(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 592 819**

(51) Int. Cl.:

***C07D 401/12*** (2006.01)
***C07D 211/46*** (2006.01)
***A61K 31/445*** (2006.01)
***A61P 25/00*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2012** **PCT/IN2012/000796**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014** **WO14030170**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2012** **E 12844650 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2888243**

(54) Título: **Compuestos de acrilamida como ligandos del receptor H3 de la histamina**

(30) Prioridad:

**23.08.2012 IN CH34642012**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**01.12.2016**

(73) Titular/es:

**SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)**
**Serene Chambers, Road No. 5, Avenue 7, Banjara Hills**
**Hyderabad 500 034, Andra Pradesh, IN**

(72) Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;**
**SHINDE, ANIL, KARBHARI;**
**DWARAMPUDI, ADI, REDDY y**
**JASTI, VENKATESWARLU**

(74) Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

ES 2 592 819 T3

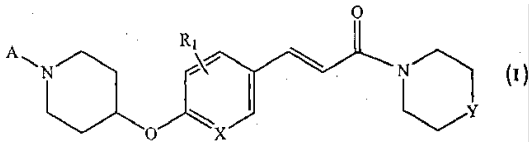
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Compuestos de acrilamida como ligandos del receptor H3 de la histamina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de acrilamida de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento de diversos trastornos que se relacionan con los receptores $H_3$ de la histamina.



(I)

Antecedentes de la invención

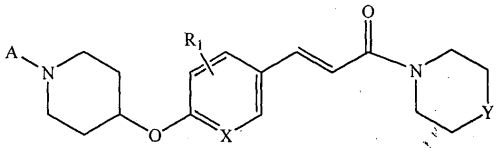
El receptor $H_3$ de la histamina es un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) y es uno de los cuatro receptores de la familia de la histamina. El receptor $H_3$ de la histamina se identificó en 1983 y su clonación y caracterización se realizaron en el 1999. El receptor $H_3$ de la histamina se expresa en gran medida en el sistema nervioso central, y en menor medida en el sistema nervioso periférico.

Evidencias de la literatura sugieren que los ligandos del receptor $H_3$ de la histamina pueden usarse en el tratamiento de los trastornos cognitivos (British Journal of Pharmacology, 2008, 154(6), 1166-1181), la demencia (Drug News Perspective, 2010, 23(2), 99-103), los trastornos por déficit de atención e hiperactividad, la obesidad (Indian Journal of Pharmacology, 2001, 33, 17-28), la esquizofrenia (Biochemical Pharmacology, 2007, 73(8), 1215-1224) y el dolor (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2011,336(1), 30-37).

Las publicaciones de patentes núms. WO 2007/137955, US 2009/0170869, US 2010/0029608, US 2010/0048580, WO 2009/100120, WO 2009/121812y WO 2009/135842 describen una serie de compuestos como ligandos del receptor $H_3$ de la histamina. Aunque se han descrito algunos ligandos del receptor $H_3$ de la histamina, en esta área de la investigación hasta la fecha ninguno de estos compuestos se encuentra en el mercado y existe aún la necesidad y la posibilidad de descubrir fármacos con estructuras químicas novedosas para el tratamiento de los trastornos que involucran el receptor $H_3$ de la histamina.

Breve descripción de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de acrilamida como ligandos del receptor $H_3$ de la histamina de la Fórmula (I),



(I)

en donde,
en cada aparición, $R_1$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;
"A" es un alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
"X" es C o N;
"Y" es C, O o $S(=O)_2$; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere al uso de una cantidad con eficacia terapéutica del compuesto de la Fórmula (I), para fabricar un medicamento para el tratamiento de diversos trastornos que se relacionan con el receptor $H_3$ de la histamina.

Específicamente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos tales como déficits cognitivos en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dolor o enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad con eficacia

terapéutica de al menos un compuesto de la Fórmula (I), o de las sales farmacéuticamente aceptables de este, en una mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Aún en otro aspecto, la invención se refiere además al proceso para preparar compuestos de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen aquellos que se especifican más abajo y sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención no debe interpretarse como limitada a ellos.

Sal fumarato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal hidrocloruro de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona;

Sal hidrocloruro de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(1,1-dioxo tiomorfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[2-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) piridin-5-il]-1-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona L;

Sal L(+)-tartrato de 3-[2-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) piridin-5-il]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[2-fluoro-4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[2-fluoro-4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)-2-metil fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi)-2-metil fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-isobutil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona;

3-[4-(1-Ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[4-(1-Isobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[3-Bromo-4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[3-Bromo-4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[3-Bromo-4-(1-isobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[3-Bromo-4-(1-ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[6-(1-ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) piridin-3-il]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[6-(1-isobutil piperidin-4-iloxi) piridin-3-il]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[2-Cloro-4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[2-Cloro-4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[2-Cloro-4-(1-ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona; o

3-[2-Cloro-4-(1-isobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique de cualquier otra manera, los siguientes términos que se usan en la descripción y en las reivindicaciones tienen los significados que se exponen más abajo:

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado ramificado o de cadena lineal, que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no tiene insaturaciones, tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple. Los grupos "alquilo" ilustrativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Los grupos "alcoxi" ilustrativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, iso-propiloxi y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico no aromático de 3 a 8 átomos de carbono.

Los grupos "cicloalquilo" ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un anillo monocíclico no aromático de 3 a 8 átomos de carbono unido a un grupo alquilo. Los grupos "cicloalquilalquilo" ilustrativos incluyen ciclopropil metilo, ciclobutil metilo, ciclopentil metilo y similares.

La frase “sales farmacéuticamente aceptables” indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación con la que se trata un mamífero.

La frase "cantidad con eficacia terapéutica" se define como una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular (ii) elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular (iii) retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular descritos en la presente descripción.

Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Temperatura ambiente se refiere a un intervalo de 25 - 40 °C. A menos que se indique de cualquier otra manera, todos los espectros de masas se realizaron mediante el uso de condiciones de ESI. Los espectros $^{1}$H-NMR se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se usaron como solventes cloroformo deuterado, metanol o dimetilsulfóxido. Como estándar de referencia interna se usó TMS. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores (δ) en partes por millón. Las siguientes abreviaturas se usan para la multiplicidad de las señales de RMN: s=singlete, bs=singlete ancho, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto, qui=quinteto, h=hepteto, dd=doble doblete, dt=doble triplete, tt=triplete de tripletes, m=multiplete. Cromatografía se refiere a la cromatografía en columna que se realiza mediante el uso de gel de sílice de 100-200 mallas y se ejecuta en condiciones bajo presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida).

Composiciones farmacéuticas

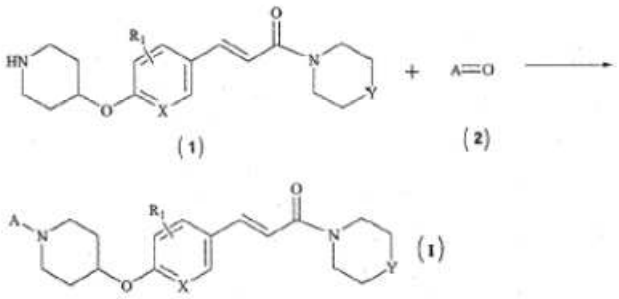
Con el objetivo de usar los compuestos de la Fórmula (I) en la terapia, estos se formularán normalmente en composiciones farmacéuticas de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse convencionalmente mediante el uso de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El excipiente farmacéuticamente aceptable es un vehículo o un diluente. Por lo tanto, los compuestos activos de la invención pueden formularse para administración oral, intranasal o parenteral (p. ej., intravenosa, intramuscular, o subcutánea). Tales composiciones farmacéuticas y los procesos para preparar las mismas son bien conocidos en la técnica (The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, 21ra Edición, Williams & Wilkins, 2006).

Las dosis de los compuestos activos pueden variar en dependencia de factores tales como la ruta de administración, la edad y el peso del paciente, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar y otros factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia en la presente descripción a una cantidad con eficacia farmacológica de los compuestos de la Fórmula general (I) se refiere a los factores mencionados anteriormente

Métodos de preparación

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse mediante el Esquema I como se muestra más abajo.



Esquema I

Aminación reductora de los compuestos de la Fórmula (1) con compuestos de la Fórmula (2) para formar compuestos de la Fórmula (I). Esta reacción se realiza preferentemente en solventes tales como tetrahidrofurano, tolueno, etil acetato, diclorometano, dimetilformamida, y similares o una mezcla de estos y preferentemente mediante el uso de diclorometano. La reacción puede afectarse en presencia de un agente reductor tales como hidruro de diisobutilaluminio, triacetoxiborohidruro de sodio, borano-sulfuro de dimetilo, hidruro de (2-metoxietoxi)aluminio y sodio, hidrosulfito de sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y ditionito de sodio y, preferentemente, mediante el uso de triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se produce a temperatura ambiente. La duración de la reacción puede variar de 4 horas a 8 horas, preferentemente en un período de 5 a 7 horas.

Los compuestos de la Fórmula (1) pueden prepararse mediante el uso de las preparaciones 1 y 2, o pueden prepararse mediante el uso de métodos convencionales o por modificaciones que utilizan procesos conocidos.

Los compuestos de la Fórmula (2) pueden estar disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos convencionales o por modificaciones que usan procesos conocidos.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman una parte de esta invención pueden prepararse mediante el tratamiento del compuesto de la Fórmula (I) con 1-6 equivalentes de un ácido tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Las sales más preferidas de los compuestos de la Fórmula (I) son fumarato, L(+)-tartrato, hidrocloruro, oxalato y sulfato.

**EJEMPLOS**

Los compuestos novedosos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos experimentales, mediante el uso de materiales y condiciones apropiadas.

Preparación 1: Preparación de 3-[4-(piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona

Etapa (i): Preparación de piperidin-1-carboxilato de t-Butil 4-(4-formil fenoxi)

Una solución de 4-hidroxibenzaldehido (20.1 g, 0.164 moles), carbonato de potasio (67.9 g, 0.492 moles) y piperidin-1-carboxilato de t-butil 4-(tolueno-4-sulfoniloxi) (70 g, 0.197 moles) en acetonitrilo (1000 ml) se agitó durante 18 horas a 80 °C. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina. Después de finalizar la reacción, la masa se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó en agua fría (1000 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). La capa de diclorometano resultante se lavó con solución de sosa al 10 % (100 ml), agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (50,3 g).

Rendimiento: 100 %.

$^{1}$H - NMR (δ ppm): 1.48 (9H, s), 1.76 - 1.83 (2H, m), 1.96 - 2.04 (2H, m), 3.36 - 3.41 (2H, m), 3.68 - 3.73 (2H, m), 4.45 - 4.60 (1H, m), 6.96 - 7.02 (2H, m), 7.78 - 7.85 (2H, m), 9.89 (1H, s); Masa (m/z): 306.4 $(M+H)^{+}$.

Etapa (ii): Preparación de ácido 3-[4-(1-t-butiloxicarbonil piperidin-4-iloxi) fenil] prop-2-en-1-oico

Una solución de piperidin-1-carboxilato de t-butil 4-(4-formil fenoxi) (50.2 g, 0.164 moles, que se obtuvo en la etapa anterior), ácido malónico (50.6 g, 0.486 moles) y piperidina (12.5 ml) en piridina (250 ml) se agitó durante 8 horas a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno.

El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina. Después de finalizar la reacción, la masa

se concentró y la suspensión resultante se trituró con n-hexano (200 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos que se obtienen de esa forma, se lavaron con n-hexano (100 ml), y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (39.1 g).

Rendimiento: 68 %.

$^1$H - NMR (δ ppm): 1.47 (9H, s), 1.76 - 1.80 (2H, m), 1.90 - 1.96 (2H, m), 3.35 - 3.40 (2H, m), 3.67 - 3.72 (2H, m), 4.53 - 4.60 (1H, m), 6.30 - 6.34 (1H, d, J = 15.32 Hz), 6.89 - 6.95 (2H, d, J = 8.64); 7.47 - 7.53 (2H, d, J = 8.64 Hz), 7.71 - 7.75 (1H, d, J = 15.33 Hz);

Masa (m/z): 348.2 $(M+H)^+$.

Etapa (iii): Preparación de 3-[4-(1-t-butiloxicarbonil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona

A una solución agitada de ácido 3- [4- (1-t-butiloxicarbonil-piperidin-4 iloxi) fenil] prop-2-en-1-oico (38 g, 0.109 moles, que se obtuvo en la etapa anterior) y trietilamina (38.4 ml, 0.273 moles) en diclorometano (500 ml) se añadió cloroformiato de etilo (13.6 ml, 0.142 moles) a 0 °C. La masa de reacción se agitó adicionalmente durante 2 horas a 0-5 °C. Se añadió morfolina (19.2 ml, 0.219 moles) a la masa anterior a 0-5 °C y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina. Después de finalizar la reacción, la masa se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con solución de salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener el residuo crudo, el cual se purificó posteriormente por cromatografía ultrarrápida mediante el uso de metanol:trietilamina:cloroformo en la relación de 1: 1: 98 para proporcionar el compuesto del título (34 g).

Rendimiento: 74 %.

$^1$H - NMR (8 ppm): 1.47 (9H, s), 1.76 - 1.81 (2H, m), 1.90 - 1.95 (2H, m), 3.32 - 3.39 (2H, m), 3.62 - 3.79 (10H, m), 4.49 - 4.55 (1H, m), 6.69 - 6.73 (1H, d, J = 15.92 Hz), 6.88 - 6.94 (2H, d, J = 8.64. Hz); 7.45 - 7.49 (2H, d, J = 8.64 Hz), 7.64 - 7.68 (1H, d, J = 15.92);

Masa (m/z): 417.3 $(M+H)^+$.

Etapa (iv): Preparación de 3-[4-(piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona

Una solución de 3-[4-(1-t-butiloxicarbonil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona (29.8 g, 0.071 moles) en diclorometano (400 ml) se trató con ácido trifluoroacético (55.6 ml, 0.726 moles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina. Después de terminar la reacción, la masa de reacción se vertió sobre agua helada (500 ml) y se basificó con una solución de sosa al 40 % (pH ~ 9). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con agua (150 ml), solución de salmuera (150 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró en rotación al vacío para proporcionar el compuesto del título (21,2 g).

Rendimiento: 90 %.

$^1$H - NMR (δ ppm): 1.63 - 1.72 (2H, m), 2.00 - 2.04 (2H, m), 2.71 - 2.77 (2H, m), 3.12 - 3.18 (2H, m), 3.73 (8H, m), 4.39 - 4.44 (1H, m), 6.69 - 6.73 (1H, d, J = 15.32 Hz), 6.89 - 6.91 (2H, d, J = 8.64 Hz); 7.45 - 7.47 (2H, d, J = 8.64 Hz), 7.64 - 7.68 (1H, d, J = 15.32 Hz);

Masa (m/z): 317.3 $(M+H)^+$.

Preparación 2: Preparación de 1-(morfolin-4-il)-3-12-(piperidin-4-iloxi) piridin-5-il]-prop-2-en-1-ona

Etapa (i): Preparación de piperidin-1-carboxilato de t-butil 4-(5-bromo piridin-2-iloxi)

A una solución agitada de hidruro de sodio (4.0 g, 60 % de dispersión en aceite mineral, 0.1 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) se adicionó piperidin-1-carboxilato de t-butil 4-hidroxi (15 g, 0.075 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) a 10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La masa se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una solución de 2,5-dibromo piridina (11.8 g, 0.05 moles) en tetrahidrofurano (50 ml) se adicionó gota a gota a la masa de reacción anterior, a temperatura ambiente, y se agitó durante 4 horas a 65 °C. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina. Después de terminar la reacción, la masa se inactivó en agua helada (600 ml) y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica resultante se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío. El residuo que se obtuvo de esa manera, se purificó por cromatografía ultrarrápida mediante el empleo de acetato de etilo:n-hexano en relación de 1:9 para proporcionar el compuesto del título (15 g).

Rendimiento: 84 %.

$^1$H - NMR (δ ppm): 1.47 (9H, s), 1.68 - 1.74 (2H, m), 1.91 - 2.00 (2H, m), 3.24 - 3.31 (2H, m), 3.72 - 3.78 (2H, m), 5.14 - 5.18 (1H, m), 6.62 - 6.64 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.62 - 7.65 (1H, dd, J = 8.76 & 2.57 Hz), 8.15 - 8.16 (1H, d, J = 2.48 Hz);

Masa (m/z): 357.1, 359.2 $(M+H)^+$.

Etapa (ii): Preparación de 3-[2-(1-t-butiloxicarbonil piperidin-4-iloxi) piridin-5-il]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona

Una solución piperidin-1-carboxilato de t-butil 4-(5-bromo piridin-2-iloxi) (1 g, 2.80 mmoles), 4-acriloilmorfolina (0.63 g, 4.46 mmoles), acetato de paladio (13 mg, 0.061 mmoles ) tri(o-tolil) fosfina (25.6 mg, 0.084 mmoles) y carbonato de potasio (0.62 g, 4.49 mmoles) en DMF (15 ml) se agitó durante 3 horas a 140 °C. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina. Después de terminar la reacción, la masa de la reacción se inactivó en agua helada (30 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica resultante se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío. El residuo que se obtuvo de esa manera, se purificó por cromatografía ultrarrápida mediante el empleo de acetato de etilo: n-hexano en la relación de 1:1 para proporcionar el compuesto del título (1.07 g).

Rendimiento: 80 %.
$^1$H - NMR (δ ppm): 1.47 (9H, s), 1.72 - 1.76 (2H, m), 1.98 - 2.03 (2H, m), 3.26 - 3.32 (2H, m), 3.58 - 3.80 (10H, m), 5.23 - 5.27 (1H, m), 6.33 - 6.37 (1H, d, J = 15.96 Hz), 6.72 - 6.76 (1H, m), 7.62 - 7.67 (1H, m), 7.76 - 7.79 (1H, m), 8.24 - 8.25 (1H, m);

Masa (m/z): 418.3 $(M+H)^+$.

Etapa (iii): Preparación de 1-(morfolin-4-il)-3-[2-(piperidin-4-iloxi) piridin-5-il]-prop-2-en-1-ona

Una solución de 3-[2-(1-t-butiloxicarbonil piperidin-4-iloxi) piridin-5-il]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona (0.7 g, 0.0016 moles) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1.3 ml, 0.016 moles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina. Después de terminar la reacción, la masa de la reacción se vertió en agua helada (30 ml) y se basificó con una solución de sosa al 40 % (pH ~ 9). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), solución de salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró en rotación al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.48 g).

Rendimiento: 90 %.

$^1$H - NMR (δ ppm): 1.72 - 1.76 (2H, m), 1.98 - 2.03 (2H, m), 3.26 - 3.32 (2H, m), 3.58 - 3.80 (10H, m), 5.23 - 5.27 (1H, m), 6.33 - 6.37 (1H, d, J = 15.96 Hz), 6.72 - 6.76 (2H, m), 7.62 - 7.67 (1H, m), 7.76 - 7.79 (1H, m), 8.24 - 8.25 (1H, m);
Masa (m/z): 318.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 1: Preparación de la sal fumarato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona

Etapa (i): Preparación de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona

El triacetoxiborohidruro de sodio (38.6 g, 0.18 moles) se adicionó en una sola porción a una solución bien agitada de 3-[4-(piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona (19.1 g, 0.060 moles, que se obtuvo en la Preparación 1) y ciclobutanona (6.8 ml, 0.09 moles) en dicloroetano (500 ml). La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 6 horas. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina. Después de terminar la reacción, la masa se inactivó en agua (1000 ml) y se basificó con una solución de sosa al 40 % (pH ~ 9). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con de diclorometano (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío, y la masa residual se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida mediante el uso de metanol: trietilamina:cloroformo en la relación de 1.5: 0.25: 98.25 para obtener el compuesto del título (17.4 g).

Rendimiento: 77 %.

$^1$H - NMR (δ ppm): 1.68 - 1.73 (2H, m), 1.80 - 1.95 (4H, m), 1.99 - 2.06 (4H, m), 2.19 - 2.24 (2H, m), 2.55 - 2.62 (2H, m), 2.70 - 2.79 (1H, m), 3.60 - 3.88 (8H, m), 4.29 - 4.35 (1H, m), 6.68 - 6.72 (1H, d), 6.88 - 6.93 (2H, m); 7.44 - 7.49 (2H, m), 7.64 - 7.68 (1H, d);

Masa (m/z): 371.1 $(M+H)^+$.

Etapa (ii): Preparación de la sal fumarato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona.

A una solución en agitación de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona (23.52 g, 0.063 moles) en metanol (300 ml) se le adicionó una solución de ácido fumárico (7.32 g, 0.063 moles) en 30 ml de metanol. La masa clara, que se obtuvo de esa manera, se agitó adicionalmente durante 2-3 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó para proporcionar una masa sólida. La masa sólida se trituró con dietiléter (3 x 100 ml) y se secó bajo condiciones de presión reducida para obtener el compuesto del título (29.54 g).

Rendimiento: 95 %.

1 H - NMR (δ ppm): 1.60 - 1.65 (2H, m), 1.73 - 1.77 (2H, m), 2.01 - 2.09 (6H, m), 2.49 - 2.52 (2H, m), 2.81 - 2.89 (2H, m), 3.14 - 3.19 (1H, m), 3.50 - 3.70 (8H, m), 4.50 - 4.60 (1H, m), 6.56 (2H, s), 6.97 - 6.99 (2H, d, J = 8.45 Hz), 7.07 - 7.10 (1H, d, J = 15.32 Hz), 7.43 - 7.47 (1H, d, J = 15.27 Hz), 7.63 - 7.65 (2H, d, J = 8.45 Hz); Masa (m/z): 371.3 $(M+H)^+$.

Ejemplos 2-28:

Los compuestos de los Ejemplos 2-28 se prepararon siguiendo los procedimientos como se describieron en el Ejemplo 1, con algunas variaciones no críticas

| | | |
|---|---|---|
| 2. | Sal hidrocloruro de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 1.60 - 1.74 (8H, m), 1.82 - 1.87 (2H, m), 1.95 - 2.08 (6H, m), 2.29 (2H, bs), 2.64 (2H, bs), 2.78 - 2.82 (1H, m), 3.62 - 3.65 (4H, m), 4.39 (1H, m), 6.75 - 6.79 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.87 - 6.89 (2H, d, J = 8.63 Hz), 7.44 - 7.46 (2H, d, J = 8.63 Hz), 7.58 - 7.62 (1H, d, J = 15.3 Hz); Masa (m/z): 369.3 $(M+H)^+$. |
| 3. | Sal hidrocloruro de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(1,1-dioxo tiomorfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 1.66 - 1.97 (6H, m), 2.07 (5H, s), 2.25 (2H, bs), 2.63 (2H, bs), 2.76 - 2.80 (1H, m), 2.86 - 2.89 (1H, m), 3.10 (4H, m), 4.17 (4H, m), 4.40 (1H, bs), 6.69 - 6.73 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.89 - 6.91 (2H, d, J = 8.65 Hz), 7.46 - 7.48 (2H, d, J = 8.66 Hz), 7.69 - 7.73 (1H, d, J = 15.2 Hz); Masa (m/z): 419.2 $(M+H)^+$. |
| 4. | Sal L(+)-tartrato de 3-[2-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) piridin-5-il]-I-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 1.66 - 1.72 (8H, m), 1.80 - 1.85 (2H, m), 1.95 - 2.03 (6H, m), 2.32 (2H, bs), 2.63 (2H, bs), 2.80 - 2.82 (1H, m), 2.88 (2H, s) 3.60 - 3.63 (4H, m), 3.82 (1H, m), 5.30-5.32 (1H, d, J = 8.36 Hz), 5.55 - 5.59 (1H, d, J = 15.6 Hz), 5.94 - 5.98 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.52 - 6.54 (1H, d, J = 8.32 Hz), 6.75 (1H, s); Masa (m/z): 370.4 $(M+H)^+$. |
| 5. | Sal L(+)-tartrato de 3-[2-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) piridin-5-il]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 1.68 - 1.75 (2H, m), 1.80 - 1.95 (4H, m), 1.99 - 2.06 (4H, m), 2.19 - 2.24 (2H, m), 2.55 - 2.62 (2H, m), 2.70 - 2.79 (1H, m), 2.87 (2H, s), 3.60 - 3.88 (8H, m), 5.42 (1H, m), 6.93 - 6.99 (1H, m), 7.09 - 7.13 (1H, m), 7.55 - 7.58 (1H, m), 8.08 - 8.10 (1H, m), 8.32 (1H, s); ) Masa (m/z): 372.4 $(M+H)^+$. |
| 6. | Sal L(+)-tartrato de 3-[2-fluoro-4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 1.16 - 1.18 (2H, m), 1.20 - 1.27 (1H, m), 1.38 - 1.41 (6H, m), 1.90 - 2.34 (4H, m), 3.30 - 3.69 (4H, m), 3.71 - 3.80 (7H, m), 4.53 (2H, m), 6.80 - 6.89 (2H, m), 7.06 - 7.10 (1H, m), 7.67 - 7.71 (2H, m); Masa (m/z): 377.3 $(M+H)^+$. |
| 7. | Sal L(+)-tartrato de 3-[2-fluoro-4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 1.60 - 1.70 (4H, m), 1.80 - 1.90 (2H, m), 1.99 - 2.09 (3H, m), 2.14 - 2.20 (2H, m), 2.40 - 2.51 (4H, m), 2.70 - 2.76 (2H, m), 3.00 - 3.09 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.60 - 3.80 (6H, m), 4.53 (2H, m), 6.61 - 6.70 (2H, m), 6.85 - 6.89 (1H, d, J = 15.56 Hz), 7.39 - 7.43 (1H, m), 7.65 - 7.69 (1H, d, J = 15.56 Hz); Masa (m/z): 389.4 $(M+H)^+$. |
| 8. | Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)-2-metil fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 1.81 - 1.91 (3H, m), 2.11 - 2.33 (9H, m), 2.41 (3H, s), 3.14 - 3.20 (4H, m), 3.71 (8H, s), 4.43 (2H, s), 6.85 - 6.93 (3H, m), 7.67 - 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 - 7.89 (1H, d, J = 15. Hz); Masa (m/z): 385.4 $(M+H)^+$. |
| 9. | Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi)-2-metil fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 1.38 - 1.40 (6H, d), 1.91 - 1.98 (1H, m), 2.16 - 2.30 (4H, m), 2.42 (3H, s), 3.34 - 3.57 (3H, m), 3.71 (8H, s), 4.41 (2H, s), 4.75 (2H, m), 6.86 - 6.95 (3H, m), 7.69 - 7.71 (1H, d, J = 8.45 Hz), 7.86 - 7.90 (1H, d, J = 15.28 Hz) Masa (m/z): 373.4 $(M+H)^+$. |

| | | |
|---|---|---|
| 10. | Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 1.60 - 1.65 (2H, m), 1.73 - 1.77 (2H, m), 2.01 - 2.09 (6H, m), 2.49 - 2.52 (2H, m), 2.81 - 2.89 (2H, m), 3.14 - 3.19 (1H, m), 3.50 - 3.70 (8H, m), 4.46 (2H, s), 4.50-4.60 (1H, m), 6.97 - 6.99 (2H, d, J = 8.45 Hz), 7.07 - 7.10 (1H, d, J = 15.32 Hz), 7.43 - 7.47 (1H, d, J = 15.27 Hz), 7.63 - 7.65 (2H, d, J = 8.45 Hz); Masa (m/z): 371.3 $(M+H)^+$. |
| 11. | Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 1.86 - 1.93 (3H, m), 2.14 - 2.38 (9H, m), 3.15 - 3.25 (3H, m), 3.72 (8H, s), 3.92 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.71 - 4.77 (1H, m), 7.06 - 7.10 (2H, m), 7.19 - 7.21 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, s), 7.54 - 7.58 (1H, d, J = 15.37 Hz); Masa (m/z): 401.3 $(M+H)^+$. |
| 12. | Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-Ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 0.46 - 0.48 (2H, m), 0.78 - 0.83 (2H, m), 1.15 - 1.19 (1H, m), 1.33 - 1.39 (2H, m), 2.17 - 2.26 (4H, m) 3.07 - 3.10 (2H, m), 3.41 - 3.52 (2H, m) 3.72 (8H, s), 3.92 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.69 (1H, m), 7.05 - 7.09 (2H, m), 7.20 - 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (1H, s), 7.54 - 7.58 (1H, d, J = 15.37 Hz); Masa (m/z): 401.4 $(M+H)^+$. |
| 13. | Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-Isobutil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 1.03 - 1.05 (6H, d), 2.13 - 2.15 (5H, m), 2.96 - 2.98 (2H, m), 3.39 - 3.45 (4H, m), 3.68 - 3.81 (8H, m), 3.88 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.65 (1H, m), 7.05 - 7.09 (2H, m), 7.15-7.17 (1H, d, J = 8.28 Hz), 7.31 (1H, s), 7.50 - 7.54 (1H, d, J = 15.36 Hz); Masa (m/z): 403.4 (M+H)+. |
| 14. | Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 1.40 - 1.42 (6H, d), 1.92 - 1.96 (1H, m), 2.14 - 2.31 (4H, m), 3.48 - 3.49 (4H, m), 3.72 - 3.93 (8H, s), 3.93 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.80 - 4.82 (1H, m), 7.06 - 7.10 (2H, m), 7.20 - 7.22 (1H, d, J = 7.76 Hz), 7.35 (1H, s) 7.54 - 7.58 (1H, d, J = 15.37 Hz); Masa (m/z): 389.4 (M+H)+. |
| 15. | Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 1.36 - 1.38 (6H, d), 1.60 - 1.62 (4H, m), 1.69 - 1.70 (2H, m), 2.14 (4H, bs), 3.44 - 3.46 (4H, m), 3.53-3.56 (1H, m), 3.63 - 3.75 (4H, m), 3.89 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.64 - 4.66 (1H, m), 7.03 - 7.07 (2H, m), 7.14 - 7.16 (1H, d, J = 8.21 Hz), 7.29 (1H, s), 7.45 - 7.49 (1H, d, J = 15.53 Hz); Masa (m/z): 387.4 (M+H)+. |
| 16. | Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 0.46 - 0.48 (2H, m), 0.81 - 0.83 (2H, m), 1.18 - 1.21 (2H, m), 1.34 - 1.30 (2H, d, J = 6.56 Hz), 1.62 - 1.64 (4H, m), 1.73 - 1.75 (2H, m), 2.18 (4H, bs), 3.08 - 3.10 (2H, m), 3.39 - 3.50 (1H, m), 3.67 - 3.73 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.45 (2H, s), 4.70 - 4.76 (1H, m), 7.07 - 7.11 (2H, m), 7.18-7.20 (1H, d, J = 8.23 Hz), 7.34 (1H, s), 7.49 - 7.53 (1H, d, J = 15.38 Hz); Masa (m/z): 399.5 (M+H)+. |
| 17. | 3-[4-(1-Ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 0.09 - 0.12 (2H, d), 0.50 - 0.54 (2H, d), 0.85 - 0.89 (1H, m), 1.81 - 1.90 (2H, m), 2.01 - 2.05 (2H, m), 2.27 - 2.28 (2H, d), 2.38 - 2.41 (2H, m), 2.83 - 2.89 (2H, m), 3.62 - 3.72 (8H, m), 4.35 - 4.37 (1H, m), 6.68 - 6.72 (1H, d, J = 15.30 Hz), 6.88 - 6.90 (2H, m, J = 8.64 Hz), 7.44 - 7.46 (2H, m, J = 8.63 Hz), 7.63 - 7.67 (1H, d, J = 15.33 Hz); Masa (m/z): 371.2 (M+H)+. |
| 18. | 3-[4-(1-Isobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-l-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 0.89 - 0.90 (6H, d), 1.73 - 1.84 (3H, m), 1.97 - 2.00 (2H, m), 2.08 - 2.10 (2H, d), 2.18 - 2.23 (2H, m), 2.68 - 2.70 (2H, m), 3.62 - 3.72 (8H, m), 4.31 - 4.35 (1H, m), 6.68 - 6.71 (1H, d, J = 15.38 Hz), 6.87 - 6.89 (2H, m, J = 8.62 Hz), 7.44 - 7.46 (2H, m, J = 8.65 Hz), 7.63 - 7.67 (1H, d, J = 15.30 Hz); Masa (m/z): 373.4 (M+H)+. |
| 19. | 3-[3-Bromo-4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 1.25 - 1.27 (6H, d), 2.01 - 2.06 (1H, m), 2.11-2.14 (2H, m), 2.61 - 2.68 (2H, m), 3.11 - 3.18 (2H, m), 3.23 - 3.27 (2H, m), 3.66 - 3.73 (8H, m), 4.79 - 4.80 (1H, m), 6.71 - 6.75 (1H, d, J = 15.32 Hz), 6.90 - 6.92 (1H, d, J = 8.50 Hz), 7.42 - 7.44 (1H, dd, J = 8.49 Hz), 7.56 - 7.60 (1H, d, J = 15.33 Hz) 7.74 (1H, d, J = 1.56 Hz); Masa (m/z): 437.3, 439.2 (M+H)+. |

| | | |
|---|---|---|
| 20. | 3-[3-Bromo-4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 1.37 - 1.42 (2H, m), 1.57 - 1.61 (2H, m), 1.68 - 1.75 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.01 - 2.04 (2H, m), 2.13 - 2.15 (2H, m), 2.31 - 2.32 (2H, m), 2.75 - 2.80 (2H, m), 3.66-3.72 (8H, m), 4.66 - 4.70 (1H, m), 6.69 - 6.73 (1H, d, J = 15.37 Hz), 6.88 - 6.90 (1H, d, J = 8.57 Hz), 7.38 - 7.41 (1H, dd, J = 8.34, 1.44 Hz), 7.56 - 7.60 (1H, d, J = 15.33 Hz) 7.74 (1H, d, J = 1.77 Hz); Masa (m/z): 449.3, 451.2 $(M+H)^+$. |
| 21. | 3-[3-Bromo-4-(1-isobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 1.25 - 1.27 (6H, d), 1.62 - 1.71 (4H, m), 1.94 - 1.99 (2H, m), 2.01 - 2.06 (1H, m), 2.21 - 2.39 (2H, m), 2.76 - 2.80 (2H, m), 3.67 - 3.72 (8H, m), 4.50 - 4.53 (1H, m), 6.69 - 6.72 (1H, d, J = 15.36 Hz), 6.87 - 6.90 (1H, d, J = 8.55 Hz), 7.36 - 7.38 (1H, d, J = 8.39 Hz), 7.56 - 7.60 (1H, d, J = 15.35 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.86 Hz); Masa (m/z): 451.2, 453.3 $(M+H)^+$. |
| 22. | 3-[3-Bromo-4-(1-ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | $^1$H - NMR (δ ppm): 0.29 - 0.31 (2H, d), 0.66 - 0.68 (2H, d), 1.11 - 1.15 (1H, m), 2.05 - 2.08 (2H, m), 2.38 - 2.42 (2H, m), 2.62 - 2.70 (2H, m), 3.03 - 3.10 (4H, m), 3.66 - 3.72 (8H, m), 4.68 - 4.71 (1H, m), 6.70 - 6.73 (1H, d, J = 15.33 Hz), 6.89 - 6.91 (1H, d, J = 8.55 Hz), 7.39 - 7.41 (1H, d, J = 8.46 Hz), 7.56 - 7.60 (1H, d, J = 15.31 Hz) 7.74 - 7.75 (1H, d, J = 1.60 Hz); Masa (m/z): 449.3,451.2 $(M+H)^+$. |
| 23. | Sal L(+)-tartrato de 3-[6-(-ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) piridin-3-il]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 0.44 - 0.47 (2H, m), 0.76 - 0.81 (2H, m), 1.16 - 1.19 (1H, m), 1.28 -1.30 (1H, m), 2.19 - 2.30 (4H, m), 3.06 - 3.08 (2H, d), 3.35 - 3.49 (3H, bs), 3.72 - 3.76 (8H, m), 4.42 (2H, s), 5.39 (1H, bs), 6.88 - 6.90 (1H, d, J = 8.64 Hz), 7.10 - 7.14 (1H, d, J = 15.46 Hz), 7.56 - 7.60 (1H, d, J = 15.46 Hz), 8.09 - 8.11 (1H, dd, J = 8.61, 2.21 Hz), 8.34 - 8.35 (1H, d, J = 2 Hz); Masa(m/z): 372.4 (M+H)+. |
| 24. | Sal L(+)-tartrato de 3-[6-(1-isobutil piperidin-4-iloxi) piridin-3-il]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 1.08 - 1.09 (6H, d), 1.28 - 1.30 (1H, m), 1.39 - 1.42 (1H, m), 2.18 - 2.31 (4H, m), 3.03 - 3.05 (2H, d), 3.35 - 3.49 (3H, m), 3.72 - 3.76 (8H, m), 4.47 (2H, s), 5.40 (1H, bs), 6.88 - 6.90 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.11 - 7.15 (1H, d, J = 15.46 Hz), 7.56 - 7.60 (1H, d, J = 15.46 Hz), 8.09 - 8.12 (1H, dd, J = 8.52, 1.86 Hz), 8.34 - 8.35 (1H, d, J = 1.86 Hz); Masa (m/z): 374.4 (M+H)+. |
| 25. | 3-[2-Cloro-4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 1.69 - 1.76 (4H, d), 1.82 - 1.94 (3H, m), 2.00 - 2.09 (3H, m), 2.21 - 2.25 (2H, m), 2.59 - 2.63 (2H, m), 2.73 - 2.79 (1H, m), 3.70 - 3.76 (8H, m), 4.11- 4.16 (1H, bs), 6.74 - 6.78 (1H, d, J = 15.41 Hz), 6.82 - 6.85 (1H, dd, J = 8.71, 2.2 Hz), 6.97 - 6.98 (1H, d, J = 2.23 Hz), 7.53 - 7.55 (1H, dd, J = 8.71 Hz), 7.99 - 8.03 (1H, d, J = 15.42 Hz); Masa (m/z): 405.3, 407.4 (M+H)+. |
| 26. | 3-[2-Cloro-4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 1.05 - 1.06 (6H, d), 1.78 - 1.85 (2H, m), 1.99 - 2.09 (2H, m), 2.38 - 2.43 (2H, t), 2.72 - 2.78 (3H, m), 3.66 - 3.72 (8H, s), 4.30 - 4.33 (1H, m), 6.71 - 6.74 (1H, d, J = 15.33 Hz), 6.79 - 6.81 (1H, dd, J = 8.71, 2.07 Hz), 6.94 - 6.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49 - 7.52 (1H, d, J = 8.73 Hz), 7.96 - 7.99 (1H, d, J = 15.39 Hz); Masa (m/z): 393.2, 395.2 (M+H)+. |
| 27. | 3-[2-Cloro-4-(1-ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 0.13 - 0.19 (2H, m), 0.54 - 0.59 (2H, m), 0.90 - 0.91 (1H, m), 1.87 - 1.93 (2H, m), 2.04 - 2.09 (2H, m), 2.31 - 2.32 (2H, d), 2.43 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.69 - 3.76 (8H, m), 4.37 - 4.38 (1H, m), 6.74 - 6.78 (1H, d, J = 15.41 Hz), 6.83 - 6.86 (1H, dd, J = 8.72, 2.22 Hz), 6.98 - 6.99 (1H, d, J = 2.41 Hz), 7.54 - 7.56 (1H, d, J = 8.71 Hz), 8.00 - 8.03 (1H, d, J = 15.46 Hz); Masa(m/z): 405.3, 407.4 (M+H)+. |
| 28. | 3-[2-Cloro-4-(1-isobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona | 1H - NMR (δ ppm): 0.93 - 0.94 (6H, d), 1.77 - 1.87 (3H, m), 2.00 - 2.04 (2H, m), 2.12 - 2.14 (2H,d), 2.23 - 2.28 (2H, t), 2.72 (2H, m), 3.70 - 3.76 (8H, s), 4.32 - 4.36 (1H, m), 6.74 - 6.78 (1H, d, J = 15.45 Hz), 6.82 - 6.85 (1H, dd, J = 8.72, 2.35 Hz), 6.97 - 6.98 (1H, d, J = 2.24 Hz), 7.53 - 7.55 (1H, d, J = 8.76 Hz), 8.00 - 8.03 (1H, d, J = 15.41 Hz); Masa (m/z): 407.3, 409.2 (M+H)+. |

Ensayos biológicos

Ejemplo 29: Ensayos funcionales y de unión para el receptor de histamina H3 humano o de rata

Los compuestos pueden evaluarse de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Materiales y métodos:

Fuente de receptores: Corteza frontal de cerebro de ratas o ADNc humano recombinante que se expresa en células CHO

Radioligando: [$^3$H] R-α-metilhistamina

Concentración final del ligando - [3.0 nM]

Determinantes no específicos: R-α-metilhistamina (100 µM)

Compuesto de referencia: R-α-metilhistamina

Control positivo: R-α-metilhistamina

Condiciones de incubación:

Concentraciones crecientes de los compuestos de prueba o estándar se incubaron con los receptores de membrana y con los radioligandos en 5 mM $MgCl_2$ y 50 mM TRIS-HCl (pH 7.4) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se terminó por filtración rápida al vacío en filtros de fibra de vidrio. Se determinó la radiactividad atrapada en los filtros y se comparó con los valores del control para establecer cualquier interacción del(de los) compuesto(s) de prueba con los sitios de unión del receptor humano clonado o el de rata.

| Número del Ejemplo | $K_i$ (nM) |
|---|---|
| 1. | 1.32 |
| 2. | 1.82 |
| 3. | 1.40 |
| 4. | 7.82 |
| 5. | 7.90 |
| 6. | 17.49 |
| 7. | 2.96 |
| 8. | 6.34 |
| 9. | 13.10 |
| 10. | 3.43 |
| 11. | 77.18 |
| 18. | 32.35 |
| 19. | 16.97 |
| 20. | 5.97 |

Ejemplo 30: Estudio de la farmacocinética en roedores

Se usaron ratas Wistar machos (230 - 280 g) como animales de experimentación. En cada caja se alojaron de tres a cinco animales. Un día previo al día de administración de la dosis, las ratas Wistar machos (225 - 250 g) se anestesiaron con isofluorano para la colocación quirúrgica de un catéter en la vena yugular. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. En dos grupos de animales separados (n = 3 ratas/grupo), un grupo se dosificó con los compuestos de la Fórmula (I) por vía oral (3 mg/kg) y el otro grupo por vía intravenosa (1 mg/kg).

En cada punto de tiempo, se tomaron muestras de sangre por la vena yugular. La sangre se almacenó en refrigeración a 4 °C hasta su análisis. Las concentraciones en la sangre de los compuestos de la Fórmula (I) se determinaron mediante el uso del método LC-MS/MS. Programación de puntos de tiempo: Pre dosis 0.08 (solamente por vía i.v.) 0.25,

0.5, 1, 2, 4, 6, 8, y 24 horas después de la administración (n=3). Los compuestos de la Fórmula (I) se cuantificaron en sangre por el método LC-MS/MS validado mediante la técnica de precipitación con acetonitrilo. Los compuestos de la Fórmula (I) se cuantificaron en sangre dentro del intervalo de calibración de 1-1000 ng/ml. Las muestras del estudio se analizaron mediante el uso de muestras de calibración en los lotes y en las muestras de control de calidad que se distribuyeron en cada lote.

Los parámetros farmacocinéticos $C_{max}$, $T_{max}$, $AUC_t$, $T_{1/2}$ y la biodisponibilidad se calcularon por el modelo no compartimental mediante el uso del programa Pheonix WinNonlin versión 6.0.1.

| Número del Ejemplo | Línea/ Sexo | Dosis (mg/kg) | Vehículo | Rutas de administración | $C_{max}$(ng/mL) | $T_{max}$(h) | $AUC_t$(ng.h/ml) | $T_{1/2}$(h) | Biodisponibilidad (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Ratas Wistar/ Machos | 3 | Agua calidad de reactivo | Vía Oral | 106 ± 5 | 0.50 ± 0.00 | 176 ± 10 | 1.56 0.43 | 29 ± 2 |
| | | 1 | Agua estéril para inyección | Intravenoso | 214 ±25 | 0.08 ± 0.00 | 208 ± 7 0.00 ± | 1.05 0.07 | |
| 5. | Ratas Wistar/ Machos | 3 | Agua calidad de reactivo | Vía Oral | 128 ± 6 | 0.42 ± 0.14 | 184 ± 25 | 1.1 0.3 | 35 ± 5 |
| | | 1 | Agua estéril para inyección | Intravenoso | 220 ± 10 | 0.08 ± 0.00 | 173 ± 13 | 0.6 ± 0.20 | |
| 7. | Ratas Wistar/ Machos | 3 | Agua calidad de reactivo | Vía Oral | 57 ± 36 | 0.25 ± 0.00 | 49 ± 29 | 0.9 0.6 | 9 ± 5 |
| | | 1 | Agua estéril para inyección | Intravenoso | 311 ± 110 | 0.08 ± 0.00 | 167 ± 47 | 0.6 ± 0. 2 | |
| 10. | Ratas Wistar/ Machos | 3 | Agua calidad de reactivo | Vía Oral | 290 ± 32 | 0.25 ± 0.00 | 387 ± 38 0.00 ± | 0.85 0.14 | 58 ± 6 |
| | | 1 | Agua estéril para inyección | Intravenoso | 285 ± 46 | 0.08 ± 0.00 | 222 ± 33 | 0.80 0.05 | |

Ejemplo 31: Estudio de penetración en el cerebro de roedores

Se usaron ratas Wistar machos (230 - 280 g) como animales de experimentación. Se alojaron tres animales por caja. Los animales recibieron agua y comida ad libitum durante todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz /oscuridad.

La penetración en el cerebro de ratas se determinó discretamente. Un día previo al día de la administración, las ratas Wistar machos (225 - 250 g) se aclimataron. Después de la aclimatación, las ratas se agruparon de acuerdo al peso en cada grupo, se colocaron 3 animales en cajas individuales y se les permitió libre acceso al agua y a los alimentos. En cada punto de tiempo (05, 1, y 2 horas) se usaron n=3 animales.

Los compuestos de la Fórmula (I) se disolvieron en agua y se administraron por vía oral 3mg/kg (base libre). Las muestras de sangre se extrajeron por medio de punción cardiaca, mediante el uso de anestesia ligera con éter, los animales se sacrificaron para tomar el tejido cerebral. Las muestras de cerebro se homogeneizaron y se almacenaron congeladas a -20 °C hasta su análisis. Las concentraciones de los compuestos de la Fórmula (I) en la sangre y el cerebro se determinaron mediante el uso del método LC-MS/MS.

Los compuestos de la Fórmula (I) se cuantificaron en la sangre y en los homogenizados de cerebro por el método LC-MS/MS validado mediante el uso de la técnica de precipitación con acetonitrilo. Los compuestos de la Fórmula (I) se cuantificaron en sangre y en los homogenizados de cerebro dentro del intervalo de calibración de 1-1000 ng/ml. Las muestras del estudio se analizaron mediante el uso de muestras de calibración en los lotes y en las muestras de control de calidad que se distribuyeron en cada lote. Se calcularon las medidas de las relaciones entre cerebro y sangre ($C_{cerebro}/C_{sangre}$).

| Número del Ejemplo | Línea/ Sexo | Dosis (mg/kg) | Vehículo | Rutas de administración | Penetración en cerebro 1 h posterior a la administración ($C_{cerebro}/C_{sangre}$) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Ratas Wistar/ machos | 3 | Agua calidad de reactivo | Vía Oral | 1.40 |
| 5. | Ratas Wistar/ machos | 3 | Agua calidad de reactivo | Vía Oral | 0.92 |
| 7. | Ratas Wistar/ machos | 3 | Agua calidad de reactivo | Vía Oral | 2.51 |
| 10. | Ratas Wistar/ machos | 3 | Agua calidad de reactivo | Vía Oral | 1.36 |

Ejemplo 32: Modelo de tarea de reconocimiento de objetos

Las propiedades de potenciación de la cognición de los compuestos de esta invención se estimaron mediante el uso de un modelo de cognición animal: el modelo de tarea de reconocimiento de objetos.

Se usaron ratas Wistar machos (230 - 280 g) como animales de experimentación. En cada caja se alojaron cuatro animales. Un día antes, los animales se mantuvieron con una restricción de alimentos del 20 %, pero recibieron agua ad libitum durante todo el experimento, y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. Además, las ratas se habituaron en arenas individuales durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto.

Un grupo de 12 ratas recibió vehículo (1 ml/kg) por vía oral y otro grupo de animales recibió el compuesto de la Fórmula (I) por vía oral o por vía intraperitoneal, una hora antes de la familiarización (T1) y de la prueba de elección (T2).

El experimento se realizó en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm hecho con acrílico. En la fase de familiarización, (T1), las ratas se colocaron individualmente en el campo abierto durante 3 minutos, en el cual dos objetos idénticos (botellas plásticas, 12.5 cm de alto x 5.5 cm de diámetro) cubiertos con cinta adhesiva amarilla (a1 y a2) se colocaron en dos esquinas adyacentes, a 10 cm de las paredes. Después de 24 horas del ensayo (T1), para la prueba de memoria a largo plazo, las mismas ratas se colocaron en la misma arena, igual a como se hizo en el ensayo T1. En la fase de elección (T2) a las ratas se les permitió explorar el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y de un objeto novedoso (b) (botella de vidrio de color ámbar, 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentaban texturas, colores y tamaños similares. Durante las pruebas T1 y T2, la exploración de cada objeto (que se define como oler, lamer, masticar o por el movimiento de las vibrisas, al mismo tiempo que se direcciona la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registró independientemente mediante un cronómetro. Sentarse sobre un objeto no se consideró como actividad exploratoria, sin embargo, esto se observó raramente.

T1 es el tiempo total que se dedicó a explorar los objetos familiares (a1 + a2).

T2 es el tiempo total que se dedicó a explorar el objeto familiar y el objeto novedoso (a3 + b).

La prueba de reconocimiento de objetos se realizó como se describe por Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioural data, Behav. Brain Res., 31, págs.47-59.

Algunos de los compuestos representativos mostraron efectos positivos que indican el aumento del reconocimiento del objeto novedoso; aumento del tiempo de exploración con el objeto novedoso y un índice de discriminación más alto.

| Número del Ejemplo | Dosis mg/kg, vía oral | Tiempo medio de exploración ± S.E.M (s) | | Inferencia |
|---|---|---|---|---|
| | | Objeto Familiar | Objeto Novedoso | |
| 1. | 1 mg/kg | 5.96 ± 1.03 | 14.86 ± 1.92 | Activo |
| 5. | 3 mg/kg | 9.64 ± 2.22 | 15.53 ± 2.36 | Activo |

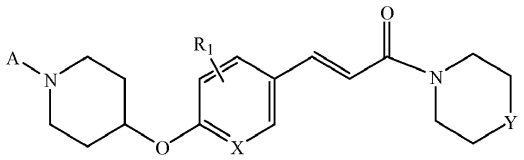
Ejemplo 33: Laberinto de agua

El aparato del laberinto de agua constió de una piscina circular (1.8 m de diámetro, 0,6 m de altura) que se construyó de Perspex negro (TSE systems, Alemania), se llenó con agua (24 ± 2 ° C) y se colocó debajo de una cámara de vídeo de ángulo ancho para el seguimiento de los animales. Una plataforma de Perspex de 10 $cm^2$, colocada 1 cm por debajo de la superficie del agua, se colocó en el centro de uno de los cuatro cuadrantes imaginarios, y se mantuvo constante para todas las ratas. La lámina de Perspex negro, que se usó en la construcción del laberinto y de la plataforma, no ofrece señales que facilitan un comportamiento de escape. Por el contrario, la habitación de entrenamiento ofreció varias señales visuales fuertes, fuera del laberinto que ayudan en la formación del mapa espacial necesario para el aprendizaje del escape. Se usó un sistema automático de seguimiento [Videomot 2 (5.51), TSE systems, Alemania]. Este programa analiza las imágenes de video adquiridas por medio de una cámara digital y un tablero de adquisición de imágenes que determinó la longitud de la trayectoria, la velocidad de natación, y el número de entradas y la duración del tiempo de nado transcurrido en cada cuadrante del laberinto de agua.

| Número del Ejemplo | Reversión de la amnesia que induce la escopolamina |
|---|---|
| 10. | 3 & 10 mg/kg, *s.c.* |

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la Fórmula general (I):



(I)

en donde,

$R_1$ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi;

"A" es un alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

"X" es CH o N;

"Y" es CH-S(=O)(=O); ona

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

Sal fumarato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal hidrocloruro de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona;

Sal hidrocloruro de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(1,1-dioxo tiomorfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[2-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) piridin-5-il]-1-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona L;

Sal L(+)-tartrato de 3-[2-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) piridin-5-il]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[2-fluoro-4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[2-fluoro-4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)-2-metil fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi)-2-metil fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-isobutil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi)-3-metoxi fenil]-1-(piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona;

3-[4-(1-Ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[4-(1-Isobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[3-Bromo-4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[3-Bromo-4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[3-Bromo-4-(1-isobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[3-Bromo-4-(1-ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[6(-1-ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) piridin-3-il]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

Sal L(+)-tartrato de 3-[6-(1-isobutil piperidin-4-iloxi) piridin-3-il]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[2-Cloro-4-(1-ciclobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

3-[2-Cloro-4-(1-isopropil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

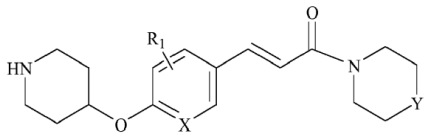
3-[2-Cloro-4-(1-ciclopropilmetil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona; y

3-[2-Cloro-4-(1-isobutil piperidin-4-iloxi) fenil]-1-(morfolin-4-il) prop-2-en-1-ona;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende:

(a) aminación reductora del compuesto de la Fórmula (1) con el compuesto de la Fórmula (2)




(1)




(2)

en presencia de un disolvente adecuado y de un agente reductor para formar un compuesto de la Fórmula (I), en donde todas las sustituciones son como se definen en la reivindicación 1,

(b) convertir opcionalmente el compuesto de la Fórmula (I) en sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de afecciones clínicas mediadas a través del receptor $H_3$ y seleccionadas de los déficits cognitivos en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dolor o enfermedad de Alzheimer.

6. El compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en el tratamiento de déficits cognitivos en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dolor o enfermedad de Alzheimer.

7. Uso de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los receptores $H_3$de histamina.

8. El uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento de acuerdo a la reivindicación 7, para el tratamiento de afecciones clínicas seleccionadas de déficits cognitivos en esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dolor o enfermedad de Alzheimer.