion on Investigational Drugs 2.000; 9: 2.537-42].

En un aspecto más de la invención, el tratamiento de un paciente con un compuesto de la presente invención se combina con dieta y/o ejercicio.

25 En un aspecto más de la invención, uno o más compuestos de la presente invención se administran junto con otra u otras sustancias activas en cualquier relación adecuada. Dichos agentes activos adicionales se pueden seleccionar, por ejemplo, de agentes antiobesidad, antidiabéticos, agentes antidislipémicos, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones que resultan de o están asociadas a la diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos que resultan de o están asociados a la obesidad.

30 Así, en un aspecto más de la invención se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con uno o más agentes antiobesidad o agentes de regulación del apetito. Tales agentes se pueden seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en: agonistas de CART (transcripto regulado de cocaína-anfetamina), antagonistas NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), agonistas de MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor de liberación de corticotropina),  
 35 antagonistas de CRF BP (proteína de unión de factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas adrenérgicos  $\beta$ 3 tales como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona de concentración de melanocitos), agonistas de CCK (colecistocinina), inhibidores de reabsorción de serotonina tales como fluoxetina, seroxat o citalopram, serotonina e inhibidores de reabsorción de noradrenalina, serotonina y compuestos noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, factores del crecimiento tales como prolactina o lactógeno placentario, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona de liberación de tireotropina), moduladores UCP 2 ó 3 (proteína 2 ó 3 de desacoplamiento), agonistas de leptina, agonistas DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptor activado de proliferador de peroxisoma), moduladores de RXR (receptor X retinoide),  
 45 agonistas de TR  $\beta$ , inhibidores de AGRP (proteína relacionada con Agouti), antagonistas de opioides (tal como naltrexona), exendina-4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar.

En una realización de la invención, un agente antiobesidad administrado junto con uno o más compuestos de la invención es leptina.

En otra realización, dicho agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina.

50 En otra realización, dicho agente antiobesidad es fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra realización más, dicho agente antiobesidad es sibutramina.

En una realización más, dicho agente antiobesidad es orlistat.

En otra realización, dicho agente antiobesidad es mazindol o fentermina.

En otra realización más, dicho agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato o ecopipam.

5 En otro aspecto más de la invención, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con uno o más agentes antidiabéticos. Agentes antidiabéticos relevantes incluyen: insulina, análogos de insulina y derivados tales como los desvelados en el documento EP 0 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, insulina humana de N<sup>eB29</sup>-tetradecanoil des(B30), el documento EP 0 214 826 y el documento EP 0 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, insulina humana Asp<sup>B28</sup>, el documento US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, insulina humana Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup>, el documento EP 0 368 187 (Aventis), por ejemplo, Lantus®, todos los cuales se incorporan en la presente memoria como referencia, derivados GLP-1, tales como los descritos en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), incorporado en la presente memoria como referencia, así como agentes hipoglucémicos activos por vía oral.

15 Los agentes hipoglucémicos activos por vía oral comprenden preferiblemente: imidazolinias, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, sensibilizadores de insulina, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP, de las células- $\beta$ , por ejemplo, abridores de los canales de potasio tales como los desvelados en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) que se incorporan en la presente memoria como referencia o mitiglinida o un bloqueador de los canales de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagón, tal como uno de los desvelados en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), los dos incorporados en la presente memoria como referencia, agonistas GLP-1, tales como los desvelados en el documento WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), incorporado en la presente memoria como referencia, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glicogenolisis, moduladores de la absorción de la glucosa, inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa cinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo lipídico tales como agentes antilipémicos, compuestos que disminuyen la absorción de alimento, PPAR (receptor activado de proliferador de peroxisoma) y agonistas RXR (receptor X retinoide), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

30 En una realización de la invención, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como insulina humana de N<sup>eB29</sup>-tetradecanoil des(B30), insulina humana Asp<sup>B28</sup>, insulina humana Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup>, Lantus® o una preparación mixta que comprende una o más de éstas.

35 En una realización más de la invención, se pueden administrar uno o compuestos de la presente invención junto con una sulfonilurea, por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida, glicazida o gliburida.

En otra realización de la invención, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con una biguanida, por ejemplo, metformina.

En otra realización más de la invención, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

40 En otra realización más de la invención, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con un sensibilizador de insulina tiazolidinodiona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174 o un compuesto desvelado en los documentos WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292, todos los cuales se incorporan en la presente memoria como referencia.

45 En otra realización más de la invención, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con un sensibilizador de insulina, por ejemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o un compuesto desvelado en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192 o WO 00/63193 o en los documentos WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 o WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), todos los cuales se incorporan en la presente memoria como referencia.

50 En una realización más de la invención, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.

55 En otra realización de la invención, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con un agente que actúe sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células- $\beta$ , por ejemplo, tolbutamida,

glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

En otra realización más de la invención, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con nateglinida.

- 5 En otra realización más, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con un agente antihiperlipémico o un agente antilipémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

En otra realización más de la invención, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con un agente antilipémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

- 10 En otro aspecto de la invención, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con más de uno de los compuestos mencionados, por ejemplo, junto con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

- 15 Además, se pueden administrar uno o más compuestos de la presente invención junto con uno o más agentes antihipertensivos. Ejemplos de agentes antihipertensivos son bloqueadores- $\beta$  tales como: alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima de conversión de angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueadores de los canales de calcio tales como: nifedipina, felodipina, nicaldipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo y bloqueadores- $\alpha$  tales como:  
20 doxazosin, urapidil, prazosin y terazosin. Además se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>a</sup> Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1.995.

Se debería entender que se considera que cualquier combinación adecuada de compuestos según la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos mencionados y opcionalmente otra u otras sustancias activas más están dentro del alcance de la presente invención.

- 25 Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales y se pretende que se incluya cualquier enantiómero, como enantiómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de los mismos dentro del alcance de la invención.

- 30 Además, cuando un doble enlace o un sistema de anillo totalmente o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con capacidad de rotación restringida están presentes en la molécula se pueden formar diastereómeros. Se pretende que cualquier diastereómero, diastereómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos estén incluidos dentro del alcance de la invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras y se pretende que cualquier forma tautómera, que los compuestos puedan formar, esté incluida dentro del alcance de la presente invención.

- 35 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metal farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquilado. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de  
40 ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos: fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, AEDT, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y similares. Más ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico  
45 farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J Pharm Sci 1.977; 66: 2, que se incorporan en la presente memoria como referencia. Ejemplos de sales de metal incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares. Ejemplos de sales de amonio y de amonio alquilado incluyen sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y similares.

- 50 También se destinan como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables los hidratos que los presentes compuestos pueden formar.

Las sales de adición de ácido se pueden obtener como productos directos de síntesis de compuestos. Alternativamente, la base libre se puede disolver en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado y la sal aislada por evaporación del disolvente o separando de otro modo la sal y el disolvente.

- 55 Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular estándar

usando métodos conocidos para el experto en la materia. Dichos solvatos también se tiene que entender que están dentro del alcance de la presente invención.

### **Composiciones farmacéuticas**

5 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o junto con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis única o múltiple. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como cualquier otro adyuvante y excipientes conocidos según técnicas convencionales, tales como las desveladas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1.995. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administración por cualquier vía adecuada, tales como la

10 vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo preferida la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá del estado general y la edad del individuo que se tenga que tratar, la naturaleza del estado que se tenga que tratar y el ingrediente activo elegido.

15 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, tabletas, polvos y gránulos. En el caso de que sea apropiado, se pueden preparar con recubrimientos, tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular de manera que proporcionen liberación controlada del ingrediente activo, tal como liberación continua o prolongada según métodos conocidos en la técnica.

20 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen: disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables, acuosas y no acuosas, estériles, así como polvos estériles que se tienen que reconstituir en disoluciones o dispersiones inyectables, estériles, previamente a su uso. Se tiene que entender también que las formulaciones inyectables de medicamento de liberación lenta están dentro del alcance de la presente invención.

25 Otras formas de administración adecuadas incluyen: supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

Una dosis oral típica está en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente de desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día y más preferiblemente de desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día,

30 administrado en una o más dosis, tal como de 1 a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del individuo tratado, la naturaleza y la importancia de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante que se tenga que tratar y otros factores evidentes para los expertos en la materia.

35 Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos para los expertos en la materia. Una forma farmacéutica unitaria típica para administración oral una o más veces al día, tal como de 1 a 3 veces al día, puede contener de 0,05 a aproximadamente 1.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg de un compuesto (o una sal u otro derivado del mismo como se explicó anteriormente), según la invención.

40 Para vías parenterales, tales como intravenosa, intratecal, intramuscular y administración similar, las dosis típicas son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para administración oral.

Los compuestos de esta invención se utilizan en general como sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto con una funcionalidad de base libre. Cuando un compuesto de la fórmula I contiene una funcionalidad de base libre, tales sales se preparan de una

45 manera convencional por tratamiento de una disolución o suspensión de la forma de base libre del compuesto de fórmula I con un equivalente químico (equivalente ácido-base) de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos y orgánicos relevantes se mencionaron anteriormente. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de la invención con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto junto con un catión adecuado, tal como ión sodio o amonio.

50 Para administración parenteral, se pueden emplear disoluciones de los nuevos compuestos de la fórmula I en disolución acuosa estéril, propilenglicol acuoso o aceite de sésamo o cacahuete. Tales disoluciones acuosas se deberían tamponar adecuadamente si es necesario y hacer primero isotónico el diluyente líquido con suficiente disolución salina o glucosa. Las disoluciones acuosas son en particular adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente

55 disponibles por técnicas estándar conocidas para los expertos en la materia.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas, sólidos, inertes, disolución acuosa estéril y

diversos disolventes orgánicos. Ejemplos de portadores sólidos son: lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico o alquil éteres inferiores de celulosa. Ejemplos de portadores líquidos son: jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietilenos o agua. De manera similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación continua conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación de los nuevos compuestos de la fórmula I y los portadores farmacéuticamente aceptables se administran después fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración desveladas. Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en forma farmacéutica unitaria por métodos conocidos en la técnica de farmacia.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo y que puede incluir un excipiente adecuado. Estas formulaciones pueden estar en forma de polvo o gránulos, como una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

Si se usa un portador sólido para administración oral, la preparación se puede comprimir, colocar en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulo o puede estar en la forma de un comprimido medicinal o tableta. La cantidad de portador sólido puede variar ampliamente, pero normalmente será desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o disolución líquida acuosa o no acuosa.

Un comprimido típico, que se puede preparar por técnicas de formación de comprimidos convencionales, puede contener en el núcleo 5,0 mg de un compuesto de la invención, 67,8 mg de lactosa Ph. Eur., 31,4 mg de celulosa, microcristalina (Avicel), 1,0 mg de Amberlite@IRP88 (es decir, Polacrillin potasio NF, disgregante de comprimidos, Rohm and Haas) y estearato de magnesio Ph. Eur. q. s. con un recubrimiento de aproximadamente 9 mg de hidroxipropilmetilcelulosa y aproximadamente 0,9 mg de Mywacett 9-40 T (que es monoglicérido acilado usado como plastificante para recubrimiento de películas).

Si se desea, la composición farmacéutica de esta invención puede comprender el compuesto de la invención junto con una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales, por ejemplo, sustancias elegidas entre las descritas en lo anterior.

En pocas palabras, los compuestos de esta invención se pueden preparar de una manera conocida de por sí o análogos con procedimientos conocidos.

Todos los títulos y subtítulos se usan en la presente memoria por conveniencia sólo y no se deberían interpretar como limitantes de la invención de ningún modo.

El uso de cualquiera y de todos los ejemplos o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionados en la presente memoria, se destina simplemente a esclarecer mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique de otro modo. No se debería interpretar ningún lenguaje en la memoria descriptiva como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

La citación e incorporación de documentos de patente en la presente memoria se hace por conveniencia sólo y no refleja ninguna consideración de la validez, patentabilidad y/o aplicabilidad de tales documentos de patente. La mención en la presente memoria de referencias no es la admisión de que constituyen técnica anterior.

En la presente memoria, la expresión "comprenden se tiene que interpretar que significa ampliamente "incluye", "contiene" o "comprende" (directrices EPO C 4.13).

Esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia objeto referidos en las reivindicaciones adjuntas a la misma como permite la ley aplicable.

Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustración, no como limitación.

### Ejemplos

Los ejemplos representativos mencionados anteriormente son realizaciones específicas de esta invención. En los ejemplos más adelante, se pretende que los siguientes términos tengan los siguientes significados generales: d es día(s), g es gramo(s), h es hora(s), Hz es hertzio, kD es kiloDalton(s), l es litro(s), M es molar, mbar es milibar, mg es miligramo(s), min es minuto(s), ml es mililitro (s), mM es milimolar, mmol es milimol(es), mol es mol(es), N es normal, ppm es partes por millón, psi es libras por pulgada cuadrada, APCI es ionización química a presión atmosférica, ESI es ionización por electropulverización, i.v. es intravenosa, m/z es relación masa a carga, pf/Pf es punto de fusión, MS es espectrometría de masas, HPLC es cromatografía líquida de alta presión, RP es fase inversa, HPLC-MS es cromatografía líquida de alta presión - espectrometría de masas, RMN es espectroscopía de resonancia magnética

nuclear, p. o. es por oral,  $R_f$  es movilidad TLC relativa,  $t_a$  es temperatura ambiente, s. c. es subcutánea, TLC es cromatografía de capa fina,  $t_r$  es tiempo de retención, BOP es (1benzotriazoliloxi)tris(dimetilamino)fosfoniohexafluorofosfato, CDI es carbonildiimidazol, DCM es diclorometano,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , cloruro de metileno, DBU es 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno, DEAD es azodicarboxilato de dietilo, DIC es 1,3-diisopropilcarbodiimida, DIPEA es *N,N*-diisopropil-etilamina, DMA es *N,N*-dimetilacetamida, DMF es *N,N*-dimetilformamida, DMPU es *N,N'*-dimetilpropilenurea, 1,3-dimetil-2-oxohexahidropirimidina, DMSO es dimetilsulfóxido, EDAC es hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida,  $\text{Et}_2\text{O}$  es dietil éter, EtOAc es acetato de etilo, HMPA es triamida del ácido hexametilfosfórico, HOAt es 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, HOBt es 1-hidroxibenzotriazol, LAH es hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ), LDA es diisopropilamida de litio, MeCN es acetonitrilo, MeOH es metanol, NMM es *N*-metilmorfolina (4-metilmorfolina), NMP es *N*-metilpirrolidin-2-ona, TEA es trietilamina, TFA es acético trifluoroácido, THF es tetrahidrofurano, THP es tetrahidropirano, TTFH es hexafluorofosfato de fluoro-*N,N,N',N'*-tetrametilformamidinio,  $\text{CDCl}_3$  es deuterocloroformo,  $\text{CD}_3\text{OD}$  es tetradeuterometanol y  $\text{DMSO-d}_6$  es hexadeuterodimetilsulfóxido.

En pocas palabras, los compuestos de esta invención se pueden preparar de una manera conocida de por sí o análogos con procedimientos conocidos.

### Procedimientos experimentales generales

Se registraron espectros de RMN en un espectrómetro 300 ó 400 MHz de Bruker. Los desplazamientos ( $\delta$ ) se proporcionan en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano como patrón de referencia interna.

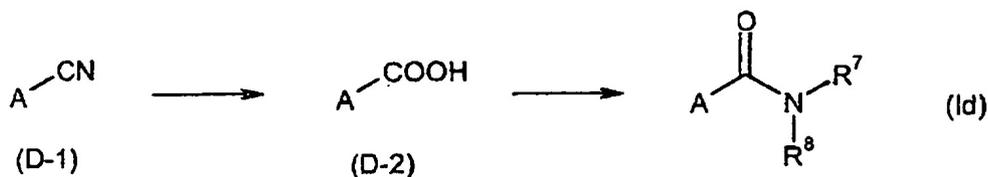
**Método A de HPLC.** Se realizaron los análisis RP en un Shimadzu LC-20 usando un YMC-ODS, 5,0  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 50 mm; elución en gradiente, 0 % a 30 % de disolvente B (0,1% de TFA en acetonitrilo) en disolvente A (0,1% de TFA en agua) en 6 min y después se mantuvo durante 2 min, 2,5 ml/min, detección a 220 nm, temperatura 30°C.

**Método B de HPLC.** Se realizaron los análisis RP en un Shimadzu LC-20 usando un YMC-ODS, 5,0  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 50 mm; elución de gradiente, 0 % a 60 % de disolvente B (0,1% de TFA en acetonitrilo) en disolvente A (0,1% de TFA en agua) en 8 min y después se mantuvo durante 2 min, 2,5 ml/min, detección a 220 nm, temperatura 30°C.

Los ejemplos dados más adelante y los procedimientos generales descritos en la presente memoria se refieren a compuestos intermedios y productos finales identificados en la memoria descriptiva y en los esquemas de síntesis. La preparación de los compuestos de la presente invención se describe en detalle usando los siguientes ejemplos. Ocasionalmente, la reacción puede no ser aplicable como se describe para cada compuesto incluido dentro del alcance desvelado de la invención. Los compuestos para los que tiene lugar esto serán reconocidos fácilmente por los expertos en la materia. En estos casos, las reacciones se pueden realizar con éxito por modificaciones convencionales conocidas para los expertos en la materia que es, por protección apropiada de grupos de interferencia, cambiando a otros reactivos convencionales o por modificación de rutina de condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones desveladas en la presente memoria o de otro modo convencionales serán aplicables para la preparación de los correspondientes compuestos de la invención. En todos los métodos preparativos, todos los materiales de partida se conocen o se pueden preparar por un experto en la materia en analogía con la preparación de compuestos conocidos similares o por los Procedimientos Generales O, E y O descritos en la misma. Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustración, no como limitación.

### Procedimiento general D

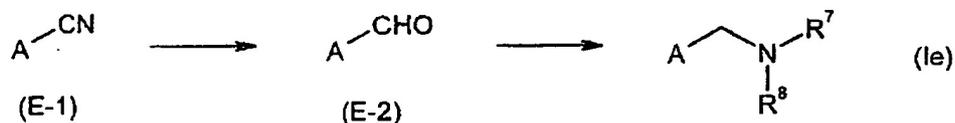
Los compuestos de la invención incluyendo un grupo  $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^7\text{R}^8$  en el que  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son como se define en cada compuesto, (compuestos que en la presente memoria se designan fórmula Id) se pueden preparar como se indica en líneas generales más adelante:



Un ácido carboxílico de fórmula D-2 se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula  $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$  para proporcionar una amida de fórmula Id. Esta reacción se puede llevar a cabo por activación del ácido carboxílico con, por ejemplo, HOBt/EDAC en un disolvente adecuado como, por ejemplo, THF y a una temperatura de hasta reflujo. Se puede preparar un ácido carboxílico de fórmula D-2 por hidrólisis de un nitrilo de fórmula D-1. Esta reacción se puede llevar a cabo bajo fuertes condiciones ácidas, por ejemplo, en ácido clorhídrico 6 N a una temperatura de hasta reflujo. Se pueden preparar compuestos de fórmula D-1 según otros Procedimientos Generales descritos en la presente memoria.

### Procedimiento general E

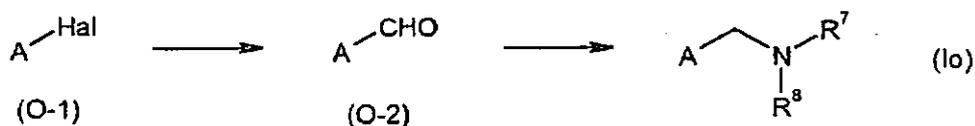
Se pueden preparar compuestos de la invención incluyendo un grupo  $-\text{CH}_2-\text{NR}^7\text{R}^8$  en el que  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son como se define en cada compuesto, (compuestos que en la presente memoria se designan fórmula Ie) como se indica en líneas generales más adelante:



- 5 Un carboxaldehído de fórmula E-2 se puede hacer reaccionar con una amina de fórmula  $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$  bajo condiciones reductoras para proporcionar una amina de fórmula Ie. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura de hasta reflujo. El agente reductor puede ser, por ejemplo,  $\text{NaCNBH}_3$  o  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , eventualmente en presencia de un catalizador ácido como, por ejemplo, ácido acético. Se puede preparar un carboxaldehído de fórmula E-2 por reducción de un nitrilo de fórmula E-1. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura de hasta reflujo. El agente reductor puede ser, por ejemplo, DIBAL. Se pueden preparar compuestos de fórmula E-1 según otros Procedimientos Generales descritos en la presente memoria.

#### Procedimiento general

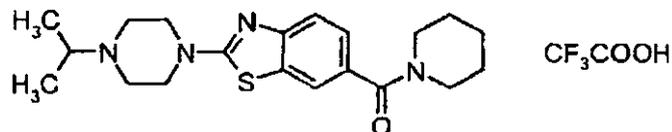
- 15 Se pueden preparar compuestos de la invención incluyendo un grupo  $-\text{CH}_2-\text{NR}^7\text{R}^8$  en el que  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son como se define en cada compuesto (compuestos que en la presente memoria se designan fórmula Io) como se indica en líneas generales más adelante:



- 20 Se puede hacer reaccionar un carboxaldehído de fórmula O-2 con una amina de fórmula  $\text{R}^7\text{R}^8\text{NH}$  bajo condiciones reductoras para proporcionar una amina de fórmula Io: Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,2-dicloroetano, a una temperatura de hasta reflujo. El agente reductor puede ser, por ejemplo,  $\text{NaCNBH}_3$  o  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , eventualmente en presencia de un catalizador ácido como, por ejemplo, ácido acético. Se puede preparar un carboxaldehído de fórmula O-2 a partir de un halogenuro de fórmula O-1 por reacción con una base fuerte como, por ejemplo, *n*-butillitio seguido por adición de un agente de formilación como, por ejemplo, DMF. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado como, por ejemplo, tetrahidrofurano a una temperatura por debajo de  $-78^\circ\text{C}$ . Se pueden preparar compuestos de fórmula O-1 según otros Procedimientos Generales descritos en la presente memoria.

#### Ejemplo 6 (Procedimiento general D)

Trifluoroacetato de [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-il]piperidin-1-ilmetanona

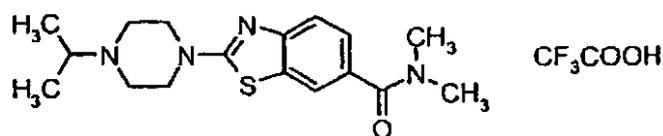


- 30 A una disolución de ácido 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxílico (800 mg, 2,1 mmol) en THF (14 ml) se añadió HOBt (342 mg, 2,5 mmol), EDAC (807 mg, 4,2 mmol), trietilamina (1,7 g, 17 mmol) y piperidina (718 mg, 8,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a  $40-50^\circ\text{C}$  durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (100:1  $\rightarrow$  50:1) para proporcionar el producto bruto, que se purificó además por HPLC preparativa para proporcionar 167 mg (21%) de [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-il]piperidin-1-ilmetanona como una sal de trifluoroacetato.

$^1\text{RMN}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,64 (d, 1 H); 7,43 (d, 2 H); 7,28 (dd, 1 H); 4,08-4,28 (m, 2 H); 3,42-3,62 (m, 7 H); 3,08-3,35 (m, 4 H); 1,48-1,59 (m, 4 H); 1,36-1,40 (m, 2 H); 1,23 (d, 6 H).

#### Ejemplo 7 (Procedimiento general D)

Trifluoroacetato de la dimetilamida del ácido 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxílico

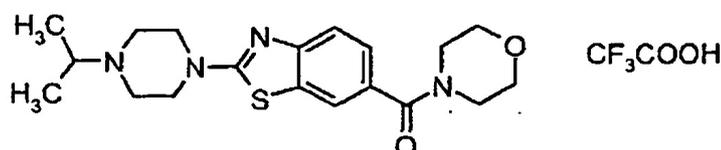


5 A una disolución de ácido 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxílico (800 mg, 2,1 mmol) en THF (14 ml) se añadió HOBt (342 mg, 2,5 mmol), EDAC (807 mg, 4,2 mmol), trietilamina (1,7 g, 17 mmol) e hidrocloreto de dimetilamina (689 mg, 8,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40-50°C durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1 → 50 : 1) como eluyente para proporcionar el producto bruto, que se purificó además por HPLC preparativa para proporcionar 178 mg (25%) de dimetilamida del ácido [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxílico como una sal de trifluoroacetato.

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,66 (d, 1 H); 7,42 (d, 2 H); 7,32 (dd, 1 H); 4,08-4,22 (m, 2 H); 3,42-3,65 (m, 5 H); 3,11-3,28 (m, 2 H); 2,92 (s, 3 H); 2,83 (s, 3 H); 1,21 (d, 6 H).

### Ejemplo 8 (Procedimiento general D)

Trifluoroacetato de [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-il]morfolin-4-ilmetanona

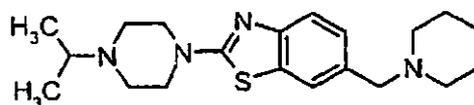


15 A una disolución de ácido 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxílico (800 mg, 2,1 mmol) en THF (14 ml) se añadieron HOBt (342 mg, 2,5 mmol), EDAC (807 mg, 4,2 mmol), trietilamina (1,7 g, 17 mmol) y morfolina (735 mg, 8,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40-50°C durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice con un gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (100:1 → 50:1) como eluyente para proporcionar el producto bruto, que se purificó además por HPLC preparativa para proporcionar 224 mg (28%) de [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)benzotiazol-6-il]morfolin-4-ilmetanona como una sal de trifluoroacetato.

20 RMN<sup>1</sup> (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,64 (s, 1 H); 7,40 (d, 2 H); 7,29 (dd, 1 H); 4,02-4,23 (m, 2 H); 3,49-3,69 (m, 11 H); 3,35-3,49 (m, 2 H); 3,07-3,28 (m, 2 H); 1,19 (s, 6 H)

### Ejemplo 9 (Procedimiento general E)

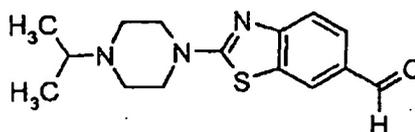
2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)-6-piperidin-1-ilmetilbenzotiazol



25

#### Etapa A:

2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxaldehído



30 A una disolución de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carbonitrilo (5,0 g, 0,0175 mol) en THF (150 ml) a -78 °C, se añadió gota a gota DIBAL-H (175 ml, 0,0175 mol). Después de la adición, se dejó que la mezcla se calentara a -40°C y se agitó durante una hora a esa temperatura. Se añadió gota a gota una mezcla de H<sub>2</sub>O/THF (1:4, 250 ml). Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y después se filtró. Se evaporaron los volátiles del líquido filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1), para proporcionar 2,5 g (49%) de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxaldehído.

35 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10 (d, 6 H); 2,69 (t, 4 H); 2,81-2,85 (M, 1 H); 3,74 (t, 4 H); 7,58 (d, 1 H); 7,79 (dd,

1 H); 8,12 (d, 1 H); 9,92 (s, 1 H).

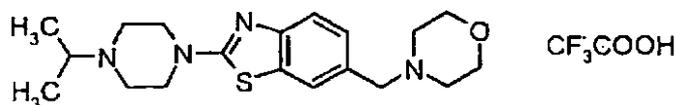
**Etapa B:**

A una disolución de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxaldehído (0,5 g, 1,73 mmol) y AcOH (11 mg, 0,173 mmol) en THF (5 ml), se añadieron sucesivamente piperazina (0,34 ml, 3,46 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (132 mg, 2,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 63°C durante 12 horas. Se retiró el disolvente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se evaporaron los volátiles y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y metanol (10:1) para proporcionar 160 mg (26%) de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-6-piperidin-1-il-metilbenzotiazol.

<sup>1</sup>RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,10 (d, 6 H); 1,59 (m, 2 H); 1,72-1,76 (m, 4 H); 2,70 (t, 4 H); 2,72-2,79 (m, 1 H); 2,92 (a s, 4 H); 3,65 (t, 4 H); 4,03 (s, 2 H); 7,35 (dd, 1 H); 7,49 (d, 1 H); 7,75 (s, 1 H).

**Ejemplo 10 (Procedimiento general E)**

Trifluoroacetato de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-6-(morfolin-4-ilmetil)benzotiazol,

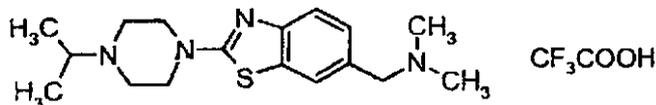


A una disolución de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxaldehído (0,5 g, 1,73 mmol) y AcOH (11 mg, 0,173 mmol) en THF (5 ml), se añadieron sucesivamente morfolina (0,31 ml, 3,46 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (132 mg, 2,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 63°C durante 12 horas. Se retiró el disolvente y se extrajo el residuo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se evaporaron los volátiles y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 130 mg (21%) de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-6-(morfolin-4-ilmetil)benzotiazol como una sal de trifluoroacetato.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,25 (d, 6 H); 3,07-3,32 (m, 6 H); 3,49-3,66 (m, 7 H); 3,96 (d, 2 H); 4,20 (d, 2 H); 4,31 (s, 2H); 7,37 (dd, 1 H); 7,49 (d, 1 H); 7,75 (s, 1 H).

**Ejemplo 11 (Procedimiento general E)**

Trifluoroacetato de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-ilmetil]dimetilamina,

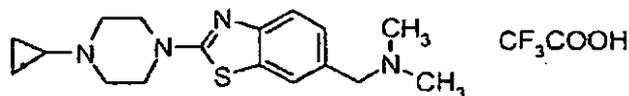


A una disolución de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxaldehído (0,7 g, 2,42 mmol) y AcOH (291 mg, 4,84 mmol) en THF, se añadieron sucesivamente hidrocloreto de dimetilamina (397 mg, 4,84 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (245 mg, 3,88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 63°C durante 12 horas. Se retiró el disolvente y se extrajo el residuo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se evaporaron los volátiles y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 250 mg (32%) de [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-ilmetil]dimetilamina como una sal de trifluoroacetato.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,22 (d, 6 H); 2,69 (s, 6 H); 3,12-3,22 (m, 2 H); 3,47-3,51 (m, 5 H); 4,14- 4,20 (m, 4 H); 7,32 (dd, 1 H); 7,46 (d, 1 H); 7,71 (s, 1 H).

**Ejemplo 16 (Procedimiento general E)**

Trifluoroacetato de [2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-ilmetil]dimetilamina,

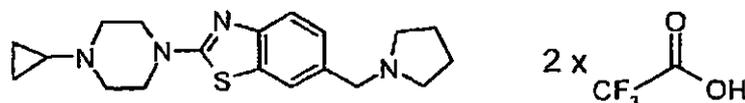


A una disolución de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxaldehído (500 mg, 1,7 mmol) en metanol (14 ml) y THF (28 ml) se añadió hidrocloreto de dimetilamina (277 mg, 3,4 mmol), ácido acético (22 mg, 0,4 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (158 mg, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a 63°C durante la noche. Después se concentró la mezcla resultante a presión reducida y se diluyó el residuo con diclorometano (15 ml). La mezcla se lavó con salmuera y se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 367 mg (32%) de [2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-ilmetil]-dimetil-amina como una sal de trifluoroacetato.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,75 (d, 1 H); 7,50 (d, 1 H); 7,36 (dd, 2 H); 4,24 (s, 2 H); 4,15-3,15 (m, 8 H); 2,85-2,75 (m, 1 H); 2,73 (s, 6 H); 0,98-0,88 (m, 4 H).

### Ejemplo 17 (Procedimiento general E)

Trifluoroacetato de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)benzotiazol



5

A una disolución de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxaldehído (500 mg, 1,7 mmol) en MeOH (14 ml) y THF (28 ml) se añadió pirrolidina (242 mg, 3,4 mmol), ácido acético (22 mg, 0,4 mmol) y  $\text{NaCNBH}_3$  (158 mg, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a  $63^\circ\text{C}$  durante la noche. Después se concentró la mezcla a presión reducida y se añadió diclorometano (15 ml). La mezcla se lavó con salmuera y se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 318 mg (27%) de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)-benzotiazol como una sal de trifluoroacetato.

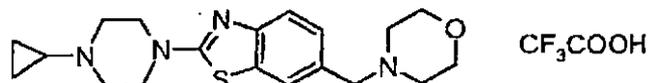
10

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,80 (s, 1 H); 7,53 (d, 1 H); 7,42 (d, 1 H); 4,34 (s, 2 H); 4,30-3,48 (m, 8 H); 3,48-3,35 (m; 2 H); 3,19-3,05 (m, 2 H); 2,90-2,80 (m, 1 H); 2,15-1,97 (m, 2 H); 1,97-1,80 (m, 2 H); 1,05-0,88 (m, 4 H).

HPLC (Método B):  $t_r$  = 2,02 min (97,9%).

### 15 Ejemplo 18 (Procedimiento general E)

Trifluoroacetato de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(morfolin-4-ilmetil)benzotiazol



20

A una disolución de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxaldehído (500 mg, 1,7 mmol) en MeOH (14 ml) y THF (28 ml) se añadió morfolina (296 mg, 3,4 mmol), ácido acético (22 mg, 0,4 mmol) y  $\text{NaCNBH}_3$  (158 mg, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a  $63^\circ\text{C}$  durante la noche. Después se concentró la mezcla resultante a presión reducida y se diluyó el residuo con diclorometano (15 ml). La mezcla se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 306 mg (31%) de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(morfolin-4-ilmetil)-benzotiazol como una sal de trifluoroacetato.

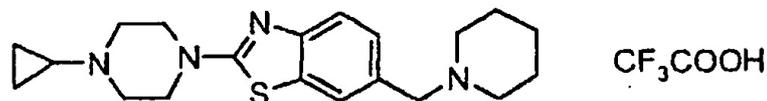
25

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,75 (d, 1 H); 7,49 (d, 1 H); 7,37 (dd, 1 H); 4,30 (s, 2 H); 4,20-3,40 (m, 12 H); 3,35-3,25 (m, 2 H); 3,18-3,02 (m, 2 H); 2,85-2,75 (m, 1 H); 0,98-0,88 (m, 4 H).

HPLC (Método B):  $t_r$  = 2,70 min (95,1%).

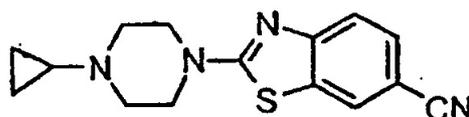
### Ejemplo 19 (Procedimiento general E)

Trifluoroacetato de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(piperidin-1-ilmetil)benzotiazol



### 30 Etapa A:

2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carbonitrilo

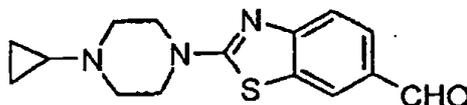


35

Una suspensión de 2-clorobenzotiazol-6-carbonitrilo (3,5 g, 18 mmol), 1-ciclopropil-piperazina (3,63 g, 28,8 mmol) y cloruro de amonio (0,96 g, 18 mmol) en butan-1-ol (112 ml) se calentó a reflujo durante 48 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y se diluyó el residuo con agua (30 ml). La mezcla se hizo alcalina con carbonato de potasio y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2 g (43%) de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carbonitrilo.

**Etapa B:**

2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carbaldehído



5 A una disolución de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carbonitrilo (2 g, 7 mmol) en tolueno se añadió DIBAH (15,5 ml, 15,5 mmol, 1 M en tolueno) gota a gota a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (disolución al 5% en agua). Se filtró la mezcla y el líquido filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar 1,7 g (85%) de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxaldehído.

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,92 (s, 1 H); 8,12 (d, 1 H); 7,79 (dd, 1 H); 7,57 (d, 1 H); 3,66 (t, 4 H); 2,75 (t, 4 H); 1,75-1,65 (m, 1 H); 0,55-0,40 (m, 4 H).

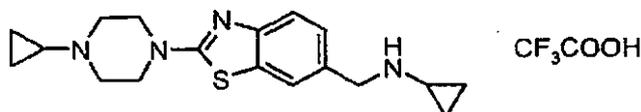
**Etapa C:**

15 A una disolución de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxaldehído (500 mg, 1,7 mmol) en MeOH (14 ml) y THF (28 ml) se añadió piperidina (290 mg, 3,4 mmol), ácido acético (22 mg, 0,4 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (158 mg, 2,7 mmol). La mezcla se agitó a 63°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) al residuo. La mezcla se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 332 mg (28%) de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(piperidin-1-ilmetil)benzotiazol como una sal de trifluoroacetato.

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,84 (s, 1 H); 7,57 (d, 1 H); 7,50 (d, 1 H); 4,28 (s, 2 H); 4,24-3,50 (m, 8 H); 3,45-3,32 (m, 2 H); 2,98-2,80 (m, 3 H); 1,95-1,80 (m, 2 H); 1,80-1,70 (m, 1 H); 1,70-1,52 (m, 2 H); 1,49-1,30 (m, 1 H); 1,10-0,90 (m, 4H). HPLC (Método B): t<sub>r</sub> = 2,78 min (99%).

**Ejemplo 27 (Procedimiento general E)**

Trifluoroacetato de ciclopropil-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-ilmetil]-amina

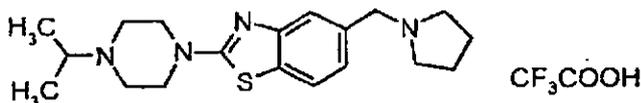


25 A una disolución de 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carbaldehído (400 mg, 1,39 mmol) y ciclopropilamina (159 mg, 2,78 mmol) en una mezcla 1:3 de CH<sub>3</sub>OH y THF (40 ml) se añadió AcOH (417 mg, 6,95 mmol), seguido por NaCNBH<sub>3</sub> (140 mg, 2,22 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h y después se evaporaron los volátiles. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por la HPLC preparativa para proporcionar 362 mg (79%) de ciclopropil-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-benzotiazol-6-ilmetil]-amina como una sal de trifluoroacetato.

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,87 (d, 1 H); 7,60 (d, 1 H); 7,46 (dd, 1 H); 4,38 (s, 2 H); 4,10-3,85 (m, 4 H); 3,65-3,55 (m, 4 H); 2,95-2,85 (m, 1H); 2,85-2,72 (m, 1 H); 1,15-0,80 (m, 8 H). HPLC (Método B): t<sub>r</sub> = 2,63 min (99,8%).

**Ejemplo 31 (Procedimiento general E)**

Trifluoroacetato de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-pirrolidin-1-ilmetilbenzotiazol



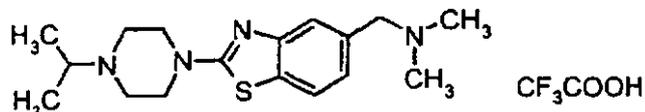
35 A una disolución de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-carbaldehído (270 mg, 0,93 mmol) y pirrolidina (133 mg, 1,86 mmol) en CH<sub>3</sub>OH/THF (12 ml, 1:2) se añadió ácido acético (179 mg, 2,98 mmol) y NaCNBH<sub>3</sub> (173 mg, 2,98 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 12 h. Se retiraron los volátiles y el residuo se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por la HPLC preparativa. Esto proporcionó 306 mg (48%) de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-pirrolidin-1-ilmetilbenzotiazol como una sal de trifluoroacetato.

40 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7,78 (d, 1 H); 7,56 (d, 1 H); 7,28 (dd, 1 H); 4,36 (s, 2 H); 4,30-4,20 (m, 2 H); 3,70-3,52 (m, 5 H); 3,48-3,38 (m, 2 H); 3,35-3,25 (m, 2 H); 3,18-3,05 (m, 2 H); 2,12-2,00 (m, 2 H); 1,90-1,80 (m, 2 H); 1,29 (d, 6

H). HPLC (Método B):  $t_r = 2,28$  min (98,3%).

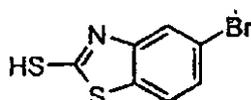
### Ejemplo 32 (Procedimiento general O)

Trifluoroacetato de [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-ilmetil]dimetilamina



#### 5 Etapa A:

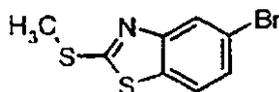
5-Bromobenzotiazol-2-tiol



10 A una disolución de 5-bromo-2-fluorobencenamina (200 mg, 1,28 mmol) en N-metil-2-pirrolidina (1,5 ml) se añadió o-  
etilcarbonoditioato de potasio (410 mg, 2,56 mmol). La mezcla se calentó a 140°C durante 2 h. La mezcla de  
reacción se vertió en una gran cantidad de agua, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se filtró para  
proporcionar 300 mg de 5-bromo-benzotiazol-2-tiol (95%).

#### Etapa B:

5-Bromo-2-(metiltio)benzo[d]tiazol

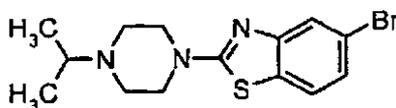


15 A una disolución de 5-bromobenzo[d]tiazol-2-tiol (24 mg, 0,098 mmol) en EtOH (1,5 ml) se añadió trietilamina (10  
mg, 0,098 mmol) y yoduro de metilo (14 mg, 0,098 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después se  
extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se  
secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar 20 mg de 5-bromo-2-(metiltio)benzotiazol (80%).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (s, 1 H); 7,60 (d, 1 H); 7,39 (d, 1 H); 2,79 (s, 3 H).

#### 20 Etapa C:

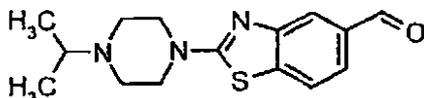
5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol



25 Una mezcla de 5-bromo-2-(metiltio)benzotiazol (200 mg, 0,77 mmol), 1-isopropil-piperazina (985 mg, 7,7 mmol) y  
piridina (610 mg, 7,7 mmol) se calentó a 160°C durante 36 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida  
y se extrajo el residuo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera,  
se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice  
(eluyente: EtOAc al 2% en Éter de petróleo) para proporcionar 200 mg (77%) de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-  
il)benzotiazol.

#### Etapa D:

30 2-(4-Isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-carbaldehído



35 A una disolución de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol (300 mg, 0,88 mmol) en THF seco se añadió n-  
BuLi gota a gota durante 10 min a -78°C. Después de 30 min, se añadió gota a gota DMF a -78°C. La mezcla de  
reacción se agitó después durante 1,5 h a -78°C, se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con acetato de etilo  
para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente:

diclorometano al 1% en metanol). Esto proporcionó 240 mg (94%) de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-carbaldehído.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,03 (s, 1 H); 7,98 (s, 1 H); 7,72 (d, 1 H); 7,60 (d, 1 H); 3,66 (s, 4 H); 2,85-2,75 (m, 1 H); 2,70-2,60 (m, 4 H); 1,09 (d, 6 H).

5 Etapa E:

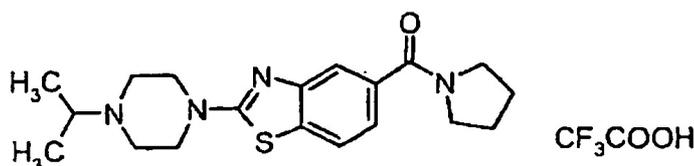
A una disolución de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-carbaldehído (500 mg, 1,73 mmol) e hidrocloreto de dimetilamina (282 mg, 3,46 mmol) en THF (27,5 ml) y MeOH (13,7 ml) se añadió ácido acético (166 mg, 2,77 mmol), seguido por  $\text{NaCNBH}_3$  (160 mg, 2,77 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida, se neutralizó con una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a pH 7 y se filtró. Se extrajo el residuo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 251 mg (46%) de [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-il-metil]dimetilamina como una sal de trifluoroacetato.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,78 (d, 1 H); 7,54 (s, 1 H); 7,21 (d, 1 H); 4,29 (s, 2 H); 4,23 (d, 2 H); 3,65-3,50 (m, 5 H); 3,32-3,20 (m, 2 H); 2,774 (s, 6 H); 1,29 (d, 6 H).

15 HPLC (Método B):  $t_r$  = 2,05 min (96,0%).

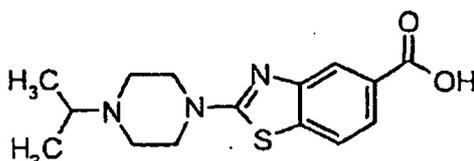
**Ejemplo 33 (Procedimiento general D)**

Trifluoroacetato de [2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-il]pirrolidin-1-ilmetanona



Etapa A:

20 Ácido 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-carboxílico



Una disolución de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-carbonitrilo (300 mg, 1,04 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 315 mg (99%) de ácido 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-benzotiazol-5-carboxílico, que se usó directamente en la etapa siguiente.

25

Etapa B:

Una disolución de ácido 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-carboxílico (530 mg, 1,75 mmol), pirrolidina (149 mg, 2,10 mmol) y DIEA en THF (7,3 ml) se agitó durante 30 min a ta. Después se añadió PyBOP y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se neutralizó con una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a pH 7. Después se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. El residuo se purificó con HPLC preparativa para proporcionar 490 mg (78%) de (2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-il)(pirrolidin-1-il)metanona como una sal de trifluoroacetato.

30

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,77 (d, 1 H); 7,53 (s, 1 H); 7,25 (d, 1 H); 4,24 (d, 2 H); 3,65-3,50 (m, 5 H); 3,49 (t, 2 H); 3,36 (t, 2 H); 3,25 (s, 2 H); 1,95-1,85 (m, 2 H); 1,83-1,73 (m, 2 H); 1,29 (d, 6 H).

35

HPLC (Método B):  $t_r$  = 2,86 min (96,9%).

**Métodos farmacológicos**

La capacidad de los compuestos para interactuar con el receptor de histamina H3 se puede determinar por los siguientes ensayos de unión *in vitro*.

40 **Ensayo de unión I**

Se homogeniza cortex cerebral de rata en K-Hepes enfriado con hielo, tampón de  $MgCl_2$  5 mM pH 7,1. Después de dos centrifugaciones diferenciales se resuspende el último botón en tampón Hepes fresco que contiene 1 mg/ml de bacitracina. Se incuban alícuotas de la suspensión de membrana (400  $\mu g/ml$ ) durante 60 min a 25°C con [ $^{125}I$ ]-iodoproxifan 30 pM (un antagonista de los receptores de histamina H3 conocido) y el compuesto de ensayo a diversas concentraciones. Se detuvo la incubación por dilución con medio enfriado con hielo, seguido por filtración rápida por filtros GF/B Whatman precalentados durante 1 hora con 0,5% de polietilenimina. La radioactividad retenida en los filtros se recuenta usando un contador gamma automático Cobra II. La radioactividad de los filtros es indirectamente proporcional a la afinidad de unión del compuesto ensayado. Los resultados se analizan por análisis de regresión no lineal.

## 10 Ensayo de unión II

Se incubaba el ligando agonista de los receptores H3 R-metil[ $^3H$ ]histamina (RAMHA) con membranas de células de cortex de rata aisladas a 25°C durante 1 hora, seguido por una filtración del incubado por filtros GF/B Whatman. La radioactividad retenida en los filtros se mide usando un contador beta. Se decapitaron ratas Wistar Macho (150-200 g) y se diseccionó rápidamente cortex cerebral y se congeló inmediatamente en hielo seco. Se mantuvo el tejido a -80°C hasta la preparación de la membrana. Durante la preparación de la membrana el tejido se mantuvo en hielo todo el tiempo. Se homogeneizó cortex cerebral de rata en 10 volúmenes (p/p) de tampón Hepes enfriado en hielo (Hepes 20 mM,  $MgCl_2$  5 mM pH 7,1 (KOH) + 1 mg/ml de bacitracina) usando un homogeneizador Ultra-Turrax durante 30 segundos. Se centrifugó el homogenato a 140 g en 10 min. Se transfirió el sobrenadante a un nuevo tubo de ensayo y se centrifugó durante 30 min a 23.000 g. Se volvió a suspender el gránulo en 5-10 ml de tampón Hepes, se homogeneizó y se centrifugó durante 10 min a 23.000 g. Esta breve etapa de centrifugación se repitió dos veces. Después de la última centrifugación se resuspendió el gránulo en 2-4 ml de tampón Hepes y se determina la concentración de proteína. Se diluyen las membranas para una concentración de proteína de 5 mg/ml usando tampón Hepes, se tomaron alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta uso.

Se mezclan en un tubo de ensayo 50  $\mu l$  de compuesto de ensayo, 100  $\mu l$  de membrana (200  $\mu g/ml$ ), 300  $\mu l$  de tampón Hepes y 50  $\mu l$  de R- $\alpha$ -metil[ $^3H$ ]histamina (1 nM). Se disuelven compuestos que se tienen que ensayar en DMSO y se diluye además en  $H_2O$  a las concentraciones deseadas. Se diluyen radioligando y membranas en tampón Hepes + 1 mg/ml de bacitracina. La mezcla se incubaba durante 60 min a 25°C. La incubación termina por adición de 5 ml de NaCl al 0,9% enfriado en hielo, seguido por filtración rápida por filtros GF/B Whatman tratados previamente durante 1 hora con polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavan con 2 x 5 ml de NaCl enfriado en hielo. Se añade a cada filtro un cóctel de centelleo de 3 ml y se mide la radioactividad retenida con un contador beta Tri-Carb de Packard.

Se calculan valores  $IC_{50}$  por análisis de regresión no lineal de curvas de unión (6 puntos mínimo) usando el programa de windows GraphPad Prism, software GraphPad, USA.

## Ensayo de unión III

El receptor H3 humano se clona por PCR y se subclona en el vector de expresión pcADN3. Las células que expresan de manera estable el receptor H3 se generan por transfección de los vectores de expresión H3 en células HEK 293 y usando G418 para seleccionar clones de H3. Los clones de H3-HEK293 humanos se cultivan en DMEM (GIBCO-BRL) con glutamax, suero fetal bovino al 10%, penicilina/estreptavidina al 1% y 1 mg/ml de G 418 a 37°C y  $CO_2$  al 5%. Antes de recogerlas, se enjuagan las células confluentes con PBS y se incuban con Versene (proteinasas, GIBCO-BRL) durante aproximadamente 5 min. Las células se descargan con PBS y DMEM y se recoge la suspensión de células en un tubo y se centrifuga durante 5-10 min a 157 rad/s (1.500 rpm) en un Heraeus Sepatech Megafuge 1.0. Se vuelve a suspender el botón en 10-20 vol de tampón Hepes [Hepes 20 mM,  $MgCl_2$  5 mM, pH 7,1 (KOH)] y se homogeneiza durante 10-20 segundos usando un homogeneizador Ultra-Turrax. Se centrifuga el homogenato durante 30 min a 23.000 g. Se vuelve a suspender el botón en 5-10 ml de tampón Hepes, se homogeneiza 5-10 segundos con el Ultra-Turrax y se centrifuga durante 10 min a 23.000 g. Después de esta etapa de centrifugación, se vuelve a suspender el botón de membrana en 2-4 ml de tampón Hepes, se homogeneiza con una jeringa u homogeneizador de Teflón y se determina la concentración de proteína. Se diluyen las membranas a una concentración de proteína de 1-5 mg/ml en tampón Hepes, se toman alícuotas y se mantiene a -80°C hasta su uso.

Se incuban alícuotas de la suspensión de membrana durante 60 min a 25°C con [ $^{125}I$ ]-iodoproxifan 30 pM (un compuesto conocido con alta afinidad por el receptor de H3) y el compuesto de ensayo a diversas concentraciones. Se detiene la incubación por dilución con medio enfriado en hielo, seguido por filtración rápida por filtros GF/B Whatman pretratados durante 1 hora con polietilenimina al 0,5%. La radioactividad retenida en los filtros se recuenta usando un contador gamma automático Cobra II. La radioactividad de los filtros es indirectamente proporcional a la afinidad de unión del compuesto de ensayo. Los resultados se analizan por análisis de regresión no lineal. Cuando se ensayan, los compuestos presentes de la invención muestran generalmente una alta afinidad de unión al receptor de histamina H3.

Preferiblemente, los compuestos según la invención presentan un valor  $IC_{50}$  cuando se determina por uno o más de los ensayos menor que 10  $\mu M$ , más preferiblemente menor que 1  $\mu M$  e incluso más preferiblemente menor que 500

nM, tal como menor que 100 nM.

### Ensayo funcional I

La capacidad de los compuestos para interactuar con el receptor de histamina H3 como agonistas, agonistas inversos y/o antagonistas, se determina por un ensayo funcional *in vitro* utilizando membranas de célula HEK 293 que expresa los receptores H3 humanos.

El receptor H3 se clona por PCR y se subclona en el vector de expresión pcADN3. Se generan células que expresan de manera estable el receptor H3 por transfección de los vectores de expresión H3 en células HEK 293 y usando G418 para seleccionar clones H3. Los clones de H3-HEK293 humanos se cultivan en DMEM con glutamax, suero fetal bovino al 10%, penicilina/ estreptavidina al 1% y 1 mg/ml de G 418 a 37°C y CO<sub>2</sub> al 5%.

Se lavaron una vez las células que expresan el receptor H3 con disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se recogieron usando versene (GIBCO-BRL). Se añade PBS y se centrifugan las células durante 5 min a 188 g. Se vuelve a suspender el botón de células en tampón de estimulación a una concentración de  $1 \times 10^6$  células/ml. La acumulación de cAMP se mide usando el ensayo de cAMP Flash Plate® (NEN™ Life Science Products). El ensayo se realiza en general como se describe por el fabricante. En pocas palabras, se añaden 50 µl de suspensión de células a cada pozo de la Flashplate que contenía también 25 µl 40 µM de isoprenalina, para estimular la generación de cAMP y 25 µl de compuesto de ensayo (agonistas o agonistas inversos solos o agonista y antagonista en asociación). El ensayo se puede realizar en "modo agonista" en que se añade el compuesto de ensayo, en concentración creciente, solo, a las células y se mide cAMP. Si aumenta el cAMP, el compuesto en cuestión es un agonista inverso; si cAMP no cambia es un antagonista neutro y si cAMP disminuye, es un agonista. El ensayo se puede realizar también en el "modo antagonista" en que se añade un compuesto de ensayo, en concentraciones crecientes, junto con concentraciones crecientes de un agonista H3 conocido (por ejemplo, RAMHA). Si el compuesto de ensayo es un antagonista, sus concentraciones crecientes causan un desplazamiento a la derecha en las curvas dosis-respuesta de H3-agonista. El volumen final en cada pozo es 100 µl. Se disuelven los compuestos de ensayo en DMSO y se diluye en H<sub>2</sub>O. La mezcla se agita durante 5 min y se deja reposar durante 25 min a temperatura ambiente. Se detiene la reacción con 100 µl "Mezcla de Detección" por pozo. Se sellan después las placas con plástico, se agita durante 30 min, se deja reposar durante la noche y finalmente se recuenta la radioactividad en el contador superior gamma automático Cobra II. Se calculan valores EC<sub>50</sub> por análisis de regresión no lineal de curvas de dosis - respuesta (6 puntos mínimo) usando GraphPad Prism. Se calculan valores de Kb por análisis de la gráfica de Schild.

### Ensayo funcional II

La capacidad de los compuestos para unir e interactuar con el receptor de H3 humano como agonistas, agonistas inversos y/o antagonistas, se determina por un ensayo funcional, denominado ensayo de [<sup>35</sup>S] GTPγS. El ensayo mide la activación de proteínas G por catalización del intercambio de guanosina 5'-difosfato (GDP) por guanosina 5'-trifosfato (GTP) en la subunidad. Las proteínas G unidas a GTP se disocian en dos subunidades, G<sub>GTP</sub> y Gβγ, que regulan sucesivamente las enzimas intracelulares y los canales de iones. GTP es hidrolizado rápidamente por la subunidad GO (GTPasas) y la proteína G se desactiva y está lista para un nuevo ciclo de intercambio de GTP. Para estudiar la función de la activación del receptor acoplado a la proteína G inducida por ligandos (GPCR) por un aumento en el intercambio de nucleótido guanina en las proteínas G, la unión de [<sup>35</sup>S]-guanosina-5'-O-(3-tio) trifosfato [<sup>35</sup>S] GTPγS, se determina un análogo no hidrolizado de GTP. Este procedimiento se puede controlar *in vitro* por incubación de membranas celulares que contienen el receptor H3 acoplado a proteínas G con GDP y [<sup>35</sup>S] GTPγS. Se obtienen membranas celulares de células CHO que expresan de manera estable el receptor H3 humano. Las células se lavan dos veces en PBS, se recogen con PBS+AEDT 1 mM, pH 7,4 y se centrifuga a 105 rad/s (1.000 rpm) durante 5 min. Se homogeneiza el botón de células en 10 ml de tampón Hepes enfriado con hielo (Hepes 20 mM, AEDT 10 mM pH 7,4 (NaOH)) usando un homogeneizador Ultra-Turrax durante 30 segundos y se centrifuga durante 15 min a 2.094 rad/s (20.000 rpm). Después de esta etapa de centrifugación, se vuelve a suspender el botón de membrana en 10 ml de tampón Hepes enfriado con hielo (Hepes 20 mM, AEDT 0,1 mM, pH 7,4 (NaOH)) y se homogeneiza como se describió anteriormente. Este procedimiento se repite dos veces excepto la última etapa de homogeneización, se determina la concentración de proteína y se diluyen las membranas a una concentración de proteína de 2 mg/ml, se toman alícuotas y se mantiene a -80°C hasta su uso.

Para estudiar la presencia y la potencia de un agonista inverso /antagonista, se añade el ligando agonista de los receptores de H3 R-α-metilhistamina (RAMHA). Se mide la capacidad del compuesto de ensayo para contrarrestar el efecto de RAMHA. Cuando se estudia el efecto de un agonista, no se añade RAMHA al medio de ensayo. El compuesto de ensayo se diluye en el tampón de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 120 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM pH 7,4 (NaOH)) a diversas concentraciones seguido por adición de RAMHA 10<sup>-8</sup> nM (sólo en el caso en que se examina un agonista inverso/antagonista), GDP 3 µM, 2,5 µg de membranas, 0,5 mg de perlas SPA y [<sup>35</sup>S] GTPγS 0,1 nM e incubación durante 2 horas con agitación suave a temperatura ambiente. Las placas se centrifugan a 157 rad/s (1.500 rpm) durante 10 min y la radioactividad se mide usando un Topcounter. Los resultados se analizan por regresión no lineal y se determina el valor IC<sub>50</sub>. RAMHA y otros agonistas de H3 estimulan la unión de [<sup>35</sup>S] GTPγS a membranas que expresan el receptor de H3. En el ensayo de antagonista/agonista inverso, la capacidad de

5 aumentar las cantidades de compuesto de ensayo para inhibir la unión de [<sup>35</sup>S] GTPγS aumentada por RAMHA 10<sup>-8</sup> M se mide como una disminución en la señal de la radioactividad. El valor IC<sub>50</sub> determinado por un antagonista es la capacidad de este compuesto para inhibir el efecto de RAMHA 10<sup>-8</sup>M por 50%. En el ensayo de agonista, la capacidad de cantidades crecientes de compuesto de ensayo se mide como un aumento en la señal de la radioactividad. El valor EC<sub>50</sub> determinado por un agonista es la capacidad de este compuesto para aumentar la señal por 50% de la señal máxima que se obtiene por RAMHA 10<sup>-5</sup> M.

Preferiblemente, los antagonistas y agonistas según la invención presentan un valor IC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub> (cuando se determina por uno o más de los ensayos descritos anteriormente) menor que 10 μM, más preferiblemente menor que 1 μM e incluso más preferiblemente menor que 500 nM, tal como menor que 100 nM.

10 **El modelo de rata de alimentación programada de caja abierta**

La capacidad de los compuestos presentes para reducir peso se determina usando el modelo de rata de alimentación programada de caja abierta *in vivo*.

15 Se adquirieron ratas macho Sprague-Dawley (SD) de una edad de aproximadamente 1½ a 2 meses y un peso de aproximadamente 200-250 g de Mollegard Breeding and Research Centre A/S (Dinamarca). A su llegada, se dejan aclimatarse unos días antes de ponerlos en jaulas de plástico abiertas individuales. Están habituados a la presencia de alimento (pienso de rata extrusionado Altromin) en su jaula durante sólo 7 horas cada día (desde 07,30 a 14,30, siete días a la semana). Hay agua a voluntad. Una vez que se ha estabilizado el consumo de alimento después de 7 a 9 días, los animales están listos para uso.

20 Cada animal se usa una sola vez para evitar efectos residuales entre tratamientos. Durante las sesiones de ensayo, el compuesto de ensayo se administra por vía intraperitoneal o por vía oral 30 min antes del comienzo de las sesiones. A un grupo de animales se les administra el compuesto de ensayo en diferentes dosis y un grupo de control de animales recibe vehículo. Se controla la absorción de alimento y agua 1, 2 y 3 horas postadministración.

25 Cualquier efecto secundario (manifestado como laminado de rodillos, piel peluda etc.) se puede detectar rápidamente, puesto que los animales se mantienen en jaulas de plástico transparentes para permitir el control continuo.

**Resultados farmacológicos:**

	Ensayo funcional II Ki GTPγS de H3 Humano [nM]	Modelo de rata de alimentación programada de jaula abierta, dosis 15 mg/kg p. o., absorción de alimento a 3 h [% de vehículo]
Ejemplo 17	1,8	81,2
Ejemplo 27	0,9	82,9

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:  
[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-il]piperidin-1-ilmetanona,  
5 Dimetilamida del ácido 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-carboxílico  
[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-il]morfolin-4-ilmetanona,  
2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-6-piperidin-1-ilmetilbenzotiazol,  
2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-6-(morfolin-4-ilmetil)benzotiazol,  
[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-ilmetildimetilamina,  
10 [2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-8-ilmetil]dimetilamina,  
2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)benzotiazol,  
2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(morfolin-4-ilmetil)benzotiazol,  
2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(piperidin-1-ilmetil)benzotiazol,  
ciclopropil-[2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-ilmetil]amina,  
15 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzotiazol,  
[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-ilmetil]dimetilamina y  
[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-5-il]pirrolidin-1-ilmetanona,  
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en que el compuesto es 2-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-6-(pirrolidin-1-ilmetil)benzotiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
20
3. El compuesto según la reivindicación 1, en que el compuesto es ciclopropil-12-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)benzotiazol-6-ilmetil]amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en que el compuesto es 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzotiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 5. Una combinación de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y una o más sustancias activas adicionales.
6. La combinación según la reivindicación 5, en la que la sustancia activa adicional se selecciona del grupo que consiste en: agentes antiobesidad, antidiabéticos, agentes antidislipémicos, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones que resultan de, o están asociadas con, la diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos que resultan de, o están asociados con, la obesidad.  
30
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una combinación como se define en las reivindicaciones 5 ó 6, junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende entre 0,05 mg y 1.000 mg del compuesto.
- 35 9. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una combinación como se define en la reivindicación 5 ó 6 o una composición como se define en la reivindicación 7 u 8 para su uso como un medicamento.
10. Un compuesto, combinación o composición según la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento de: obesidad, dislipemia, cardiopatía, colecistopatía, artrosis, cáncer, trastornos de la alimentación, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 2, rinitis alérgica, úlcera, enfermedad de Alzheimer, demencia, migraña, narcolepsia, trastornos de falta de atención, desvelo reducido, asma y diarrea; o para su uso en el retraso o la prevención de la evolución de IGT a diabetes de tipo 2; o para su uso en el retraso o la prevención de la evolución de diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina; o para uso en la supresión del apetito o en la inducción de saciedad.  
40

- 5 11. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una combinación como se define en la reivindicación 5 o la reivindicación 6 o una composición como se define en la reivindicación 7 o la reivindicación 8, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de: obesidad, dislipemia, cardiopatía, colecistopatía, artrosis, cáncer, trastornos de la alimentación, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes de tipo 2, rinitis alérgica, úlcera, enfermedad de Alzheimer, demencia, migraña, narcolepsia, trastornos de falta de atención, desvelo reducido, asma y diarrea; o para su uso en el retraso o la prevención de la evolución de IGT a diabetes de tipo 2; o para su uso en el retraso o la prevención de la evolución de diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina; o para su uso en la supresión del apetito o en la inducción de saciedad.