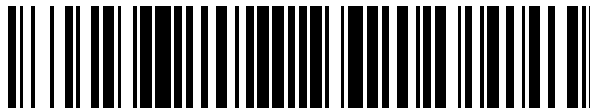


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 512**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2013 PCT/IB2013/055916**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013469**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2013 E 13770709 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2875016**

54 Título: **Derivados de carbamato/urea**

30 Prioridad:

20.07.2012 WO PCT/CN2012/078933
28.06.2013 WO PCT/CN2013/078309

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.01.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

AUBERSON, YVES;
BOCK, MARK GARY;
BRAGA, DARIO;
CURZI, MARCO;
DODD, STEPHANIE KAY;
GIAFFREDA, STEFANO LUCA;
JIANG, HAIYANG;
KARPINSKI, PIOTR;
TROXLER, THOMAS J.;
WANG, TIELIN;
WANG, XIAOYANG y
ZHANG, XUECHUN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 648 512 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

Derivados de carbamato/urea

La invención se refiere a derivados de carbamato/urea, a sus formas sólidas, a su preparación, a su uso como medicamentos y a medicamentos que comprenden los mismos.

5 I. DERIVADOS DE CARBAMATO/UREA

La histamina es un transmisor químico multifuncional que envía señales a través de los receptores acoplados a la proteína G de la superficie celular específicos (GPCR). Hasta la fecha, se han identificado cuatro subtipos de receptores de histamina: H1, H2, H3 y H4. El receptor H3 es un GPCR presináptico que se encuentra predominantemente en el sistema nervioso central, aunque también se encuentran niveles más bajos en el sistema nervioso periférico. Los genes que codifican el receptor H3 se han descrito en diversos organismos, incluidos los seres humanos, y el corte y empalme alternativo de este gen parece dar como resultado múltiples isoformas. El receptor H3 es un auto y heterorreceptor cuya activación conduce a una liberación disminuida de neurotransmisores (incluyendo histamina, acetilcolina, norepinefrina, dopamina y glutamato) de las neuronas en el cerebro, y está involucrado en la regulación de procesos como el sueño y la vigilia, la alimentación y la memoria. En ciertos sistemas, el receptor H3 puede estar constitutivamente activo.

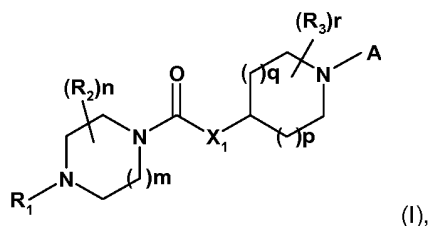
Los antagonistas del receptor H3 aumentan la liberación de histamina cerebral y otros neurotransmisores, lo que a su vez induce una vigilia prolongada, una mejora en los procesos cognitivos, una reducción en la ingesta de alimentos y una normalización de los reflejos vestibulares. Los antagonistas del receptor H3 se describen, por ejemplo, en Lazewska y Kiec-Kononowicz, Expert Opin Ther Patents, 2010, 20(9), 1147-1169; Raddatz et al, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 153-169; WO2007052124; WO2007016496 y WO2004101546.

Como las vías de histamina se han implicado en una amplia gama de trastornos, en particular trastornos del sueño y la vigilia con somnolencia diurna excesiva, por ejemplo, narcolepsia, los antagonistas del receptor H3 se consideran útiles para la farmacoterapia de dichos trastornos.

Existe la necesidad de proporcionar nuevos antagonistas del receptor H3 que sean buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos preferidos deberían unirse potentemente a los receptores H3 mientras que muestran poca afinidad por otros receptores, por ejemplo, receptores que median efectos secundarios significativos, tales como los canales hERG que pueden inducir efectos secundarios cardiovasculares. Deben absorberse bien desde el tracto gastrointestinal, ser lo suficientemente metabólicamente estables, poseer propiedades farmacocinéticas favorables, una captación cerebral suficiente, un inicio rápido y una duración de acción lo suficientemente prolongada. Por ejemplo, para el tratamiento de la narcolepsia, la propiedad farmacocinética del compuesto, debe conducir a una buena vigilia durante el día, pero también debe tener un impacto mínimo en el sueño nocturno. Los fármacos candidatos no deben ser tóxicos y deben presentar pocos efectos secundarios. Asimismo, el fármaco candidato ideal podrá existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácil de formular.

Los compuestos de la invención son antagonistas del receptor H3 y, por lo tanto, son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, particularmente narcolepsia.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



o una sal del mismo, en la que

R₁ es alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

en la que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno; y en la que dicho cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalqueno C₅₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno, alquilo C₁₋₄ o halogenalquilo C₁₋₄;

m es 1 o 2;

5 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R₂ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, alqueno C₂₋₆, halogenalqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o halogenalquino C₂₋₆;

10 o cicloalquilo C₃₋₆, en la que un átomo de carbono puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, en la que el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente al metileno o a través de un alqueno C₁₋₂, y en la que el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno;

o dos R₂ al mismo átomo de carbono forman, junto con dicho átomo de carbono, un cicloalquilo C₃₋₆;

X₁ es oxígeno o -N(R₄)-;

15 R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₂;

p es 1 y q es 1;

p es 0 y q es 1; o

p es 0 y q es 0;

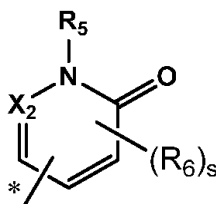
r es 0, 1, 2, 3 o 4;

20 cada R₃ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, alqueno C₂₋₆, halogenalqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o halogenalquino C₂₋₆;

25 o cicloalquilo C₃₋₆, en la que un átomo de carbono puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, en la que el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente al metileno o a través de un alqueno C₁₋₂, y en la que el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno;

o dos R₃ al mismo átomo de carbono forman, junto con dicho átomo de carbono, un cicloalquilo C₃₋₆;

A es



30 en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno;

R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₅₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; en la que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₆; y en la que dicho cicloalquilo C₃₋₆ o

cicloalqueno C_{5-6} puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno, alquilo C_{1-4} o halogenalquilo C_{1-4} ;

X_2 es nitrógeno o carbono;

s es 0, 1, 2 o 3;

5 cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, alqueno C_{2-6} , halogenalqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} o halogenalquino C_{2-6} ;

10 o cicloalquilo C_{3-6} , en la que un átomo de carbono puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, en la que el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente al metileno o a través de un C_{1-2} alqueno, y en la que el cicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno.

A menos que se especifique otra cosa, la expresión "compuestos de la invención" se refiere a compuestos de fórmula (I) y subfórmulas de los mismos (por ejemplo, compuestos de fórmula (I-1)); formas sólidas de formas libres o sales de los compuestos, por ejemplo, FORMAS SÓLIDAS DE LA INVENCION, hidratos o solvatos de los compuestos, sales, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros),
15 tautómeros y compuestos marcados con isótopos (incluyendo sustituciones de deuterio); así como restos formados de forma inherente (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).

A menos que se indique lo contrario, las expresiones usadas en esta invención tienen el siguiente significado:

20 "Alquilo" representa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada alquilo y, por ejemplo, puede ser metilo, etilo, n- o isopropilo, n-, iso-, sec- o terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo; alquilo C_{1-6} preferiblemente representa un alquilo C_{1-4} de cadena lineal o de cadena ramificada dando preferencia particular a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

Cada alquilo parte de "alcoxi", "halogenalquilo", etc., tendrá el mismo significado que se describe en la definición que se ha mencionado anteriormente de "alquilo", especialmente con respecto a la linealidad y el tamaño preferencial.

25 "Cicloalquilo C_{3-6} " representa un resto alicíclico saturado que tiene de tres a seis átomos de carbono. Este término se refiere a grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un sustituyente que está sustituido "una vez o más de una", por ejemplo, como se define en relación con R_1 , está sustituido preferiblemente por uno a tres sustituyentes.

30 Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente flúor, cloro o bromo. Los grupos halogenalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono y son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo o 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutilo.

En caso de que X_2 sea carbono, dicho carbono puede estar sin sustituir, sustituido por un R_6 o se usa para unir A al nitrógeno del resto de piperidina/pirrolidina/azetidina adyacente.

35 Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas. En particular, pueden estar presentes uno o más átomos de carbono asimétricos en los compuestos de fórmula I y sus sales. A menos que se proporcione de otro modo en el presente documento, todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, se incluyen por la invención.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en disposición y configuración de los átomos. Además, como se usa en el presente documento, la expresión "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones isoméricas que pueden existir para un compuesto determinado de la invención e incluye isómeros

geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse sobre su compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su compañero de imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

5 "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse por *R* o *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorrotatoria) que giran el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D de sodio. Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). A menos que se proporcione de otro modo en el presente documento, la invención pretende incluir todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas de intermedios. Pueden prepararse (*R*) y (*S*)-isómeros ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o se resuelven usando técnicas convencionales.

Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración *E* o *Z*.

20 Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono similares) del compuesto o compuestos de la invención puede estar presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecido, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico, o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*) o (*S*). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis*-(*Z*) o *trans*-(*E*).

30 Por consiguiente, como se usa en el presente documento, un compuesto de la invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

35 Cualquier mezcla de isómeros resultante puede separarse sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyente, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios pueden resolverse en las antípodos ópticas por métodos conocidos, *por ejemplo*, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un resto básico puede emplearse, por lo tanto, para resolver los compuestos de la invención en sus antípodos ópticas, *por ejemplo*, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *por ejemplo*, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluolil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse por cromatografía quiral, *por ejemplo*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

45 Dependiendo de la definición de sustituyente, los compuestos de fórmula I pueden aparecer en diversas formas tautoméricas. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula I se incluyen por la presente invención.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácidos o de adición de bases de un compuesto respectivo, por ejemplo, un compuesto de la invención o de un compuesto de fórmula II-1. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los

compuestos de esta invención y, que típicamente no son biológicamente o de otro modo indeseables. Los compuestos de la invención pueden ser capaces de formar sales de ácido y/o base por virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

5 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales trifluoroacetato.

15 Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

20 Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, las sales y metales de amonio de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, cinc, y cobre; particularmente, las sales adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden sintetizarse a partir de un resto básico o ácido, mediante procedimientos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, Na, Ca, Mg, o K, hidróxido, carbonato, bicarbonato, o similares), o haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se realizan típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea posible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

35 Cuando tanto un grupo básico como un grupo ácido están presentes en la misma molécula, los compuestos de la invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

40 Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), detección o técnicas de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los

50 compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales

conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", como se usa en el presente documento, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristal adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos conocidos de formación de co-cristal. Dichos procedimientos incluyen trituración, calentamiento, co-sublimado, co-fusión, o contacto en compuestos en solución de fórmula I con el formador de co-cristal en condiciones de cristalización y co-cristales aislantes así formados. Los formadores de co-cristal adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

También se describen pro-fármacos de los compuestos de la invención que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de una acción fisiológica in vivo, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de la invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas implicadas en la fabricación y uso de profármacos se conocen bien por los expertos en la técnica. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Cap. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001).

Asimismo, los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos de la invención pueden, inherentemente o por diseño, formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención incluya tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas disolventes. Dichas moléculas de disolvente son las comúnmente usadas en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua. Los compuestos de la invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar polimorfos de forma inherente o por diseño.

Los sustituyentes preferidos, los intervalos preferidos de valores numéricos o los intervalos preferidos de los radicales presentes en los compuestos de la fórmula I y los compuestos intermedios correspondientes se definen a continuación. La definición de los sustituyentes se aplica tanto a los productos finales, así como a los productos intermedios correspondientes. Las definiciones de los sustituyentes se pueden combinar a voluntad, por ejemplo, sustituyentes preferidos A y sustituyentes particularmente preferidos R_1 .

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que R_1 es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-2} .

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que R_1 es alquilo C_{3-4} o cicloalquilo C_{3-5} .

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que R₁ es isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que R₁ es isopropilo.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, donde R₁ es ciclobutilo.

5 En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que m es 1.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que m es 2.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que n es 0, 1 o 2 y en la que cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄; o dos R₂ al mismo átomo de carbono forman, junto con dicho átomo de carbono, un cicloalquilo C₃₋₄.

10 En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que n es 0.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que X₁ es oxígeno. En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que X₁ es -N(R₄)- y R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₂.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que X₁ es -N(R₄)- y R₄ es hidrógeno.

15 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que p es 1 y q es 1.

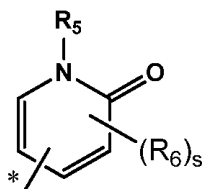
En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que p es 0 y q es 1.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que p es 0 y q es 0.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que r es 0, 1 o 2 y en la que cada R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄; o dos R₃ al mismo átomo de carbono forman, junto con dicho átomo de carbono, un cicloalquilo C₃₋₄.

20 En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que r es 0.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que A es A1



(A1);

en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno.

25 En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que A es A1;

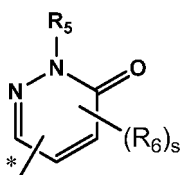
R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄;

s es 0, 1 o 2; y

cada R₆ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄. En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que A es A1, R₅ es hidrógeno o metilo, y s es 0.

30

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que A es A2



(A2);

en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno; y s es 0, 1 o 2.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que A es A2;

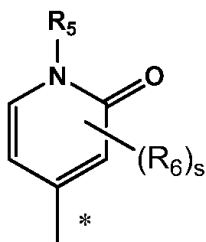
R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄;

s es 0, 1 o 2; y

cada R₆ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenalcoxi C₁₋₄ o

- 5 cicloalquilo C₃₋₄. En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que A es A2, R₅ es hidrógeno o metilo, y s es 0.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que A es A3



(A3):

en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno.

- 10 En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que A es A3;

R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄;

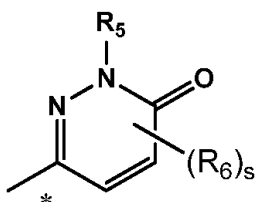
s es 0, 1 o 2; y

cada R₆ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenalcoxi C₁₋₄ o

cicloalquilo C₃₋₄. En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que A es A3, R₅ es hidrógeno o

- 15 metilo, y s es 0.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que A es A4



(A4);

en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno; y s es 0, 1 o 2.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que A es A4;

- 20 R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄;

s es 0, 1 o 2; y

cada R₆ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄.

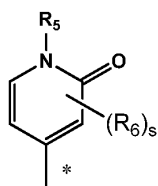
En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que A es A4, R₅ es hidrógeno o metilo, y s es 0.

- 25 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que

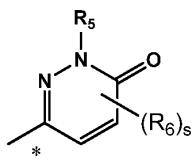
R₁ es isopropilo o ciclobutilo; m es 1; n es 0, 1 o 2; cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄; o dos R₂ al mismo átomo de carbono forman, junto con dicho átomo de carbono, un cicloalquilo C₃₋₄;

X₁ es oxígeno;

- 30 p es 1 y q es 1; r es 0, 1 o 2; en la que cada R₃ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄; o dos R₃ al mismo átomo de carbono forman, junto con dicho átomo de carbono, un cicloalquilo C₃₋₄; A se selecciona entre A3 y A4



(A3);



(A4);

en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno;

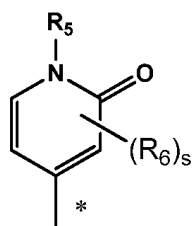
R₅ es hidrógeno o metilo;
s es 0, 1 o 2; y

- 5 cada R₆ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄.

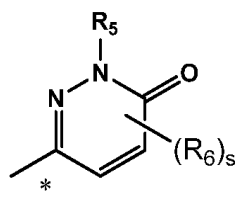
En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que
R₁ es isopropilo o ciclobutilo; m es 1 y n es 0;

X₁ es oxígeno;

- 10 p es 1 y q es 1; r es 0; y A es
se selecciona entre A3 y A4



(A3);

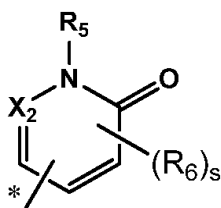


(A4);

en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno; y R₅ es hidrógeno o metilo; y s es 0.

En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que

- 15 R₁ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
m es 1 y n es 0;
X₁ es oxígeno;
p es 1 y q es 1; r es 0; y
A es



20

;

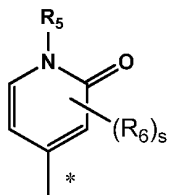
en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno;

X₂ es nitrógeno o carbono;
R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y s es 0.

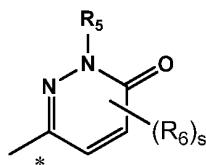
En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que

- 25 R₁ es alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;
m es 1 y n es 0;
X₁ es oxígeno;
p es 1 y q es 1; r es 0; y

A se selecciona entre A3 y A4



(A3);



(A4);

en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y s es 0.

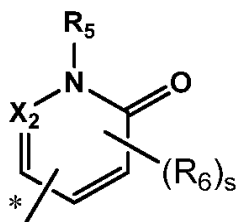
5 En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que R₁ es isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

m es 1 y n es 0;

X₁ es oxígeno;

p es 1 y q es 1; r es 0; y

10 A es



;

en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno;

X₂ es nitrógeno o carbono;

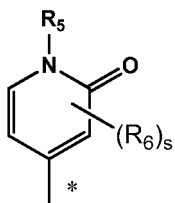
R₅ es hidrógeno, metilo o etilo; y s es 0.

15 En una realización, se describe un compuesto de fórmula I, en la que R₁ es isopropilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

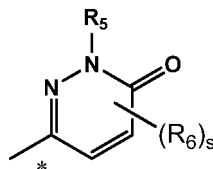
m es 1 y n es 0;

X₁ es oxígeno;

p es 1 y q es 1; r es 0; y A es se selecciona entre A3 y A4



(A3);



(A4);

20

en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno;

R₅ es hidrógeno, metilo o etilo; y s es 0.

En realizaciones preferidas, se describen uno o más de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los Ejemplos en lo sucesivo en el presente documento o con respecto a una sal de los mismos.

Ejemplos adicionales de compuestos adecuados de la invención son compuestos seleccionados del siguiente grupo P:

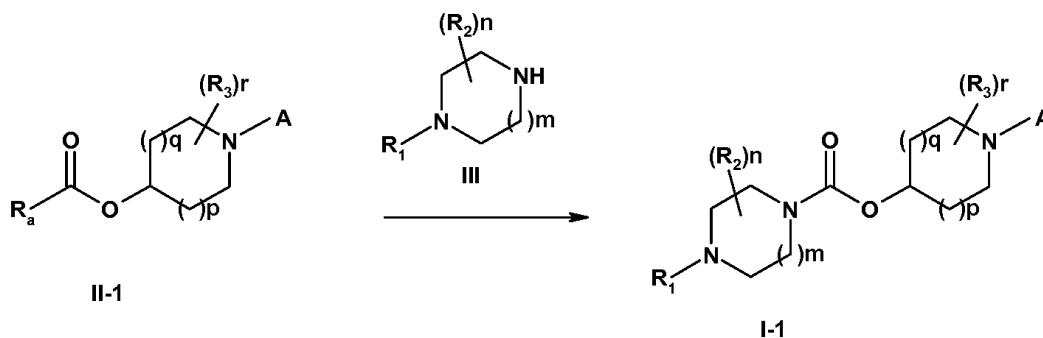
Grupo P: Compuestos adecuados de la invención:

- 5 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;
 10 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-ilo; o
 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piperidin-4-ilo;

o sales de estos compuestos.

- 15 En un aspecto adicional, se describe un proceso para la producción de compuestos de la fórmula I-1. Los compuestos de la fórmula I-1 se pueden obtener de acuerdo con el siguiente proceso como se describe en el esquema 1:

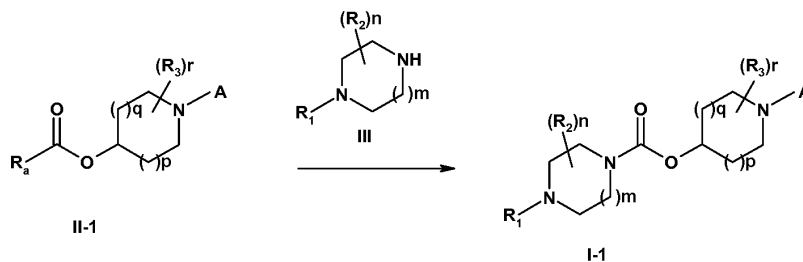
Esquema 1:



- 20 Un compuesto de fórmula I-1, en la que A, R₁, R₂, R₃, m, n, p, q y r son como se definen en la fórmula I, puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II-1, en la que A, R₃, p, q y r son como se definen en la fórmula I y R_a es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, tal como cloro, o 4-nitrofeniloxi (preferiblemente R_a es 4-nitrofeniloxi), con un compuesto de fórmula III, en la que R₁, R₂, m y n son como se definen en la fórmula I, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, diisopropiletilamina, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, piridina.
- 25

En un aspecto adicional, se describe un proceso para la producción de compuestos de la fórmula I-2. Los compuestos de la fórmula I-2 se pueden obtener de acuerdo con el siguiente proceso como se describe en el esquema 2:

Esquema 2:



Un compuesto de fórmula I-2, en la que A, R₁, R₂, R₃, m, n, p, q y r son como se definen en la fórmula I, puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II-2, en la que A, R₃, p, q y r son como se definen en la fórmula I, con un compuesto de fórmula III, en la que R₁, R₂, m y n son como se definen en la fórmula I, en presencia de carbonil-diimidazol, una base adecuada, por ejemplo, diisopropiletilamina, y un disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida.

Los compuestos adicionales de fórmula I o sus precursores pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula I-1 o I-2, preparados como se describe de acuerdo con el esquema 1 o 2, o sus precursores (por ejemplo, compuestos de las fórmulas II-1, II-2 y/o III) por reducción, oxidación y/u otra funcionalización de los compuestos resultantes y/o mediante escisión de cualquier grupo o grupos protectores opcionalmente presentes, y de la recuperación del compuesto de la fórmula I que se puede obtener de esta manera. Los compuestos de la fórmula I también pueden prepararse por otros procesos convencionales, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos, cuyos procesos se describen con más detalle.

Las reacciones pueden realizarse de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

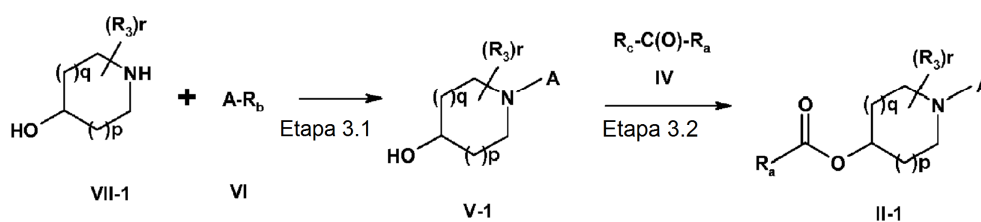
El tratamiento de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos que pueden obtenerse de esta manera se puede realizar de acuerdo con procedimientos conocidos.

Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres de manera conocida, y viceversa.

Los materiales de partida, por ejemplo, los compuestos de las fórmulas II-1, II-2 y III pueden conocerse o prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales a partir de compuestos conocidos, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

En un aspecto adicional, se describe un proceso para la producción de compuestos de la fórmula II-1. Los compuestos de la fórmula II-1 se pueden obtener de acuerdo con el siguiente proceso como se describe en el esquema 3:

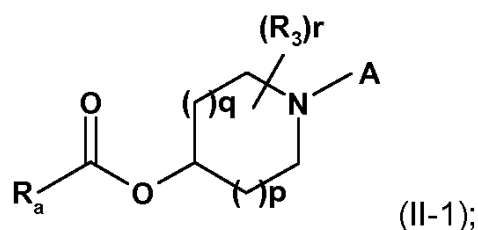
Esquema 3:



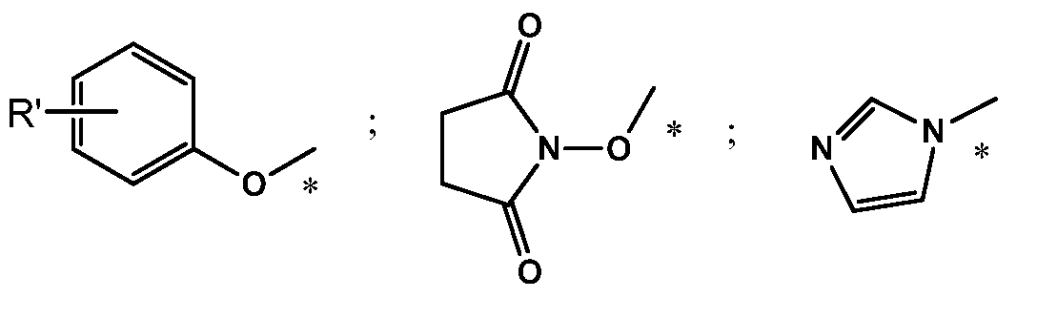
Etapa 3.1: Un compuesto de fórmula V-1, en la que A, R₃, p, q y r son como se definen en la fórmula I, puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII-1, en la que R₃, p, q y r son como se definen en la fórmula I, con un compuesto de fórmula VI, en la que A es como se define en la fórmula I y R_b es halógeno, por ejemplo, cloro, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, diisopropiletilamina, y opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado.

Etapa 3.2: Un compuesto de fórmula II-1, en la que A, R₁, R₂, R₃, m, n, p, q y r son como se definen en la fórmula I, puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto de V-1 con un compuesto de fórmula IV, en la que R_c es halógeno, por ejemplo, cloro, y R_a es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno o 4-nitrofeniloxi (preferiblemente R_a es 4-nitrofeniloxi), en presencia de una base adecuada, por ejemplo, diisopropiletilamina, y en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, piridina.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona un compuesto novedoso de fórmula II-1



bulimia nerviosa; en la que p, q, r, R₃ y A son como se definen en la fórmula I; R_a es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, tal como cloro, o un grupo seleccionado de entre



- 5 en los que el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo carbonilo; en el que R' es hidrógeno o nitro; preferiblemente R_a es 4-nitrofeniloxi.

En una realización de dicho aspecto adicional, se describe un compuesto de fórmula II-1, en la que p es 1 y q es 1; p es 0 y q es 1; o p es 0 y q es 0;

- 10 r es 0, 1 o 2 y en la que cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄; o dos R₂ al mismo átomo de carbono forman, junto con dicho átomo de carbono, un cicloalquilo C₃₋₄; y A es A4 o A5.

- 15 En una realización de dicho aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula II-1, en la que R₁ es isopropilo; m es 1; X₁ es oxígeno; p es 1 y q es 1; n es 0; p es 1 y q es 1; A es A4 o A5; y R₅ es hidrógeno o metilo,

En una realización de dicho aspecto adicional, se describe un compuesto de fórmula II-1, en la que R₁ es ciclobutilo; m es 1; X₁ es oxígeno; p es 1 y q es 1; n es 0; p es 1 y q es 1; A es A4 o A5; y R₅ es hidrógeno o metilo,

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar en una forma sólida, incluyendo cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en forma líquida incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes
- 25 o agentes tamponantes, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el principio activo junto con

- 30 a) diluyentes, *por ejemplo*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
 b) lubricantes, *por ejemplo*, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
 c) aglutinantes, *por ejemplo*, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto,

metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea.

d) disgregantes, *por ejemplo*, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, saporíferos y edulcorantes.

5 Los comprimidos pueden recubrirse con una película o recubrirse entéricamente según los métodos conocidos en la técnica.

10 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en
15 agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosos. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no sin recubrir o recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionan una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal
20 como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para su uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

25 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1-75
30 %, o contienen aproximadamente el 1-50 %, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con vehículo. Los vehículos incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con
35 vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para liberar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, *por ejemplo*, en la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones pulverizables, *por ejemplo*, para la administración mediante aerosol o similar. Dichos sistemas de administración tópica serán en particular apropiados para la aplicación dérmica, *por ejemplo*, para el tratamiento del cáncer de piel, *por ejemplo*, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas, ya conocidas en la técnica. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

45 Como se usa en el presente documento, una aplicación tópica también puede pertenecer a una aplicación por inhalación o intranasal. Se administran convenientemente en forma de un polvo seco (en solitario, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de un componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) de un inhalador de polvo seco o una presentación en aerosol de una recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.

50 Además, se describen composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los

compuestos de la invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

5 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que previenen la exposición al agua de manera que se pueden incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero sin limitación, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), envases de blíster y paquetes de tiras.

10 Además, se describen composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la invención como principio activo. Dichos agentes, a los que se hace referencia en el presente documento como "estabilizantes", incluyen, pero sin limitación, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal, etc.

15 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes de retardo de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, como conocerá un experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed. Mack Printing Company, 1990, pags. 1289-1329). Excepto que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

Los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos muestran propiedades farmacológicas valiosas y, por lo tanto, son útiles como productos farmacéuticos.

25 Asimismo, los compuestos de fórmula I pueden ser útiles para la investigación de receptores H3, por ejemplo, como compuestos de herramientas.

En particular, los compuestos de fórmula I muestran una acción antagonista del receptor H3 en receptores H3 humanos.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "antagonista del receptor H3" incluye agonistas inversos del receptor H3 y antagonistas neutros del receptor H3.

30 La acción antagonista del receptor H3 puede determinarse in vitro, por ejemplo, en receptores H3 humanos recombinantes, usando diferentes procedimientos como, por ejemplo, medición de la inhibición de la elevación inducida por agonista de la concentración de AMPc intracelular, por ejemplo, como se describe en el presente documento.

35 Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en la prevención, tratamiento o retraso del avance de trastornos mediados por receptores H3.

Los trastornos mediados por receptores H3 pueden ser, por ejemplo,

- 40 i) trastornos del sueño y la vigilia con somnolencia diurna excesiva; tal como narcolepsia, por ejemplo, narcolepsia con o sin cataplejía; síndromes narcolépticos secundarios; síndrome central de apnea del sueño; o síndrome de apnea obstructiva del sueño;
- 45 ii) trastornos o afecciones asociadas con un aumento de la fatiga o hipersomnolencia; tal como la fatiga asociada con la enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple o artritis reumatoide; fatiga asociada con trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, como enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, síndrome de Shy-Drager o parálisis supranuclear progresiva; fatiga asociada con otras afecciones médicas o su tratamiento, tal como depresión, síndrome de burnout o trastorno de adaptación; trastornos asociados al estrés con fatiga, por ejemplo, trastorno de estrés agudo o trastorno de estrés postraumático; fatiga asociada al cáncer; fatiga asociada a la quimioterapia; fatiga asociada con el trabajo por turnos; descompensación horaria; síndrome de fatiga

- crónica; fibromialgia; fatiga postinfecciosa; fatiga o mareo postoperatorio;
- 5 iii) trastornos o afecciones con cognición alterada; tal como enfermedad de Alzheimer; defecto cognitivo leve; demencia del cuerpo de Lewy difusa; demencia vascular; enfermedad de Huntington; enfermedad de Wilson; demencia frontotemporal; otras formas de demencia orgánica o deterioro cognitivo orgánico; esclerosis múltiple; esquizofrenia; trastorno esquizoafectivo; desorden afectivo bipolar;
- 10 iv) trastornos del abuso o adicción de sustancias; tal como a alcohol, cocaína, opioides, cannabinoides, nicotina u otras sustancias con potencial de abuso o adicción;
- v) afecciones sin abuso de sustancias; tal como juego patológico;
- 15 vi) trastornos asociados con comportamientos de alimentación disfuncionales y/o síndrome metabólico; tal como ganancia de peso asociada al fármaco antipsicótico; síndrome de Prader-Willi; Síndrome de Moon-Bardet-Biedl; obesidad; depresión atípica; bulimia nervosa; o trastorno por atracones;
- vii) trastornos con aumento de ansiedad; tales como trastorno de ansiedad general; desorden de ansiedad social; o trastorno de pánico;
- 15 viii) otros trastornos neuropsiquiátricos o neurológicos; tal como síndrome de Tourette; trastornos primarios de tic; trastornos secundarios de tic; trastornos por déficit de atención con hiperactividad; trastornos obesos-compulsivos; trastornos de dolor de cabeza, por ejemplo, migraña episódica, migraña crónica, cefalea en racimo o cefalea tensional; trastornos agudos asociados con pérdida neuronal, por ejemplo, ictus; trastorno conductual de sueño REM; síndrome de piernas inquietas; o epilepsia;
- 20 ix) otras afecciones o trastornos médicos; tales como trastornos con problemas de audición; vértigo; enfermedad de Meniere; picor; prurito; dolor inflamatorio; dolor neuropático; diabetes mellitus; cáncer; aterosclerosis; alergias; o rinitis alérgica;

De particular importancia es el tratamiento de la narcolepsia; fatiga asociada con la esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; defecto cognitivo leve; síndrome de Tourette; o trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

Para las indicaciones mencionadas anteriormente (las afecciones y trastornos), la dosificación apropiada variará dependiendo de, por ejemplo, el compuesto empleado, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de la afección que se trata. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales a una dosificación diaria de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo, 1 mg/kg. En mamíferos más grandes, por ejemplo, seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 400 mg, mucho más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg del compuesto de la invención administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

35 Para uso de acuerdo con la invención, un compuesto de la invención puede administrarse como agente activo individual o en combinación con otros agentes activos, de cualquier manera habitual, por ejemplo, por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones para inyección. Una combinación que comprende un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticamente activos se denominará "combinación de la invención".

40 En el caso de la narcolepsia, el compuesto de la invención se puede combinar al menos con un agente activo seleccionado del grupo que consiste en

un inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina, tal como el modafinilo o el armodafinilo;

un antidepresivo tri- o tetracíclico, tal como clomipramina;

45 un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina o duloxetina;

un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, tal como paroxetina;

un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, tal como reboxetina o atomoxetina;

un inhibidor de MAO-B tal como selegilina;

un gamma-hidroxi-butirato; y

un psicoestimulante, tal como metilfenidato. Dicha combinación de la invención es útil para tratar la narcolepsia.

50 En el caso de fatiga asociada con esclerosis múltiple, el compuesto de la invención se puede combinar al menos con un agente activo seleccionado del grupo que consiste en

un análogo de esfingosina-1-fosfato, tal como fingolimod; y

otro agente inmunosupresor, tal como prednisolona o metotrexato.

En el caso de fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson, el compuesto de la invención se puede combinar al menos con un agente activo seleccionado del grupo que consiste en L-Dopa con o sin un inhibidor de descarboxilasa, tal como Benzerazid o Carbidopa, y/o con o sin un inhibidor de catecol-O-Metiltransferasa, tal como entacapona o tolcapona;

5 un agonista del receptor de dopamina, tal como ropinirol o pergolida; y un inhibidor de MAO-B, tal como la selegilina.

En el caso de deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia, el compuesto de la invención se puede combinar al menos con un agente antipsicótico, tal como haloperidol, olanzapina; risperidona; quetiapina; amisulpirida; o aripirazol.

10 En el caso de deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer, el compuesto de la invención se puede combinar al menos con un agente activo seleccionado del grupo que consiste en un agente colinérgico, tal como un inhibidor de acetilcolinesterasa, por ejemplo, donepezilo, rivastigmina o galantamina; y un agente antilglutamatérgico, tal como memantina, selfotel o midafotel.

15 En el caso de deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer, el compuesto de la invención se puede combinar al menos con un agente activo seleccionado del grupo que consiste en un agente colinérgico, tal como un inhibidor de acetilcolinesterasa, por ejemplo, donepezilo, rivastigmina o galantamina; y un agente antilglutamatérgico, tal como memantina.

20 En el caso del síndrome de Tourette, el compuesto de la invención se puede combinar al menos con un agente activo seleccionado del grupo que consiste en un agonista de receptor alfa, tal como clonidina; un agente antipsicótico, tal como flufenazina, haloperidol, pimozida, aripirazol, o risperidona; y un agente que reduce la dopamina, tal como tetrabenazina.

25 En el caso de un trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el compuesto de la invención se puede combinar al menos con un agente activo seleccionado del grupo que consiste en un inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina, tal como el modafinilo o el armodafinilo; un antidepresivo tri- o tetracíclico, tal como clomipramina; un psicoestimulante, tal como metilfenidato

30 un inhibidor de la recaptación de noradrenalina-serotonina, tal como venlafaxina o duloxetina; un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, tal como paroxetina; y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina, tal como reboxetina o atomoxetina.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para la prevención de las afecciones y trastornos que se han mencionado anteriormente.

35 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de las afecciones y trastornos que se han mencionado anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el retraso del avance de las afecciones y trastornos mencionados anteriormente.

40 La utilidad de los compuestos de la invención en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente puede confirmarse en una gama de ensayos estándar que incluyen los que se indican a continuación:

La actividad in vivo de los compuestos de la invención puede evaluarse midiendo los efectos sobre la liberación de histamina en el cerebro (cuantificación del metabolito de histamina telemetilhistamina) y/o ensayando los efectos sobre la vigilia en ratas con electrodos EEG.

45 Los compuestos de la invención pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: narcolepsia; fatiga asociada con la esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; defecto cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente

narcolepsia.

De este modo, como una realización adicional, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

5 Como una realización adicional, se describe el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia.

En una realización más, la terapia se selecciona de una enfermedad que se mejora mediante la inhibición de la acción del receptor H3. En otra realización, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada anteriormente, se selecciona de narcolepsia; fatiga asociada con la esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de
10 Alzheimer; defecto cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.

En otra realización, se describe una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se mejora mediante la inhibición de los receptores H3. En una realización más, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada
15 anteriormente, se selecciona de narcolepsia; fatiga asociada con la esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; defecto cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.

La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto de la invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorar los síntomas, aliviar afecciones, retrasar o retrasar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar, al menos parcialmente, una afección, o un
20 trastorno o una enfermedad (i) mediada por receptores H3, o (ii) asociada con la actividad del receptor H3, o (iii) caracterizada por una actividad anormal de los receptores H3; o (2) reducir o inhibir la actividad de los receptores H3; o (3) reducir o inhibir la expresión de los receptores H3. En otra realización no limitante, la expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir, al menos
25 parcialmente, la actividad de los receptores H3; o reducir o inhibir, al menos parcialmente, la expresión de los receptores H3.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferentemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En una realización preferida, el
35 sujeto es un ser humano.

Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad determinados, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a la mejora de la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (*por ejemplo*, estabilización de un síntoma discernible), o fisiológicamente (*por ejemplo*, estabilización
40 de un parámetro físico), o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o avance de la enfermedad o trastorno.

La composición farmacéutica o combinación puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de principio o principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg, o

aproximadamente 1-250 mg, o aproximadamente 1-150 mg, o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, la afección o enfermedad o su gravedad a tratar. Un médico, clínico o veterinario con experiencia en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en ensayos *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, *por ejemplo*, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, *por ejemplo*, preferiblemente soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, *por ejemplo*, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar u 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre, por ejemplo, aproximadamente 0,001-500 mg/kg, o entre, por ejemplo, aproximadamente 0,1-100 mg/kg.

La actividad de un compuesto de la invención se puede evaluar por métodos *in vitro* e *in vivo* descritos en el presente documento.

El compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con, o antes o después de, al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la invención se puede administrar por separado, mediante la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Abreviaturas:

BINAP	(+/-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc	carbonato de di(terc-butilo)
BTC	trifosgeno
DCM	diclorometano
DIPEA	N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (Diisopropiletilamina)
DMAP	4-Dimetilaminapiridina
AE	acetato de etilo
h	hora(s)
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS	cromatografía líquida-espectroscopía de masas
MeOH	metanol
min	minuto(s)
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
HPLC prep.	Cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Tr	tiempo de retención

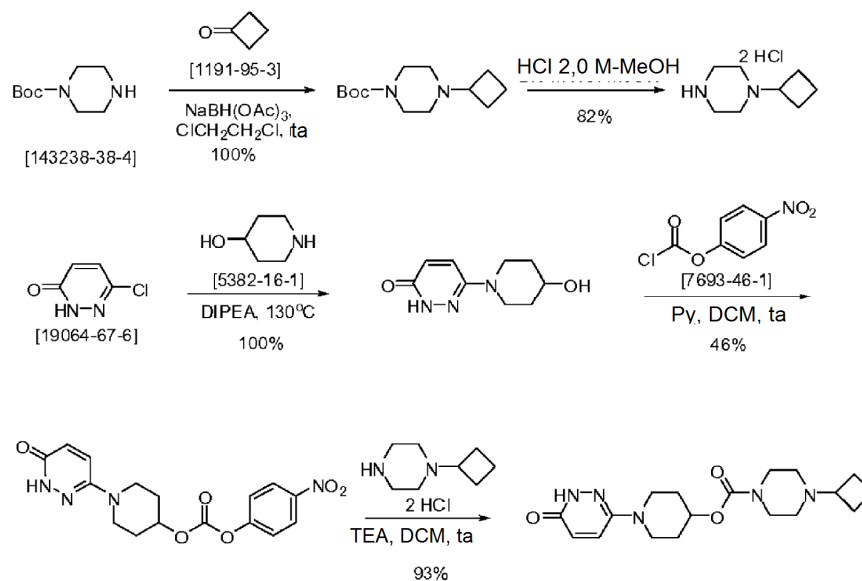
ta	temperatura ambiente
t-BuOK	terc-butanolato potásico
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Condiciones de LCMS (% = porcentaje en volumen): Sistema Agilent 1200 HPLC/6110 SQ; Fase móvil: A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM) B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % de B durante 0,2 min, aumento al 95 % de B en 1,2 min; 95 % de B durante 1,5 min, de nuevo al 5 % de B en 0,01 min; Caudal: 1,8 ml/min; Columna: XBridge C18, 4,6 x 50 mm, 3,5 um; Temperatura de la estufa: 50 °C. **Instrumentos de ¹H RMN:** BrukerAVANCE III (500 MHz), BrukerAVANCE III (400 MHz)

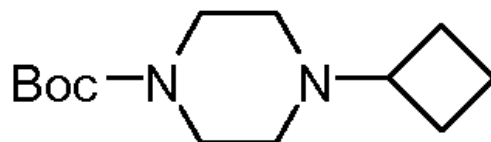
5

Ejemplos:

Ejemplo 1.1: 4-ciclobutil piperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo (Método A)



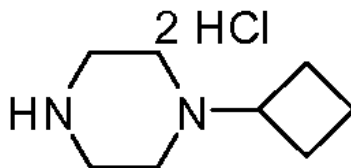
10 a) 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución del compuesto piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (37,2 g, 200 mmol) en ClCH₂CH₂Cl (500 ml) se le añadieron ciclobutanona (21 g, 300 mmol) y NaBH(OAc)₃ (84,8 g, 400 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, se inactivó con Na₂CO₃ ac. saturado (500 ml) y se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (48 g, 100 %) [LCMS: Ta = 1,67 min, m/z 241,2 (M+H)⁺].

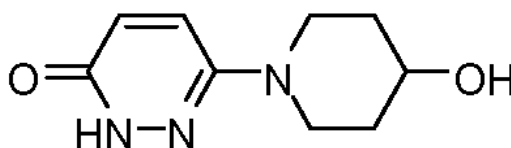
15

b) Clorhidrato de 1-ciclobutilpiperazina



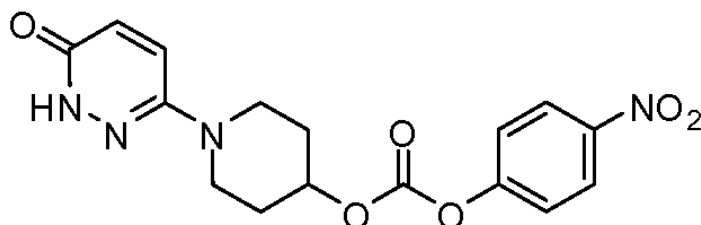
5 A la mezcla de 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (48 g, 200 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadieron HCl 2,0 M en MeOH (400 ml) cuidadosamente a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 5 h, se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado clorhidrato de 1-ciclobutilpiperazina (35 g, 82 %) [LCMS: Ta = 0,94 min, m/z 141,3 (M+H)⁺].

c) 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridazin-3(2H)-ona



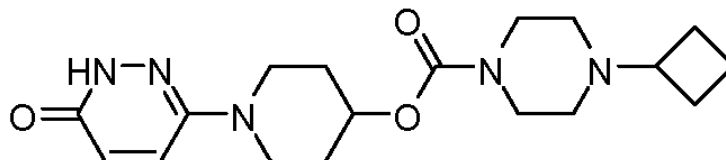
10 A una solución de 6-cloropiridazin-3(2H)-ona (2,6 g, 20 mmol) en DIPEA (30 ml) se le añadió piperidin-4-ol (2,4 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. [LCMS: Ta = 0,77 min, m/z 196,2 (M+H)⁺].

d) carbonato de 4-nitrofenil 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo



15 A una solución de 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridazin-3(2H)-ona (3,9 g, 20 mmol) en piridina (10 ml) se le añadieron DIPEA (3,87 g, 30,0 mmol) y carbonocloridato de 4-nitrofenilo (6,03 g, 30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM con respecto a DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar el compuesto del título (3,3 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. [LCMS: Ta = 1,47 min, m/z 361,1 (M+H)⁺].

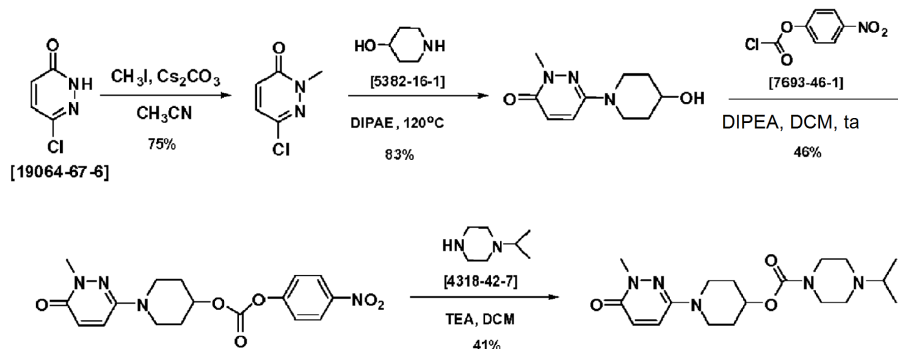
e) 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo



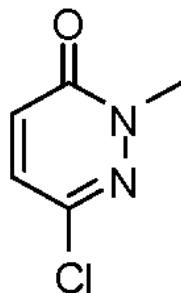
25 A una solución de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo carbonato de 4-nitrofenilo (440 mg, 1,22 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron TEA (616 mg, 6,1 mmol) y 1-ciclobutilpiperazina (388 mg, 1,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 2 h antes de concentrarse a sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1 a 5/1) (410 mg, 93 %). [¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,20 (s, 1H), 7,20 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,87~4,92 (m, 1H), 3,45~3,50 (m, 6H), 3,16~3,23 (m, 2H), 2,68~2,76 (m, 1H), 2,29 (a, 4H), 1,72~2,07 (m, 10H); LCMS: Ta = 1,36

min, m/z 362,3 (M+H)⁺].

Ejemplo 1.2: 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo



a) 6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona

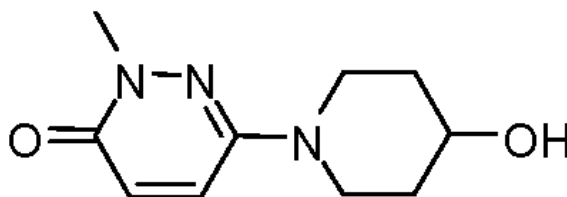


5

A una solución de 6-cloropiridazin-3(2H)-ona (780 mg, 6 mmol) en CH₃CN (40 ml) se le añadieron Cs₂CO₃ (3,9 g, 12 mmol) y CH₃I (1 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/AE = 3/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (6,5 g, 75 %). [LCMS: Ta = 1,43 min, m/z 145,1 (M+H)⁺].

10

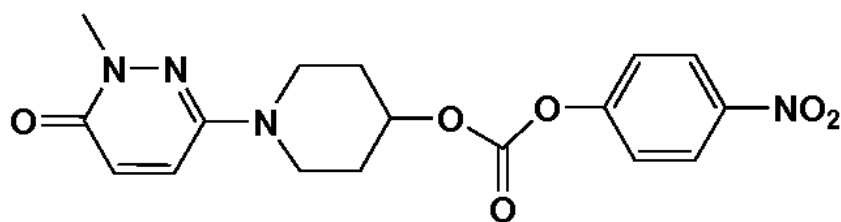
b) 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona



A una suspensión de 6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1 g, 6,94 mmol) en DIPEA (20 ml) se le añadió piperidin-4-ol (0,84 g, 8,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml) para retirar las impurezas. La fase acuosa se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 83 %). [LCMS: Ta = 1,07 min, m/z 210,1 (M+H)⁺].

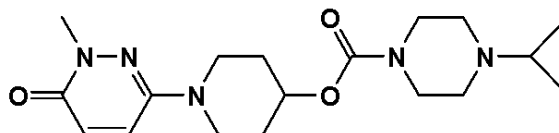
15

c) carbonato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-il-4-nitrofenilo



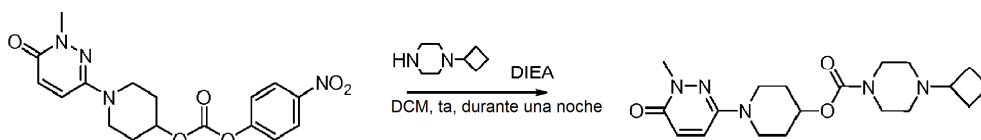
A una solución de 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,46 g, 7 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron carbonocloridato de 4-nitrofenilo (2,11 g, 10,5 mmol) y DIPEA (1,81 g, 14 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (3 x 15 ml) y la capa orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,2 g, 46 %). [LCMS: Ta =1,54 min, m/z = 375,1 (M+H)⁺].

d) 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo

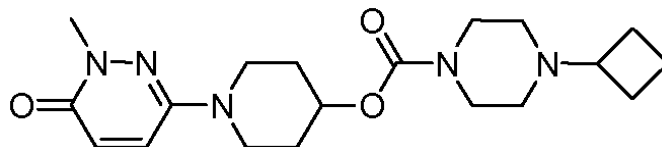


A una solución de 4-nitrofenil carbonato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo (1,2 g, 3,2 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron 1-isopropilpiperazina (0,6 g, 4,8 mmol) y TEA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla se lavó con Na₂CO₃ saturado (3 x 30 ml), se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE/AE = 1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,48 g, 41 %). [¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,13~7,10 (d, J = 10, 1H), 6,86~6,84 (d, J = 10, 1H), 4,92~4,88(m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,51~3,46 (a, 6H); 3,22~3,16 (m, 2H); 2,74~2,70 (m, 1H), 2,49 (a, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,04 (d, 6H); Ta de LCMS = 1,40 min, m/z 364,2 (M+H)⁺].

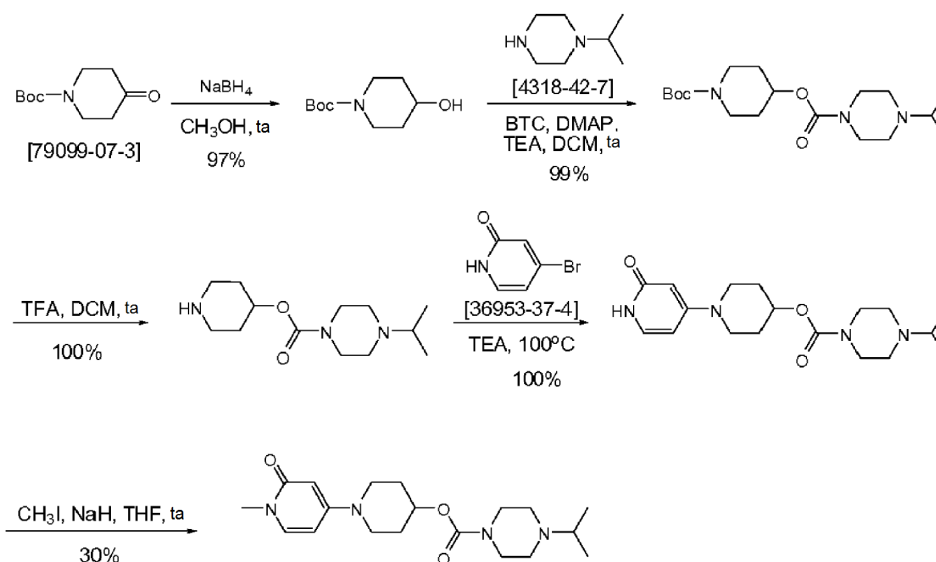
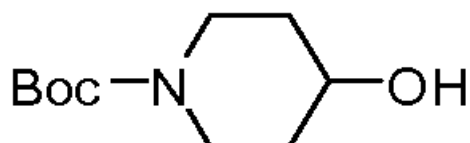
Ejemplo 1.5: 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo



a) 4-ciclobutil-piperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-piperidin-4-ilo



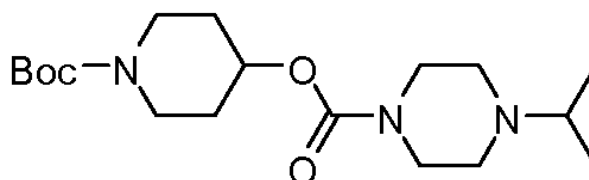
A una solución de 4-nitrofenil carbonato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) piperidin-4-ilo (101 mg, 0,27 mmol) en 8 ml de DCM, se le añadieron DIEA (105 mg, 0,81 mmol) y 1-ciclobutilpiperazina (56 mg, 0,40 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche antes de diluirse con 30 ml de agua, se extrajo con DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de Flash (Biotage, columna de fase inversa C-18, MeOH/H₂O = 5 %-95 %, NH₄OH al 0,5 %) para proporcionar 20 mg del compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco. [¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,12 (d, J = 10, 1H), 6,85 (d, J = 10, 1H), 4,94~4,88 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52~3,46 (m, 6H), 3,23~3,17 (m, 2H), 2,75~2,69 (m, 1H), 2,30 (a, 4H), 2,08~1,97 (m, 4H), 1,93~1,86 (m, 2H), 1,82~1,68 (m, 4H); Ta de LCMS = 1,44 min, m/z 376,3(M+H)⁺].

Ejemplo 2: Síntesis de 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)piperidin-4-ilo (Método B)**a) 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

5

A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 50 mmol) en CH₃OH (100 ml) se le añadió en porciones cuidadosamente NaBH₄ (5,7 g, 150 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La reacción se interrumpió vertiendo cuidadosamente en hielo-agua (100 ml) y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. La fase acuosa se neutralizó a pH =7 con HCl 1 N y se extrajo con DCM/MeOH (5 x 60 ml, v/v = 10/1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (9,8 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. [LCMS: Ta = 1,36 min, m/z 146,1 (M-Bu+H)+].

10

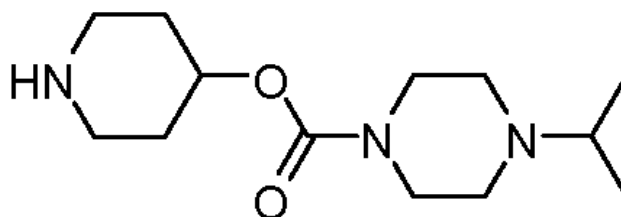
a) 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo

15

A una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 21,9 mmol) en DCM (100 ml) se le añadieron en porciones cuidadosamente DMAP (5,3 g, 43,8 mmol) y trifosgeno (3,2 g, 10,95 mmol). Después de agitar a ta durante 2 h, se añadió 1-isopropilpiperazina (3,3 g, 26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con NH₄Cl saturado (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,7 g, 99 %). [LCMS: Ta =1,67 min, m/z 356,3 (M + H)+].

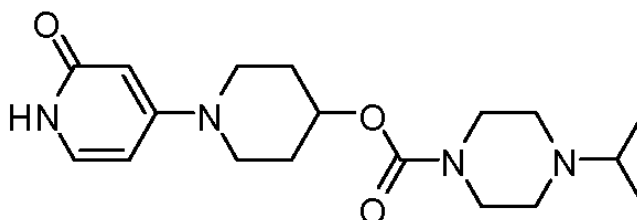
20

b) 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de piperidin-4-ilo



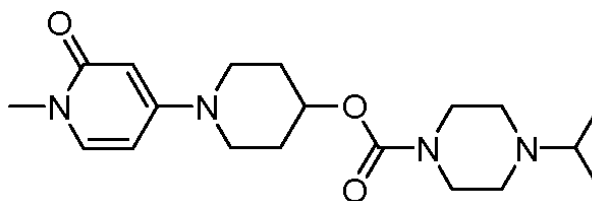
A una solución de piperazina-1-carboxilato de 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il 4-isopropilo (7,7 g, 21,7 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TFA (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en DCM/MeOH (100 ml, v/v = 10/1). Después, se añadió Na₂CO₃ en polvo y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. El exceso de Na₂CO₃ se retiró por filtración y la torta se lavó con DCM (2 x 100 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo (5,5 g, 100 %). [LCMS: Ta = 1,12 min, m/z 256,2 (M+H)⁺].

c) 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-ilo



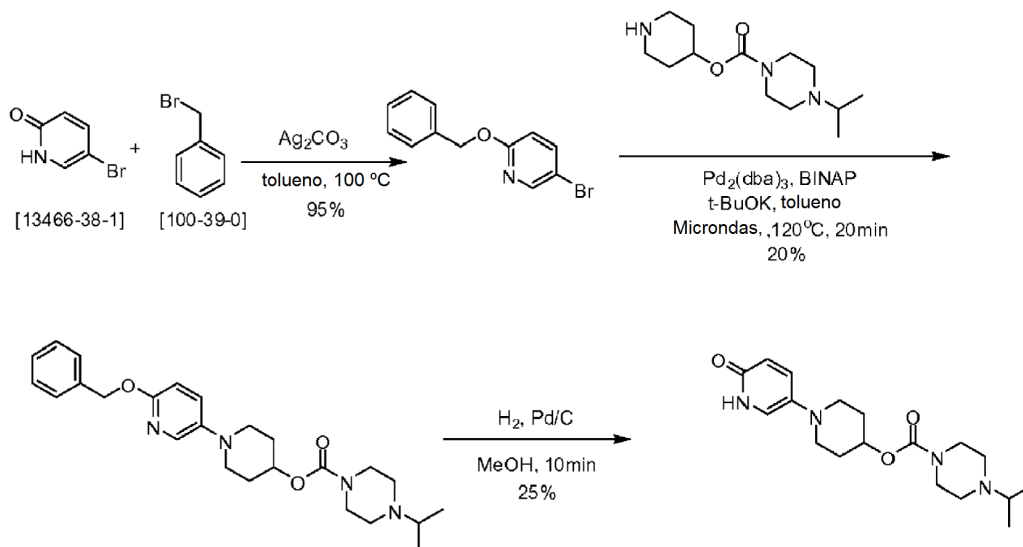
A una solución de 4-bromopiridin-2(1H)-ona (173 mg, 1,0 mmol) en TEA (10 ml) se le añadió 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de piperidin-4-ilo (255 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y la mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto en bruto (348 mg, 100 %), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. [LCMS: Ta = 1,27 min, m/z 349,2 (M+H)⁺].

d) 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)piperidin-4-ilo

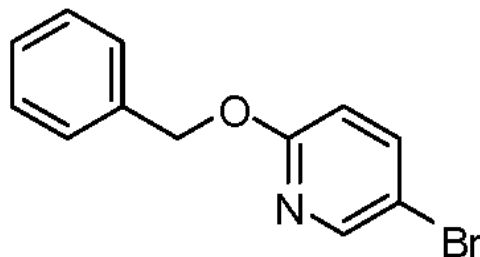


A una solución de 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-ilo (348 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió en porciones NaH (60 % en aceite mineral) (200 mg, 5,0 mmol). Después de agitar a ta durante 1 h, se añadió CH₃I (213 mg, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La reacción se interrumpió con agua (30 ml), se extrajo con DCM (3 x 30 ml), se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por HPLC prep. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 30 %). [¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,90 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,89~4,94 (m, 1H), 3,47~3,52 (m, 6H), 3,44 (s, 3H), 3,20~3,25 (m, 2H), 2,68~2,73 (m, 1H), 2,47 (a, 4H), 1,92~1,98 (m, 2H), 1,69~1,76 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 6H); LCMS: Ta = 1,31 min, m/z 363,3 (M+H)⁺].

Ejemplo 3: 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piperidin-4-ilo (Método C)

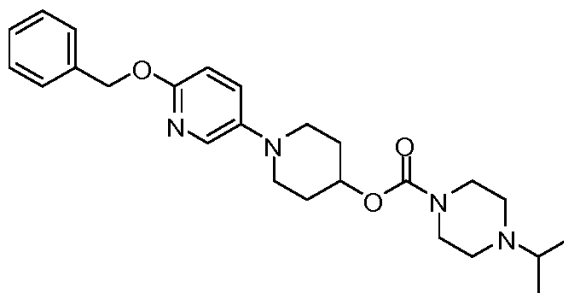


a) 2-(benciloxi)-5-bromopiridina



- 5 A una solución de 5-bromopiridin-2(1H)-ona (1,28 g, 7,36 mmol) y Ag_2CO_3 (3 g, 11,04 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió gota a gota (bromometil)benceno (1,25 g, 7,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice y se lavó con DCM. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (1,8 g, 95 %).

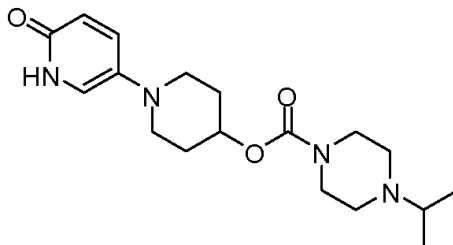
b) 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-(benciloxi)piridin-3-il)piperidin-4-ilo



- 10 A una solución de 2-(benciloxi)-5-bromopiridina (1,5 g, 5,6 mmol), 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de piperidin-4-ilo (2,15 g, 8,4 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,57 g, 2,2 mmol), BINAP (2,79 g, 4,4 mmol) y $t\text{-BuOK}$ (3,78 g, 33,8 mmol). La reacción se agitó en irradiación por microondas a 120 °C durante 20 min. La mezcla se diluyó con AE (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró a sequedad. El residuo se recogió en HCl diluido (pH = 1, 100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml) para retirar las impurezas. La fase acuosa se hizo básica (pH = 9-10) con Na_2CO_3 sólido y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (AE/MeOH = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (500 mg, 20 %).

[LCMS: Ta = 2,09 min, m/z 439,3 (M+H)⁺].

c) 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piperidin-4-ilo



5 A una suspensión de 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-(benciloxi)piridin-3-il)-piperidin-4-ilo (200 mg, 0,46 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (200 mg) y la mezcla se hidrogenó (globo de hidrógeno) a ta durante 10 min. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por HPLC prep. (40 mg, 25 %). [¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,50 (dd, J = 10 Hz, J₂ = 3,2 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 10 Hz, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 3,45 (a, 4 H), 3,00 (m, 2 H), 2,75 (m, 3 H), 2,59 (m, 4 H), 1,90 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 6H); LCMS: Ta = 1,37 min, m/z 349,2 (M+H)⁺]. La Tabla 1 muestra los compuestos de fórmula (I). Los Ejemplos 1.1 a 1.6 se sintetizaron de acuerdo con el Método A; los Ejemplos 2.1 a 2.3 se sintetizaron de acuerdo con el Método B; el Ejemplo 3.1 se sintetizó de acuerdo con el Método C.

Tabla 1:

Ej.	Estructura	Nombre	Ta de LCMS [min], método	[M+H] ⁺
1,1		4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo	1,65(A)	362,2
1,2		4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo	1,4(A)	364,2
1,3		4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo	1,33(A)	350,2
1,4		4-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo	1,05(A)	348,2
1,5		4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo	1,44(A)	376,3
1,6		4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo	0,87(A)	378,2
2,1		4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-ilo	1,31(B)	363,3

Ej.	Estructura	Nombre	Ta de LCMS [min], método	[M+H] ⁺
2,2		4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-ilo	1,31(B)	361,2
2,3		4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-ilo	1,26(B)	349,2
3,1		4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piperidin-4-ilo	1,37(C)	349,2

Ensayos biológicos

1.1 Ensayos in vitro

A) Evaluación de la potencia

- 5 La potencia de los compuestos de la invención como antagonistas del receptor H3 puede evaluarse midiendo el bloqueo de la producción de cAMP mediada por (R)-alfa-metilhistamina utilizando un kit Lance Ultra cAMP (PE # TRF0263) en células CHO que expresan receptores H3 humanos (GenBank: BC096840; Strausberg RL et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99(26), 16899-16903; 2002).

Protocolo:

- 10 1. Preparación del tampón de estimulación (30 ml): 29,4 ml de HBSS (GIBCO # 14025), 150 µl de HEPES 1 M (GIBCO #15630), 30 µl de IBMX 500 mM (CALBIOCHEM # 410957) y 400 µl de BSA al 7,5 % (GIBCO # 10438-026).
- 15 2. Preparación de la placa de ensayo: Diferentes concentraciones de los compuestos de la invención (0,01 - 1000 nM), controles positivos de H3 y patrones de calibración de cAMP; Forskolina 3 mM (CALBIOCHEM # 344270); 5 µM de (R)-alfametilhistamina (agonista del receptor H3); DMSO al 1 % (SIGMA #D2650); volumen total: 95 nl.
- 20 3. Preparación de la solución celular: Recoger las células con tampón de estimulación, densidad final: 100.000 células/ml.
4. Reacción: (a) transferir 10 µl de solución celular a la placa de ensayo, (b) centrifugar a 600 rpm durante 3 min e incubar durante 50 min a temperatura ambiente, (c) añadir 5 µl de solución de trazador Eu-cAMP 4X (60 µl de solución madre de trazador Eu-cAMP + 2,94 ml de tampón de detección de cAMP) y 5 µl de una solución 4X ULight™-anti-cAMP (20 µl de solución madre de trazador Eu-cAMP + 2,98 ml de tampón de detección cAMP) para analizar la placa.
- 25 5. Placa de lectura en EnVision: energía de destello: 100 %; filtro de excitación: 111 UV2 320; filtro de emisión: 203 (Eu 615) y 205 (APC 665); número de flashes láser: 20; ventana: 100 µs; módulo de espejo láser: 445 o 446; ciclo de láser: 16.600 µs.
6. Análisis de datos por GraphPad Prism: log (concentración de compuesto) frente a respuesta; pendiente variable.

B) Evaluación de afinidad

- 30 La afinidad de los compuestos de la invención al receptor H3 puede evaluarse midiendo el desplazamiento de la unión del radioligando [3H]-N-α-metilhistamina (PerkinElmer, # NET1027250UC) a membranas que contienen receptores H3 humanos (PerkinElmer, # ES-392-M400UA; GenBank: NM_007232,2; Hill SJ et al, International Union

of Pharmacology XIII. Classification of histamine receptors, Pharmacol Rev, 49(3), 253-278, 1997).

Protocolo:

1. Preparación de tampón de ensayo de unión (500 ml): 25 ml de Tris-HCl 1 M, pH 7,5 (Invitrogen, # 15567-027), 2,5 ml de MgCl₂ 1 M (Sigma, # M1028-100ML), 472,5 ml de ddH₂O.
- 5 2. Dilución en serie del compuesto: La dilución se realizó por BioTek Precision en la placa de dilución del compuesto. Las concentraciones de los compuestos comienzan en 5 o 10 μM, titulaciones de dosis de 10 puntos con diluciones seriales de 3 o 5 veces.
3. Preparación de la solución de membrana 2x (25 ml): 1,25 ml de reserva de receptor Histamina H3 humana, 23,75 ml de tampón de ensayo.
- 10 4. Preparación de una solución 2x de [3H]-N-α-metilhistamina (25 ml): 4,27 μl de reserva [3H]-N-α-metilhistamina, 25 ml de tampón de ensayo.
5. Montar la reacción de unión: (a) transferir 1 μl de solución de compuesto, 1 μl de DMSO al 100 % y 1 μl de (R)(-)-α-Metilhistamina 1 M (Sigma, # H128) a la placa de reacción a temperatura ambiente, (b) transferir 50 μl de solución de proteínas 2x a la placa de reacción, (c) transferir 49 μl de solución de radioligando 2x a la placa de
- 15 reacción (placa EIA/RIA de 96 pocillos Corning®; Sigma, # CLS3797).
6. Cubrir la placa de reacción con una película TopSeal™-A (Perkin Elmer, # 6005185) e incubar a 28 °C durante 120 min. Equilibrar las placas de desalación Zeba Spin (Thermo Scientific, # 89808) a temperatura ambiente durante 120 min.
7. Retirar el material de sellado de la parte inferior de la placa de filtración. Colocar la placa en una placa de
- 20 lavado. Centrifugar a 1000 g durante 2 minutos para eliminar el tampón de almacenamiento a temperatura ambiente.
8. Transferir 70 μl de reacción de unión de la placa de reacción en placas de filtración. Colocar las placas de filtración en la parte superior de la placa de recolección. Centrifugar el conjunto de placa a 1000 g durante 2 min para recoger la proteína con radioligando unido. Añadir 200 μl de Microscint-40 (PerkinElmer, # 6013641-1 L) a
- 25 cada pocillo de la placa de recolección. Cubrir las placas con la película TopSeal™-A.
9. Leer las placas en Wallac Microbeta Trilux 2450, Configuración del instrumento: modo de recuento: CPM, tiempo de recuento: 2 min.
10. Análisis de datos: GraphPad Prism: log (concentración de compuesto) frente a respuesta; pendiente variable. La Ki se calcula basándose en Chang y Prusoff: $K_i = CI_{50} / \{1 + ([\text{radioligando}] / K_d)\}$
- 30 La Tabla 2 representa valores de Ki a partir de evaluaciones de potencia/afinidad descritas anteriormente de compuestos de la invención frente a receptores H3 humanos.

Tabla 2:

Ejemplo	Ki de potencia (nM)	Ki de afinidad (nM)	Ejemplo	Ki de potencia (nM)	Ki de afinidad (nM)
1,1	1,3	26	1,6	2,9	44
1,2	2,4	31	2,1	3,1	20
1,3	1,2	10	2,2	0,5	25
1,4	2,3	25	2,3	0,9	12
1,5	1,1	25	3,1	1,6	1,2

1.2 Ensayos in vivo

A) Efectos en los niveles cerebrales de telemetilhistamina

- 35 Los compuestos de la invención se disolvieron en 2-hidroxil-beta-ciclodextrano (HBC) al 20 % y luego se sometieron a sonicación brevemente hasta que hubo poca o ninguna suspensión en la solución. Los animales (ratas macho Sprague-Dawley a la edad de 8 semanas) se dosificaron por vía oral con compuestos de prueba durante 1 hora u

otros puntos de tiempo más largos antes de que se sacrificaran usando CO₂.

5 Recogida de muestras de sangre: Se realizó una punción cardiaca para recoger muestras de sangre de la cavidad cardiaca. La sangre recogida se mezcló inmediatamente con EDTA-K2 20 µl/ml para evitar la coagulación de la sangre. Después, las muestras de sangre en tubos se centrifugaron (15 µm, 6000 rpm) y el plasma se transfirió a tubos nuevos y luego se guardaron temporalmente en hielo seco hasta que se almacenaron en un congelador a -70 °C.

Recogida de CSF: Se tomaron muestras de CSF del foramen magnum del animal (usando una aguja intravenosa n.º 0,5), y la muestra de CSF se mantuvo en hielo seco.

10 Recogida de tejido cerebral: El cerebro de rata se extrajo del cráneo y se enjuagó primero con solución salina enfriada con hielo. La corteza frontal se separó del resto del cerebro en la parte superior de una placa de Petri con hielo debajo. El peso húmedo de la corteza frontal se pesó y se registró de inmediato. La muestra de la corteza frontal se mantuvo en hielo seco hasta que se transfirió a un congelador a -70 °C.

Métodos bioanalíticos para tele-metil histamina y compuestos:

- Instrumento: Agilent 6410, espectrómetro de masas de triple cuadrupolo
- 15 • Matriz: plasma de rata, homogeneizado de corteza frontal y líquido cerebroespinal (CSF)
- Analito: compuestos H3.
- Patrón interno: Dexametasona

Condiciones de HPLC Fase móvil A: H2O-NH3 al 0,1 % · H2O:

20 Fase móvil B: MeOH-NH3 al 0,1 % · H2O
 Columna: Ultimate XB-C18 (2,1 x 50 mm, 5 µm)
 Caudal: 0,45 ml/min, temperatura: 40 °C

Condiciones de MS:

25 ESI: ión positivo
 Detección MRM
 Dexametasona: [M+H]⁺ + m/z 393,3 → 373,2; CE:4; Fragmentador: 110

Preparación de muestras:

30 Corteza frontal: La muestra de cerebro se homogeneizó durante 2 minutos con 3 volúmenes (v/v) de solución homogeneizante (EtOH:PBS = 85:15), y luego se centrifugó a 12.000 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante de 30 µl de la muestra de homogeneizado de cerebro se añadió con 30 µl del patrón interno (dexametasona, 300 ng/ml) y luego con 150 µl de ACN para la precipitación de proteínas. La mezcla se agitó vorticialmente durante 2 minutos y se centrifugó a 12000 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante de 5 µl se inyectó en LC-MS/MS para su análisis.

35 Plasma y CSF: Se añadió una alícuota de 30 µl de muestra con 30 µl del patrón interno (300 ng/ml de Dexametasona) y luego seguido de 150 µl de ACN para la precipitación de proteínas. La mezcla se agitó vorticialmente durante 2 minutos y se centrifugó a 12000 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante de 5 µl se inyectó en LC-MS/MS para su análisis.

La Tabla 3 representa datos de mediciones del nivel de telemetilhistamina en el cerebro.

Tabla 3:

Ejemplo	% de cambio en los niveles cerebrales de telemetilhistamina para 10 mg/kg a 1 hora
1,1	72

Ejemplo	% de cambio en los niveles cerebrales de telemetilhistamina para 10 mg/kg a 1 hora
1,2	138
1,3	115

B) Efectos en la vigilia

Animales: Se alojaron ratas macho Sprague-Dawley (280-320 g) individualmente a una temperatura ambiente de $22 \pm 0,5$ °C con una humedad relativa de 60 ± 2 % y un ciclo controlado automáticamente de 12 g de luz/12 h de oscuridad (luz encendida a las 07:00, intensidad de iluminación ≈ 100 lux). Los animales tuvieron libre acceso a comida y agua.

5

Configuración de grabación de EEG, Grabaciones poligráficas y análisis de estado de vigilancia: Bajo anestesia con pentobarbital (50 mg/kg, i.p.), a las ratas se les implantaron crónicamente electrodos de EEG y electromiograma (EMG) para las grabaciones polisomnográficas (Huang et al, J Neurosci, 23, 5975-5983, 2003). Dos tornillos de acero inoxidable (1 mm de diámetro) de electrodos de EEG (el primer tornillo: anteroposterior (AP), +2 mm; izquierda-derecha (LR), -2 mm; y el segundo: AP, -2 mm; LR, -2 mm, AP de bregma, LR de lambda) y un electrodo de referencia (opuesto al lado del tornillo de EEG, AP, +3 mm; LR, 3 mm) se implantaron quirúrgicamente y 3 tornillos de acero inoxidable para el anclaje al cráneo. Se colocaron bilateralmente dos cables recubiertos con Teflón de acero inoxidable aislados en ambos músculos del trapecio y se usaron como electrodos de EMG para las ratas. Todos los electrodos se unieron a un microconector y se fijaron al cráneo con cemento dental.

10

Las grabaciones de EEG y EMG se realizaron por medio de un anillo deslizante diseñado de manera que el movimiento conductual de la rata no se restringa. Después de un período de recuperación de 8 días, las ratas se alojaron individualmente en barriles transparentes y se habituaron al cable de grabación durante 3-4 días antes de la grabación poligráfica.

15

Para el estudio de los ciclos de sueño-vigilia espontáneos, cada animal se grabó durante 24 horas comenzando a las 19:00 P.M., el desfase del período de luz. Luego, los animales ingresaron a la fase farmacológica del estudio, en la que se registraron los parámetros de sueño-vigilia durante 72 h. Los datos recopilados durante las primeras 24 h también sirvieron como datos de comparación iniciales para el segundo día experimental.

20

Las señales de EEG y EMG corticales se amplificaron, se filtraron (EEG, 0,5-30 Hz; EMG, 20-200 Hz), se digitalizaron a una frecuencia de muestreo de 128 Hz, y se registraron mediante SLEEPSIGN (Kissei Comtec, Nagano, Japón). Cuando se completaron, los registros poligráficos se marcaron automáticamente fuera de línea por épocas de 4 segundos como vigilia, REM y sueño NREM por SleepSign de acuerdo con criterios estándar (Huang et al., Nat Neurosci, 8, 858-859, 2005). Como etapa final, las etapas definidas de sueño-vigilia se examinaron visualmente y se corrigieron, de ser necesario. La curva de densidad de potencia de EEG se trazó para cada etapa durante 4 h después de la administración del fármaco. La potencia de cada intervalo de 0,25 Hz se promedió en la fase de reposo o vigilia y se normalizó como un grupo al calcular el porcentaje de cada intervalo a partir de la potencia total (0,25-25 Hz).

25

30

Tratamientos farmacológicos: Los compuestos ensayados, cafeína (compuesto de referencia positivo) o compuestos de la invención se prepararon en 2-hidroxil-beta-ciclodextrano (HBC) al 20 %. En el día tratado con vehículo, a todos los animales se les administró vehículo a las 9:00 a.m. En el día tratado con el fármaco, el compuesto de ensayo, la cafeína o el vehículo se administraron a las 9:00 a.m. Posteriormente, la grabación continua se mantuvo hasta el tercer día. El volumen se inyectó por vía oral o por vía intraperitoneal a 2 ml/kg. Se usaron grupos separados de ratas para cada dosis (n = 8 ratas por grupo).

35

Los cambios en el transcurso del tiempo en las cantidades de sueño-vigilia, el número de transición de la etapa sueño/vigilia, así como el número y la duración de las series de sueño/vigilia en fases de luz/oscuridad, se analizaron mediante la prueba t pareada, sirviendo cada animal como su propio control.

40

La Tabla 4 representa datos de medidas del porcentaje de aumento en la vigilia en ratas. La fecha se da durante las

primeras 4 horas después de la administración del compuesto oral.

Tabla 4:

Ejemplo	% de aumento en la vigilia a 10 mg
1,1	42,1
1,2	48,8
1,3	19,1
* p <0,5, ** p <0,01 (comparación con el grupo de vehículo)	

En una realización, se describe una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de receptores H3 en un sujeto.

- 5 En una realización más, se describe una cantidad eficaz desde el punto de vista tópico de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediado por receptores H3. Preferiblemente, dicho trastorno o dicha enfermedad se selecciona de narcolepsia; fatiga asociada con la esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; defecto cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.
- 10

En aún una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por receptores H3.

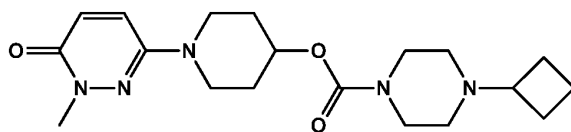
- 15 En aún una realización adicional, se describe un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizado por una actividad anormal de receptores H3. Preferiblemente, dicho trastorno o dicha enfermedad se selecciona de narcolepsia; fatiga asociada con la esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; defecto cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.
- 20

- En aún una realización adicional, se describe un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto asociado con irregularidades de la transmisión de señal modulada por el receptor H3. Preferiblemente, dicho trastorno o dicha enfermedad se selecciona de narcolepsia; fatiga asociada con la esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; defecto cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.
- 25

II. FORMAS SÓLIDAS DE DERIVADOS DE CARBAMATO

- La presente invención también se refiere a formas sólidas de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo y a composiciones farmacéuticas que las comprenden, y a su uso como medicamentos.
- 30

El compuesto 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo de la fórmula IA



(IA);

se ha descrito anteriormente en el presente documento.

- Los criterios de selección para formas sólidas dependen de las indicaciones planificadas y de la ruta o rutas de administración. Para una indicación del SNC, tal como narcolepsia, con una vía de administración oral prevista, es importante, por ejemplo, lograr una buena absorción/biodisponibilidad oral. Las formas sólidas especialmente adecuadas son formas cristalinas que tienen una baja higroscopia, una alta solubilidad acuosa, un alto punto de fusión y no existen en formas múltiples (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). Otros parámetros relevantes son aspectos de seguridad (por ejemplo, baja toxicidad), estabilidad a granel, compatibilidad con excipientes, pH de la solución acuosa, buena morfología y fácil manejo.
- 5
- 10 La invención proporciona la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma sólida. La invención también proporciona una sal de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma sólida, en la que dicha sal es el citrato, clorhidrato, fumarato, adipato, maleato o sebacato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo. A menos que se especifique otra cosa, dicha forma libre o dicha
- 15 sal se denominarán juntas en lo sucesivo en el presente documento "FORMA SÓLIDA DE LA INVENCION".

Como se usa en el presente documento, "forma sólida" puede incluir hidratos y solvatos.

Como se usa en el presente documento, "forma cristalina" se refiere a una forma sólida de una molécula, átomo y/o ión, en la que sus átomos, moléculas y/o iones constituyentes se disponen en un patrón de repetición por orden que se extiende en las tres dimensiones espaciales.

- 20 Como se usa en el presente documento, "polimorfo" se refiere a formas cristalinas que tienen la misma composición química pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal. Como se usa en el presente documento, "forma amorfa" se refiere a una forma sólida de una molécula, átomo y/o ion que no es cristalina. Un sólido amorfo no muestra un patrón de difracción de rayos X definitivo.

- 25 Como se usa en el presente documento, "solvato" se refiere a una forma, por ejemplo, una forma cristalina, de una molécula, átomo y/o iones que comprende además moléculas de un disolvente o disolventes incorporados en la estructura sólida, por ejemplo, estructura de red cristalina. Las moléculas disolventes en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. Por ejemplo, un solvato con una cantidad no estequiométrica de moléculas de disolvente puede ser resultado de la pérdida parcial de disolvente del solvato. Los
- 30 solvatos pueden aparecer como dímeros u oligómeros que comprenden más de una molécula de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo dentro de una estructura de red cristalina.

- Como se usa en el presente documento "sustancialmente puro", cuando se usa en referencia a una forma sólida, se refiere a un compuesto, por ejemplo, una sal (tal como el citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo), que tiene una pureza mayor del 90 % en peso, incluyendo más del 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, y el 99 % en peso, e incluyendo también igual a aproximadamente el 100 % en peso del compuesto, por ejemplo, del citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo, en base al peso de la forma sólida. El material restante en la forma sólida puede comprender, por ejemplo, impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento derivadas de su preparación y/o,
- 40 en su caso, otras formas del compuesto. Por ejemplo, una forma cristalina del citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo puede considerarse sustancialmente pura ya que tiene una pureza superior al 90 % en peso, medida por medios que en este momento se conocen y generalmente aceptados en la técnica, donde el resto menor del 10 % en peso de material comprende impurezas de reacción y/o impurezas de procesamiento.

- 45 Como se usa en el presente documento, "mono-" en relación con ácidos se refiere a una relación de base con respecto a ácido de aproximadamente 1: 1. Como se usa en el presente documento, "sesqui-" en relación con ácidos se refiere a una relación de base con respecto a ácido de aproximadamente 1: 1,5.

Como se usa en el presente documento, "di-" en relación con ácidos se refiere a una relación de base con respecto a ácido de aproximadamente 1: 2.

La expresión "sustancialmente la misma" con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos X significa que se tienen en cuenta la posición pico típica y la variabilidad de intensidad. Por ejemplo, un experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (2θ) mostrarán cierta variabilidad entre aparatos, típicamente como mucho $0,2^\circ$. Además, un experto en la técnica apreciará que las intensidades máximas mostrarán variabilidad entre aparatos, así como también variabilidad debido al grado de cristalinidad, orientación preferida, superficie de muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la técnica, y deben tomarse como medida cualitativa solamente.

1. Forma libre

En una realización, la FORMA SÓLIDA DE LA INVENCION es la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo, por ejemplo, en forma cristalina.

1.1. Primera realización de la forma libre:

Una forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina (Forma A de la forma libre) puede producirse a partir de cristalización de enfriamiento de una solución supersaturada del compuesto en acetato de etilo a concentraciones de aproximadamente 100 mg/ml. El punto claro (temperatura a la que se disolverá el compuesto) es de aproximadamente 35°C . El punto turbio (temperatura a la que cristalizará el compuesto) es de aproximadamente 4°C . El patrón de XRPD de una muestra preparada de acuerdo con tal método (véase también el Ejemplo 11.1.1) se muestra en la figura 1A. Las mediciones se realizaron a una temperatura de aproximadamente 22°C y una longitud de onda de rayos X, λ , de $1,5418\text{\AA}$ (CuK α $\lambda = 1,5418\text{\AA}$).

20 Resumen del patrón de XRPD:

No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)	No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)
1	4,9	5305	13	21,3	2578
2	9,7	2288	14	21,4	2373
3	14,5	726	15	22,9	535
4	14,6	564	16	24,4	7248
5	15,4	9230	17	24,8	918
6	16,0	3079	18	26,0	400
7	16,9	3327	19	26,8	799
8	17,3	1215	20	28,8	460
9	18,1	1995	21	29,4	1197
10	19,5	2862	22	31,0	699
11	20,5	13826	23	35,5	355
12	20,8	8027	24	39,5	352

En una realización, La forma A de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD con al menos cuatro, más preferiblemente cinco, mucho más preferiblemente cada uno de los siguientes picos a un ángulo de refracción 2

ES 2 648 512 T3

theta (2θ) de 4,9, 15,4, 16,9, 20,5, 20,8 y 24,4, $\pm 0,2$, respectivamente.

En una realización, La forma A de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente igual que el patrón de XRPD mostrado en la figura 1A.

- 5 La forma A de la forma libre muestra buena solubilidad en medios acuosos a través de un intervalo de pH de aproximadamente 1-8. Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 10 °C/minuto como de aproximadamente 123 °C.

1.2. Segunda realización de la forma libre:

- 10 Una forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina (Forma B de la forma libre) se encontró como se describe en la sección de Ejemplos (véase el Ejemplo II.1.2). El patrón de XRPD asociado se muestra en la figura 1B.

Resumen del patrón de XRPD:

No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)	No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)
1	9,4	386	18	27,8	5756
2	11,3	2380	19	28,1	712
3	13,6	348	20	28,7	1879
4	15,0	2422	21	29,5	674
5	16,0	481	22	29,9	1086
6	16,7	2577	23	31,6	637
7	17,4	1391	24	32,5	1248
8	18,3	738	25	32,7	910
9	18,6	802	26	33,5	724
10	19,4	7589	27	33,6	954
11	20,8	1401	28	34,3	623
12	21,7	454	29	35,1	359
13	22,7	2907	30	35,6	358
14	23,2	7040	31	36,1	992
15	24,0	306	32	37,0	457
16	24,6	1591	33	37,7	333
17	27,7	10625	34	39,2	330

En una realización, La forma B de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-

dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD con al menos cuatro, más preferiblemente cinco, mucho más preferiblemente cada uno de los siguientes picos a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 9,4, 11,3, 13,6, 15,0, 16,0, 16,7, 17,4, 18,3, 18,6, 19,4, 20,8, 21,7, 22,7, 23,2, 24,0, 24,6, 27,7, 27,8, 28,1, 28,7, 29,5, 29,9, 31,6, 32,5, 32,7, 33,5, 33,6, 34,3, 35,1, 35,6, 36,1, 37,0, 37,7, y 39,2, ± 0,2, respectivamente.

- 5 En una realización, La Forma B de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD con al menos cuatro, más preferiblemente cinco, mucho más preferiblemente cada uno de los siguientes picos a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 9,4, 19,4, 22,7, 23,2, 27,7 y 27,8, ± 0,2, respectivamente.

- 10 En una realización, La forma B de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente igual que el patrón de XRPD mostrado en la figura 1B.

La Forma B de la forma libre muestra buena solubilidad en medios acuosos. Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 10 °C/minuto como de aproximadamente 124 °C (aparición).

Sales

- 15 2. Sal citrato:

En una realización, la FORMA SÓLIDA DE LA INVENCIÓN es la sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo, por ejemplo, en forma cristalina.

2.1. Primera realización de sal citrato:

- 20 Una sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina (Forma A de la sal citrato) puede producirse a partir de acetona/éter dietílico cuando se usan dos equivalentes de ácido cítrico.

Muestra buena solubilidad en medios acuosos. Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 10 °C/minuto como de aproximadamente 141,2 °C.

- 25 El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de una muestra preparada de acuerdo con este método (véase también el Ejemplo II.2.1) se muestra en la figura 2A. Las mediciones se realizaron a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una longitud de onda de rayos X, λ, de 1,5418Å (CuKα λ = 1,5418 Å).

Resumen del patrón de XRPD:

No.	2 theta (deg°)	Intensidad	No.	2 theta (deg°)	Intensidad
1	19,4	130	10	16,1	103
2	24,0	130	11	22,5	103
3	14,0	128	12	18,2	99
4	16,6	128	13	20,1	97
5	17,5	128	14	10,2	93
6	17,3	122	15	31,3	82
7	12,0	118	16	8,4	60

No.	2 theta (deg°)	Intensidad	No.	2 theta (deg°)	Intensidad
8	20,8	110	17	5,5	57
9	25,6	108			

En una realización, La forma A de la sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD con al menos cuatro, más preferiblemente cinco, mucho más preferiblemente cada uno de los siguientes picos a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 14,0, 16,6, 17,3, 17,5, 19,4 y $24,0 \pm 0,2$, respectivamente.

- 5 En una realización, La forma A de la sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente igual que el patrón de XRPD mostrado en la figura 2A.

El análisis del espectro de RMN de protón para la sal del Ejemplo 11.2.1 (véase la figura 2B) demostró una relación base/ácido de aproximadamente 1:1,5.

- 10 En una realización, la FORMA SÓLIDA DE LA INVENCION es la sal sesqui-citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo. En una realización, la FORMA SÓLIDA DE LA INVENCION es la sal sesqui-citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina.

2.2. Segunda realización de sal citrato:

- 15 Una sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina (Forma B de la sal citrato) puede producirse a partir de acetona cuando se usa un equivalente de ácido cítrico.

Muestra buena solubilidad en medios acuosos. Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 10 °C/minuto como de aproximadamente 172 °C.

- 20 El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de una muestra preparada de acuerdo con este método (véase también el Ejemplo II.2.2) se muestra en la figura 2C. La muestra contenía aproximadamente el 1,5 % de la acetona residual. Las mediciones se realizaron a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una longitud de onda de rayos X, λ , de 1,5418 Å (CuK α $\lambda = 1,5418$ Å).

Resumen del patrón de XRPD:

No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)	No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)
1	3,2	406	14	19,3	425
2	5,8	54	15	20,7	469
3	9,3	1460	16	22,0	97
4	10,8	321	17	23,3	271
5	12,0	1561	18	23,9	308
6	12,7	134	19	25,9	138
7	14,1	110	20	26,7	98

No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)	No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)
8	15,1	204	21	27,9	38
9	16,3	811	22	31,0	27
10	16,4	772	23	31,7	35
11	17,3	1164	24	32,5	50
12	18,3	437	25	34,9	60
13	18,6	406	26	37,2	65

En una realización, La forma B de la sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD con al menos cuatro, más preferiblemente cinco, mucho más preferiblemente cada uno de los siguientes picos a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 3,2, 9,3, 10,8, 12,0, 15,1, 16,3, 16,4, 17,3, 18,3, 18,6, 19,3, 20,7, 23,3, y 23,9, $\pm 0,2$, respectivamente.

- 5 En una realización, La forma B de la sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente igual que el patrón de XRPD mostrado en la figura 2C.

3. Sal clorhidrato:

- 10 En una realización, la FORMA SÓLIDA DE LA INVENCION es la sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo, por ejemplo, en forma cristalina.

4.1. Primera realización de la sal clorhidrato:

Una sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina (Forma A de la sal clorhidrato) puede producirse a partir de acetona cuando se usa un equivalente de ácido clorhídrico.

- 15 Muestra buena solubilidad en medios acuosos. Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 10 °C/minuto que era de 249,8 °C (aparición) con descomposición posterior.

El patrón de XRPD de una muestra preparada de acuerdo con este método (véase también el Ejemplo II.3.1) se muestra en la figura 3A. Las mediciones se realizaron a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una longitud de onda de rayos X, λ , de 1,5418 Å (CuK α $\lambda = 1,5418$ Å).

- 20 Resumen del patrón de XRPD:

No.	2 theta (deg°)	Intensidad	No.	2 theta (deg°)	Intensidad
1	16,4	287	10	23,9	81
2	24,8	215	11	10,9	77
3	27,5	153	12	36,4	68
4	20,2	119	13	39,0	66
5	29,7	103	14	14,0	59

No.	2 theta (deg°)	Intensidad	No.	2 theta (deg°)	Intensidad
6	17,2	96	15	31,2	56
7	27,0	94	16	43,6	38
8	22,0	91	17	40,5	37
9	19,0	82			

En una realización, La forma A de la sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD con al menos cuatro, más preferiblemente cinco, mucho más preferiblemente cada uno de los siguientes picos a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 16,4, 17,2, 20,2, 24,2, 27,5 y 29,7 \pm 0,2, respectivamente.

- 5 En una realización, La forma A de la sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente igual que el patrón de XRPD mostrado en la figura 3A.

4.2. Segunda realización de la sal clorhidrato:

- 10 Una sal clorhidrato anhidra de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina (Forma B de la sal clorhidrato) puede producirse a partir de acetona cuando se usan dos equivalentes de ácido clorhídrico.

Muestra buena solubilidad en medios acuosos. Su punto de fusión, para una muestra almacenada a 40 °C y al 75 % de humedad relativa durante 7 días, se determinó por calentamiento a 10 °C/minuto como de aproximadamente 250 °C (aparición).

- 15 El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de una muestra preparada de acuerdo con este método (véase también el Ejemplo II.3.2) se muestra en la figura 3B. Las mediciones se realizaron a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una longitud de onda de rayos X, λ , de 1,5418 Å (CuK α λ = 1,5418 Å).

Resumen del patrón de XRPD:

No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)	No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)
1	5,7	98	17	20,7	82
2	9,1	76	18	22,9	36
3	10,0	603	19	23,6	323
4	10,7	521	20	24,2	136
5	11,9	463	21	25,0	595
6	13,3	418	22	25,4	137
7	13,7	163	23	26,9	1100
8	15,4	191	24	27,0	966
9	15,9	970	25	27,7	296

No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)	No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)
10	16,5	225	26	29,4	198
11	16,8	127	27	30,1	67
12	17,1	135	28	31,9	51
13	18,3	494	29	32,7	63
14	18,7	443	30	34,2	20
15	19,5	439	31	35,9	30
16	20,0	80	32	38,1	22

En una realización, La forma B de la sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD con al menos cuatro, más preferiblemente cinco, mucho más preferiblemente cada uno de los siguientes picos a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 5,7, 9,1, 10,0, 10,7, 11,9, 13,3, 13,7, 15,4, 15,9, 16,5, 16,8, 17,1, 18,3, 18,7, 19,5, 20,0, 20,7, 23,6, 24,2, 25,0, 25,4, 26,8, 27,0, 27,7, 29,4, 30,1, 31,9, y 32,7, ± 0,2, respectivamente.

En una realización, La forma B de la sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente igual que el patrón de XRPD mostrado en la figura 3B.

4. Sal fumarato:

10 En una realización, la FORMA SÓLIDA DE LA INVENCIÓN es la sal fumarato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo, por ejemplo, en forma cristalina.

3.1. Primera realización de la sal fumarato:

15 Una sal fumarato anhidra de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina (Forma A de sal fumarato) puede producirse a partir de metanol/acetona como se describe en el Ejemplo 4.1 cuando se usa un equivalente de ácido fumárico.

Muestra buena solubilidad en medios acuosos. Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 10 °C/minuto como de aproximadamente 156 °C.

20 El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de una muestra preparada de acuerdo con este método (véase también el Ejemplo II.4.1) se muestra en la figura 4A. Las mediciones se realizaron a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una longitud de onda de rayos X, λ, de 1,5418Å (CuKα λ = 1,5418 Å).

Resumen del patrón de XRPD:

No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)	No.	2 theta (deg°)	Intensidad
1	6,5	662	17	22,1	1795
2	10,1	1209	18	23,1	237
3	10,7	813	19	23,4	100

No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)		No.	2 theta (deg°)	Intensidad
4	12,4	156		20	25,0	1464
5	13,0	3669		21	25,1	1002
6	13,9	661		22	25,4	603
7	16,0	90		23	26,4	114
8	16,7	1428		24	27,5	297
9	16,8	1725		25	28,0	790
10	17,2	2712		26	28,8	293
11	17,7	290		27	29,9	255
12	18,8	209		28	32,8	149
13	20,2	1475		29	33,2	174
14	20,5	631		30	33,7	80
15	21,6	1518		31	38,3	73
16	21,9	1748				

En una realización, La forma A de la sal fumarato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD con al menos cuatro, más preferiblemente cinco, mucho más preferiblemente cada uno de los siguientes picos a un ángulo de refracción 2 theta (2θ) de 6,5, 10,1, 10,7, 12,4, 13,0, 13,9, 16,7, 16,8, 17,2, 17,7, 18,8, 20,2, 20,5, 21,6, 21,8, 22,1, 23,1, 23,4, 25,0, 25,1, 25,4, 26,4, 27,5, 28,0, 28,8, 29,8, 32,8, y 33,2, $\pm 0,2$, respectivamente.

En una realización, La forma A de la sal fumarato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente igual que el patrón de XRPD mostrado en la figura 4A.

3.2. Segunda realización de la sal fumarato:

- 10 Una sal fumarato anhidra de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina (Forma B de sal fumarato) puede producirse a partir de metanol/acetona como se describe en el Ejemplo 4.2 cuando se usan dos equivalentes de ácido fumárico.

Muestra buena solubilidad en medios acuosos. Su punto de fusión se determinó por calentamiento a 10 °C/minuto como de aproximadamente 155 °C.

- 15 El patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de una muestra preparada de acuerdo con este método (véase también el Ejemplo II.4.2) se muestra en la figura 4B. Las mediciones se realizaron a una temperatura de aproximadamente 22 °C y una longitud de onda de rayos X, λ , de 1,5418 Å (CuK α λ = 1,5418 Å).

Resumen del patrón de XRPD:

ES 2 648 512 T3

No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)	No.	2 theta (deg°)	Intensidad (cts)
1	6,4	549	25	21,4	840
2	7,8	112	26	21,9	2681
3	8,7	462	27	22,8	669
4	10,6	232	28	23,8	364
5	11,3	215	29	24,0	1027
6	11,8	742	30	24,4	317
7	12,9	523	31	24,7	524
8	13,1	178	32	25,2	935
9	13,8	1953	33	25,6	448
10	14,0	1727	34	26,0	566
11	15,2	176	35	26,1	699
12	15,7	1780	36	27,8	528
13	16,2	736	37	28,3	123
14	16,6	1901	38	29,1	220
15	16,9	335	39	29,5	353
16	18,3	110	40	30,6	201
17	18,7	954	41	31,4	256
18	18,8	689	42	31,7	142
19	19,1	2404	43	32,1	318
20	19,3	562	44	32,7	308
21	19,7	318	45	34,7	98
22	20,1	146	46	35,3	194
23	20,5	323	47	37,4	154
24	21,0	1741	48	38,2	168

En una realización, La forma B de la sal fumarato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD con al menos cuatro, más preferiblemente cinco, mucho más preferiblemente cada uno de los siguientes picos a un ángulo de refracción 2

theta (2θ) de 6,4, 8,7, 10,6, 11,3, 11,8, 12,9, 13,8, 14,0, 15,7, 16,2, 16,6, 16,8, 18,7, 18,8, 19,1, 19,3, 19,7, 20,5, 21,0, 21,4, 21,8, 22,8, 23,8, 24,0, 24,4, 24,7, 25,2, 25,6, 26,0, 26,1, 27,8, 29,1, 29,5, 30,6, 31,4, 32,1, 32,7, y 35,3, \pm 0,2, respectivamente.

5 En una realización, La forma B de la sal fumarato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina está caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente igual que el patrón de XRPD mostrado en la figura 4B.

Métodos de preparación para formas cristalinas

10 Las formas cristalinas se pueden preparar por una diversidad de métodos, incluyendo, por ejemplo, cristalización o recristalización en un disolvente adecuado, sublimación, crecimiento a partir de una fusión, transformación en estado sólido de otra fase, cristalización en un fluido supercrítico y pulverización en chorro. Las técnicas para la cristalización o recristalización de formas cristalinas a partir de una mezcla de disolventes incluyen, por ejemplo, evaporación del disolvente, disminución de la temperatura de la mezcla de disolventes, siembra cristalina de una mezcla de disolvente sobresaturada de la molécula y/o sal, liofilización de la mezcla de disolventes, y adición de antidisolventes (contradisolventes) a la mezcla de disolventes. Se pueden emplear técnicas de cristalización de alto
15 rendimiento para preparar formas cristalinas que incluyen polimorfos.

Los cristales de fármacos, incluyendo polimorfos, métodos de preparación, y caracterización de cristales de fármacos se analizan en Solid-State Chemistry of Drugs, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, y J.G. Stowell, 2ª Edición, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

20 Para las técnicas de cristalización que emplean disolvente, la elección del disolvente o disolventes depende típicamente de uno o más factores, tales como la solubilidad del compuesto, la técnica de cristalización y la presión de vapor del disolvente. Pueden emplearse combinaciones de disolventes, por ejemplo, el compuesto puede solubilizarse en un primer disolvente para proporcionar una solución, seguido de la adición de un antidisolvente para disminuir la solubilidad del compuesto en la solución y para proporcionar la formación de cristales. Un antidisolvente es un disolvente en el que el compuesto tiene baja solubilidad.

25 En un método para preparar cristales, se suspende y/o se agita un compuesto en un disolvente adecuado para proporcionar una suspensión, que se puede calentar para promover la disolución. El término "suspensión", como se usa en el presente documento, se refiere a una solución saturada del compuesto, que también puede contener una cantidad adicional del compuesto para proporcionar una mezcla heterogénea del compuesto y un disolvente a una temperatura dada.

30 Se pueden añadir cristales de siembra a cualquier mezcla de cristalización para promover la cristalización (véase "Programmed Cooling of Batch Crystallizers," J.W. Mullin y J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 369-377). En general, se usan cristales de siembra de pequeño tamaño. Los cristales de semillas de pequeño tamaño se pueden generar tamizando, moliendo o micronizando cristales grandes o mediante microcristalización de soluciones. Se debe tener cuidado de que la molienda o la micronización de cristales no produzca ningún cambio en la
35 cristalinidad de la forma de cristal deseada (es decir, cambie a amorfo o a otro polimorfo).

Una mezcla de cristalización enfriada puede filtrarse al vacío, y los sólidos aislados pueden lavarse con un disolvente adecuado, tal como un disolvente de recristalización en frío, y secarse bajo una purga de nitrógeno para proporcionar la forma cristalina deseada. Los sólidos aislados se pueden analizar mediante una técnica espectroscópica o analítica adecuada, tales como resonancia magnética nuclear en estado sólido, calorimetría
40 diferencial de barrido, difracción de polvo de rayos X, o similares, para asegurar la formación de la forma cristalina preferida del producto. La forma cristalina resultante se produce típicamente en una cantidad mayor de aproximadamente el 70 % en peso de rendimiento aislado, preferiblemente mayor del 90 % en peso de rendimiento aislado, en base al peso del compuesto originalmente empleado en el procedimiento de cristalización. El producto puede separarse mediante tamizado o tamizado forzado, de ser necesario.

45 Las formas cristalinas se pueden preparar directamente a partir del medio de reacción del proceso final para preparar 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo o una FORMA SÓLIDA DE LA INVENCIÓN. Esto se puede lograr, por ejemplo, empleando en la etapa de proceso final un disolvente o una mezcla de disolventes a partir de los cuales se puede cristalizar la FORMA SÓLIDA DE LA

INVENCIÓN. Como alternativa, las formas cristalinas se pueden obtener por destilación o técnicas de adición de disolvente. Los disolventes adecuados para este fin incluyen, por ejemplo, disolventes no polares y disolventes polares, incluyendo disolventes polares próticos tales como alcoholes y disolventes polares apróticos tales como cetonas.

- 5 La presencia de más de un polimorfo en una muestra se puede determinar mediante técnicas tales como difracción de polvo de rayos X (PXRD) o espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido. Por ejemplo, la presencia de picos adicionales en la comparación de un patrón de PXRD medido experimentalmente con un patrón de PXRD simulado puede indicar más de un polimorfo en la muestra. El PXRD simulado se puede calcular a partir de datos de rayos X de cristal único; véase, Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder
10 Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (abril de 1963).

Una realización proporciona un método para preparar una sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina que comprende las etapas de

- (a) preparación de una solución de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo y ácido cítrico en acetona, en el que la relación de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo: ácido cítrico es de aproximadamente 1: 2;
15 (b) adición a la solución de la etapa (a) de un antidisolvente de éter, por ejemplo, éter dietílico, hasta que se alcanza una relación en volumen de acetona: antidisolvente de éter de 1: 1 a 1: 5, por ejemplo, aproximadamente 1: 3; y
(e) aislamiento de los sólidos por filtración para obtener la sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina.
20

Otra realización proporciona un método para preparar una sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina que comprende las etapas de

- (a) preparación de una solución de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en acetona;
25 (b) adición a la solución de la etapa (a) de ácido clorhídrico hasta que se alcanza una relación de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo: ácido clorhídrico de aproximadamente 1: 1; y
(e) aislamiento de los sólidos por filtración para obtener la sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina.

30 Análisis de formas sólidas

La forma sólida de una FORMA SÓLIDA DE LA INVENCIÓN puede caracterizarse usando diversas técnicas, cuya operación se conocen bien por los expertos en la técnica.

- Las formas pueden caracterizarse y distinguirse usando difracción de rayos X de cristal individual, que se basa en mediciones de celda unitaria de un único cristal de la forma a una temperatura analítica fija. Se proporciona una descripción detallada de células unitarias en Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., Nueva York (1968), Capítulo 3. Como alternativa, la disposición única de los átomos en la relación espacial dentro de la estructura reticular cristalina se puede caracterizar de acuerdo con las coordenadas atómicas fraccionarias observadas. Otro medio para caracterizar la estructura cristalina es mediante análisis de difracción de polvo de rayos X en el que el perfil de difracción se compara con un perfil simulado que representa material en polvo puro, ambos ejecutados a la misma temperatura analítica y mediciones para la forma objeto caracterizada como una serie de valores 2θ (generalmente cuatro o más).
35
40

Se pueden usar otros medios para caracterizar la forma, tales como resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido, calorimetría diferencial de barrido, termografía y examen macroscópico de la morfología cristalina o amorfa. Estos parámetros también pueden usarse en combinación para caracterizar la forma objeto.

45 Aspectos adicionales

Se desvela una FORMA SÓLIDA DE LA INVENCIÓN (por ejemplo, Forma A de la forma libre de 4-

ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina) para su uso como un medicamento.

5 En otra realización, se desvela una FORMA SÓLIDA DE LA INVENCION (por ejemplo, Forma A de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina) para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por receptores H3. Preferiblemente, dicho trastorno o dicha enfermedad se selecciona de narcolepsia; fatiga asociada con la esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; defecto cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.

10 En otra realización, se desvela una FORMA SÓLIDA DE LA INVENCION (por ejemplo, Forma A de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina) para su uso en la prevención, tratamiento y/o retraso del avance de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por receptores H3. Preferiblemente, dicho trastorno o dicha enfermedad se selecciona de narcolepsia; fatiga asociada con la esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; defecto cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.

Las formas amorfas/formas cristalinas de las FORMAS SÓLIDAS DE LA INVENCION son útiles como intermedios para preparar formas cristalinas/otras formas cristalinas de las FORMAS SÓLIDAS DE LA INVENCION que son útiles en el tratamiento de las enfermedades/afecciones anteriores.

20 Las FORMAS SÓLIDAS DE LA INVENCION pueden usarse en solitario o en combinación, o pueden formularse con uno o más excipientes y/u otros ingredientes farmacéuticos activos para proporcionar formulaciones, como se ha descrito anteriormente, adecuadas para el tratamiento de las enfermedades/afecciones anteriores.

Por lo tanto, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una FORMA SÓLIDA DE LA INVENCION como un principio activo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Abreviaturas:

DSC Calorimetría diferencial de barrido

EGA análisis de gas desprendido

TGA análisis termogravimétrico

XRPD difracción de polvo de rayos X

Ejemplo II.1.1: Preparación de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina

30 La forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo se disolvió en acetato de etilo a una concentración de 100 mg/ml bajo calentamiento a su punto claro de 35 °C. El enfriamiento a su punto turbio de 4 °C produjo un producto cristalino. El producto se analizó por XRPD (véase la figura 1A).

Ejemplo II.1.2: Preparación de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina

35 En un vial, equipado con una barra de agitación magnética, 1 equivalente de cada base enumerada en la tabla a continuación se disolvió en 3 ml de agua. A esta solución, se le añadieron 50 mg de la Forma A de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo junto con 2 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución transparente. Después, la

barra de agitación se retiró y la solución se dejó evaporar a temperatura ambiente. Después de 17-24 días (véase la tabla a continuación), se obtuvo un producto cristalino. El tiempo de evaporación y la cantidad de producto obtenida se enumeran a continuación:

Base	Cantidad de producto	Tiempo de evaporación
L-Lisina	19 mg	17 días
N-Metil Glucamina	26 mg	24 días
L-Arginina	23 mg	18 días
Hidróxido sódico	5 mg	20 días
Hidróxido potásico	7 mg	24 días
Hidróxido de magnesio	8 mg	18 días
Hidróxido de calcio	10 mg	24 días

Los precipitados se recogieron y se analizaron por XRPD. Un espectro XRPD típico se representa en la figura 1B.

5 Ejemplo II.2.1: Preparación de sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina

Se disolvieron 2 g de forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en acetona (5 ml) en agitación a temperatura ambiente, y también se disolvieron 2,04 g (2 equivalentes) de ácido cítrico en acetona (5 ml) en la misma condición. En un cristizador de 100 ml, equipado con una barra de agitación magnética y un condensador, se añadieron dos soluciones y se agitaron. Después de media hora, se añadieron 30 ml de éter dietílico en el cristizador. La suspensión se filtró, y el sólido de color amarillo claro se secó al vacío a 40 °C durante 24 horas (rendimiento: 82,28 %). El producto se analizó por XRPD (véase la figura 2A) y RMN de protón (véase la figura 2B). El análisis del espectro de RMN de protón demostró una relación de base/ácido de aproximadamente 1:1,5.

15 Ejemplo II.2.2: Preparación de sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina

Se disolvieron 25,58 mg de ácido cítrico en 3 ml de acetona en agitación hasta una disolución completa. Se añadieron 50 mg de forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado se recogió por filtración al vacío, se lavó con éter dietílico, se secó al vacío a 50 °C durante 14 horas y se analizó por XRPD (véase la figura 2B), TGA/EGA y DSC.

Ejemplo II.3.1: Preparación de la sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina

En un cristizador de 100 ml, equipado con una barra de agitación magnética y un condensador, Se disolvieron 2 g de forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en acetona en agitación. A temperatura ambiente se añadieron gota a gota 438 µl (1 equivalente) de ácido clorhídrico. Se formó inmediatamente un precipitado de color ligeramente amarillo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido se filtró, se secó al vacío a 40 °C durante 24 horas (rendimiento: 81,5 %) y se analizó por XRPD (véase la figura 3A).

30 Ejemplo II.3.2: Preparación de la sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina

Se disolvieron 50 mg de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en 3 ml de acetona. a temperatura ambiente, se añadieron 22 µl de ácido clorhídrico al 37 % y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado se recuperó al vacío, se lavó con éter dietílico, se secó al vacío a 50 °C durante 24 horas, y se analizó por XRPD (véase la figura 3B), TGA/EGA y DSC.

5 Ejemplo II.4.1: Preparación de sal fumarato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina

Se disolvieron 15,46 mg de ácido fumárico en 1 ml de metanol en agitación hasta una completa disolución. Se añadieron 50 mg de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta una completa disolución. Los disolventes se evaporaron a temperatura ambiente durante 48 horas y se obtuvo un aceite de color amarillo. Se añadieron 1 ml de acetona y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Un precipitado de color amarillo se recuperó al vacío, se lavó con éter dietílico, se secó al vacío a 50 °C durante 14 horas, y se analizó por XRPD (véase la figura 4A), TGA/EGA y DSC.

15 Ejemplo II.4.2: Preparación de sal fumarato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina

Se disolvieron 30,91 mg de ácido fumárico en 2 ml de metanol en agitación hasta una completa disolución. Se añadieron 50 mg de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta una completa disolución. Los disolventes se evaporaron a temperatura ambiente durante 3 días y se obtuvo un aceite de color amarillo. Se añadieron 1 ml de acetona y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Un precipitado de color amarillo se recuperó al vacío, se lavó con éter dietílico, se secó al vacío a 50 °C durante 14 horas, y se analizó por XRPD (véase la figura 4A), TGA/EGA y DSC.

Las siguientes son realizaciones adicionales de la invención:

25 Realización 1: Una forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma sólida; o una sal de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma sólida, en la que dicha sal es el citrato, clorhidrato, fumarato, adipato, maleato o sebacato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo.

30 Realización 2: Una forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma sólida.

Realización 3: Se desvela la forma libre de acuerdo con la realización 2, en la que la forma libre está en forma cristalina.

Realización 4: Se desvela la forma libre de acuerdo con la realización 3, en la que la forma libre está caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente igual que el patrón de XRPD mostrado en la figura 1A.

35 Realización 5: Se desvela la forma libre de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 2 a 4, en la que la forma libre está en forma sustancialmente pura.

Realización 6: Se desvela la forma libre de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 2 a 4, en la que la forma libre tiene una pureza de más del 90 % en peso.

40 Realización 7: Una sal de piperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo 4-ciclobutilo en forma sólida, en la que dicha sal es el citrato, clorhidrato, fumarato, adipato, maleato o sebacato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo.

Realización 8: Se desvela la sal de acuerdo con la realización 7, en la que la sal es el citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina.

Realización 9: Se desvela la sal de acuerdo con la realización 8, en la que la sal está caracterizada por un patrón de XRPD sustancialmente igual que el patrón de XRPD mostrado en la figura 2A.

Realización 10: Se desvela la sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 7 a 9, en la que la sal está en forma sustancialmente pura.

5 Realización 11: Se desvela la sal de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 7 a 9, en la que la sal tiene una pureza de más del 90 % en peso.

Realización 12: Se desvela una composición farmacéutica, que comprende una forma libre como se define en una cualquiera de las realizaciones 2 a 6 como principio activo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Realización 13: Se desvela una composición farmacéutica, que comprende una sal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 como un principio activo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Realización 14: Se desvela un método para preparar una sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina que comprende las etapas de

15 (a) preparación de una solución de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo y ácido cítrico en acetona, en el que la relación de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo: ácido cítrico es de aproximadamente 1: 2;

20 (b) adición a la solución de la etapa (a) de un antisolvente de éter, por ejemplo, éter dietílico, hasta que se alcanza una relación en volumen de acetona: antisolvente de éter de 1: 1 a 1: 5; y

(e) aislamiento de los sólidos por filtración para obtener la sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina.

Realización 15: Se desvela un método para preparar una sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina que comprende las etapas de

25 (a) preparación de una solución de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en acetona;

(b) adición a la solución de la etapa (a) de ácido clorhídrico hasta que se alcanza una relación de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo: ácido clorhídrico de aproximadamente 1: 1; y

30 (e) aislamiento de los sólidos por filtración para obtener la sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma cristalina.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1A muestra el patrón de XRPD para la Forma A de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo. El eje x representa el ángulo de refracción 2-theta, en el que una marca de escala corresponde a 2,5 2-theta y en el que la primera marca de escala es 5,0 2-theta. El eje y representa la intensidad (recuentos), en el que una marca de escala corresponde a 2500 recuentos, y en el que la primera marca de escala es 2500 recuentos.

La figura 1B muestra el patrón de XRPD para la Forma B de la forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo. El eje x representa el ángulo de refracción 2-theta, en el que una marca de escala corresponde a 2,5 2-theta y en el que la primera marca de escala es 5,0 2-theta. El eje y representa la intensidad (recuentos), en el que una marca de escala corresponde a 1000 recuentos, y en el que la primera marca de escala es 1000 recuentos.

La figura 2A muestra el patrón de XRPD para la Forma A de la sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo. El eje x representa el ángulo de refracción 2-theta, en el que una marca de escala corresponde a 1,0 2-theta y en el que la primera marca de escala es 3,0 2-theta. El eje y

representa Lin (recuentos), en el que una marca de escala corresponde a 1 recuento, y en el que la primera marca de escala es 1 recuento.

5 La figura 2B muestra el espectro de RMN de protón para la Forma A de la sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo. El eje x representa el desplazamiento químico (ppm), en el que una marca de escala corresponde a 0,05 ppm y en el que la primera marca de escala es 8,45 ppm. El eje y representa la Intensidad Normalizada, en el que una marca de escala corresponde a 0,005 y en el que la primera marca de escala es -0,02.

10 La figura 2C muestra el patrón de XRPD para la Forma B de la sal citrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo. El eje x representa el ángulo de refracción 2-theta, en el que una marca de escala corresponde a 2,5 2-theta y en el que la primera marca de escala es 5,0 2-theta. El eje y representa la intensidad (recuentos), en el que una marca de escala corresponde a 250 recuentos, y en el que la primera marca de escala es 250 recuentos.

15 La figura 3A muestra el patrón de XRPD para la Forma A de la sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo. El eje x representa el ángulo de refracción 2-theta, en el que una marca de escala corresponde a 1,0 2-theta y en el que la primera marca de escala es 3,0 2-theta. El eje y representa Lin (recuentos), en el que una marca de escala corresponde a 5 recuentos, y en el que la primera marca de escala es 5 recuentos.

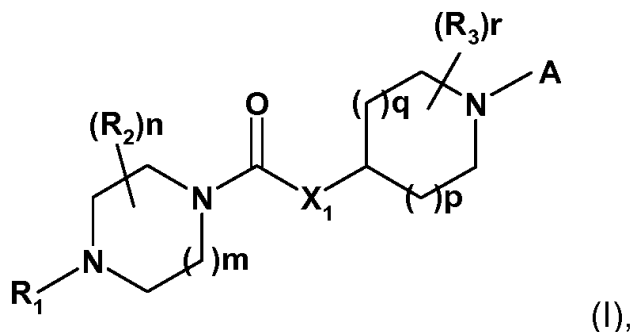
20 La figura 3B muestra el patrón de XRPD para la Forma B de la sal clorhidrato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo. El eje x representa el ángulo de refracción 2-theta, en el que una marca de escala corresponde a 2,5 2-theta y en el que la primera marca de escala es 5,0 2-theta. El eje y representa la intensidad (recuentos), en el que una marca de escala corresponde a 100 recuentos, y en el que la primera marca de escala es 100 recuentos.

25 La figura 4A muestra el patrón de XRPD para la Forma A de la sal fumarato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo. El eje x representa el ángulo de refracción 2-theta, en el que una marca de escala corresponde a 2,5 2-theta y en el que la primera marca de escala es 5,0 2-theta. El eje y representa la intensidad (recuentos), en el que una marca de escala corresponde a 1000 recuentos, y en el que la primera marca de escala es 1000 recuentos.

30 La figura 4B muestra el patrón de XRPD para la Forma B de la sal fumarato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo. El eje x representa el ángulo de refracción 2-theta, en el que una marca de escala corresponde a 2,5 2-theta y en el que la primera marca de escala es 5,0 2-theta. El eje y representa la intensidad (recuentos), en el que una marca de escala corresponde a 250 recuentos, y en el que la primera marca de escala es 250 recuentos.

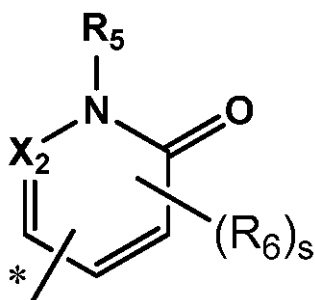
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



o una sal del mismo, en la que

- 5 R_1 es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₅₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄; en la que dicho alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄ puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno; y en la que dicho cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalqueno C₅₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno, alquilo C₁₋₄ o halogenalquilo C₁₋₄;
- 10 m es 1 o 2;
 n es 0, 1, 2, 3 o 4;
 cada R_2 es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, alqueno C₂₋₆, halogenalqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o halogenalquino C₂₋₆;
- 15 o cicloalquilo C₃₋₆, en la que un átomo de carbono puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, en la que el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente al metileno o a través de un alqueno C₁₋₂, y en la que el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno;
 o dos R_2 al mismo átomo de carbono forman, junto con dicho átomo de carbono, un cicloalquilo C₃₋₆;
 X_1 es oxígeno o -N(R_4)-;
- 20 R_4 es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₂;
- p es 1 y q es 1;
 p es 0 y q es 1; o
 p es 0 y q es 0;
 r es 0, 1, 2, 3 o 4;
- 25 cada R_3 es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, halogenalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenalcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, alqueno C₂₋₆, halogenalqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆ o halogenalquino C₂₋₆;
- 30 o cicloalquilo C₃₋₆, en la que un átomo de carbono puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, en la que el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar unido directamente al metileno o a través de un alqueno C₁₋₂, y en la que el cicloalquilo C₃₋₆ puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno;
 o dos R_3 al mismo átomo de carbono forman, junto con dicho átomo de carbono, un cicloalquilo C₃₋₆;
- A es



en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno;

R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenoilo C_{5-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ; en la que dicho alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-6} ; y en la que dicho cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquenoilo C_{5-6} puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno, alquilo C_{1-4} o halogenalquilo C_{1-4} ; X_2 es nitrógeno o carbono;

s es 0, 1, 2 o 3;

cada R_6 es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C_{1-6} , halogenalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-6} , di(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogenalcoxi C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , di(alquil C_{1-6})amino, alquenoilo C_{2-6} , halogenalquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o halogenalquinilo C_{2-6} ;

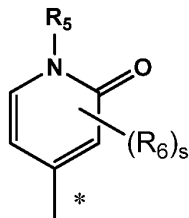
o cicloalquilo C_{3-6} , en la que un átomo de carbono puede reemplazarse por un átomo de oxígeno, en la que el cicloalquilo C_{3-6} puede estar unido directamente al metileno o a través de un C_{1-2} alqueno, y en la que el cicloalquilo C_{3-6} puede estar sustituido una vez o más de una por halógeno.

15 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que X_1 es oxígeno; o una sal del mismo.

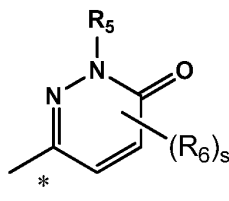
3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que p es 1 y q es 1; o una sal del mismo.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R_1 es isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo y m es 1; o una sal del mismo.

20 5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que A se selecciona entre A_3 y A_4



(A3);



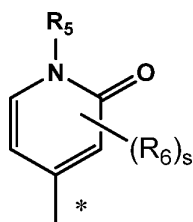
(A4);

en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno; o una sal del mismo.

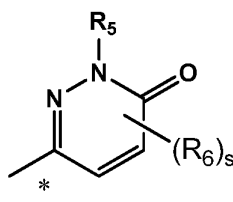
25 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R_1 es isopropilo o ciclobutilo; m es 1; n es 0, 1 o 2; cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , halogenalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogenalcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-4} ; o dos R_2 al mismo átomo de carbono forman, junto con dicho átomo de carbono, un cicloalquilo C_{3-4} ;

X_1 es oxígeno;

30 p es 1 y q es 1; r es 0, 1 o 2; en la que cada R_3 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-4} , halogenalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halogenalcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-4} ; o dos R_3 al mismo átomo de carbono forman, junto con dicho átomo de carbono, un cicloalquilo C_{3-4} ; A se selecciona entre A_3 y A_4



(A3);



(A4);

en la que el enlace marcado con el asterisco está unido al átomo de nitrógeno;

R₅ es hidrógeno o metilo;

s es 0, 1 o 2; y

cada R₆ es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenalcoxi C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄;

5

o una sal del mismo.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;

10 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;

4-ciclopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;

4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;

15 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-ilo;

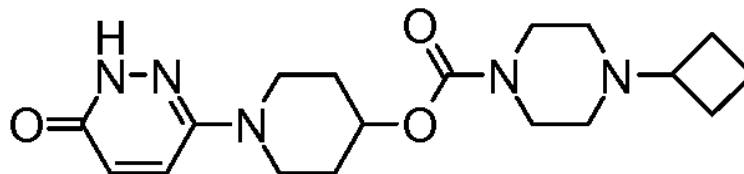
4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-4-ilo; y

4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)piperidin-4-ilo;

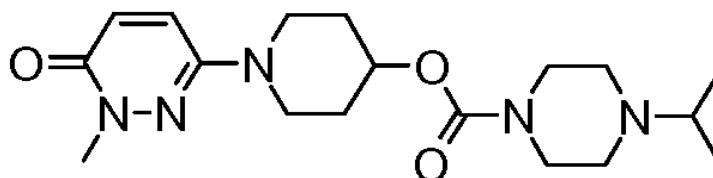
o sales de estos compuestos.

20 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo que tiene la siguiente fórmula



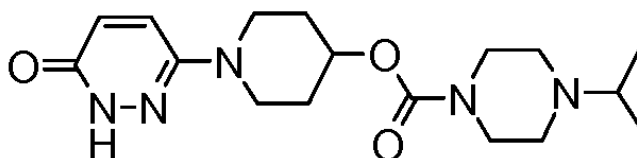
o una sal del mismo.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo que tiene la siguiente fórmula



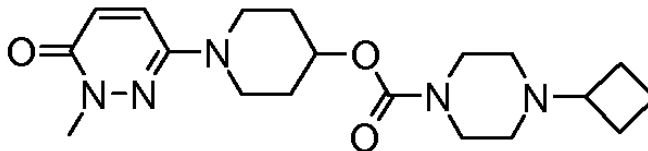
o una sal del mismo.

30 10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es 4-isopropilpiperazina-1-carboxilato de 1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo que tiene la siguiente fórmula



o una sal del mismo.

11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo



5 o una sal del mismo.

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto es una forma libre de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma sólida; o una sal de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo en forma sólida, en la que dicha sal es el citrato, clorhidrato, fumarato, adipato, maleato o sebacato de 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de 1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piperidin-4-ilo.

13. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo, para su uso como un medicamento.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por receptores H3.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el trastorno o enfermedad se selecciona de entre obesidad, epilepsia, trastornos del sueño y la vigilia con somnolencia diurna excesiva, trastornos asociados con aumento fatiga o hipersomnolencia, o trastornos con deterioro de la cognición.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el trastorno es narcolepsia.

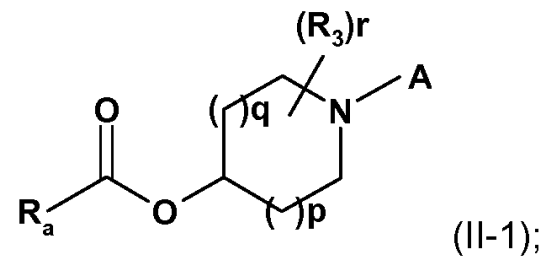
18. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo, en combinación con otros agentes activos, para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por receptores H3.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo, en combinación con otros agentes activos, para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el trastorno se selecciona de entre obesidad, epilepsia, trastornos del sueño y la vigilia con somnolencia diurna excesiva, trastornos asociados con aumento fatiga o hipersomnolencia, o trastornos con deterioro de la cognición.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal del mismo, en combinación con otros agentes activos, para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el trastorno es narcolepsia.

22. Un compuesto de fórmula II-1



bulimia nerviosa; en la que p, q, r, R₃ y A son como se definen en la fórmula I; y R_a es un grupo saliente.

Figura 1A: Forma A de la forma libre del compuesto IA

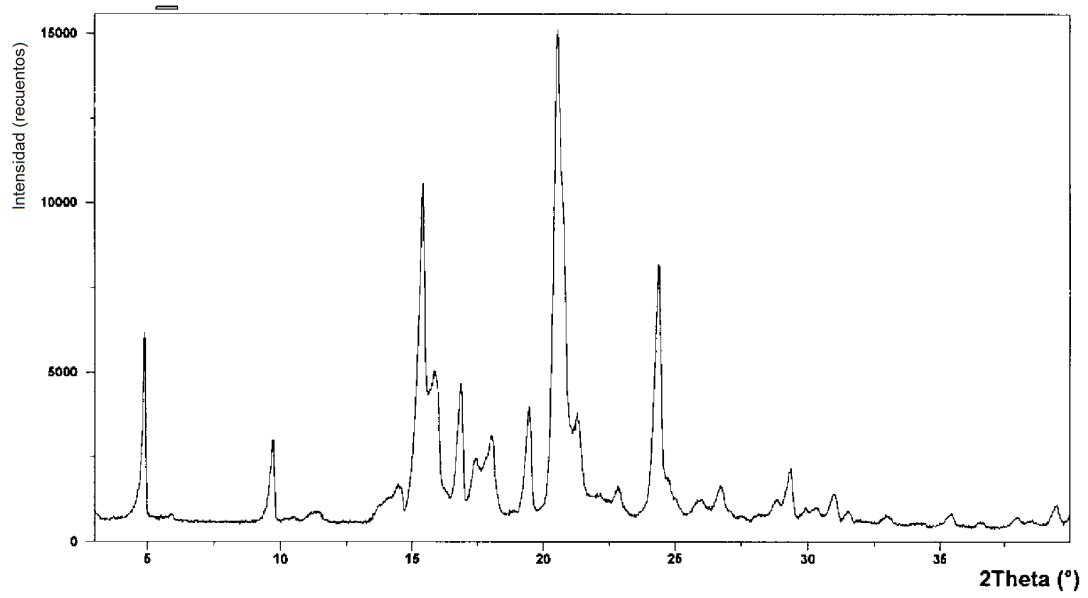


Figura 1B: Forma B de la forma libre del compuesto IA

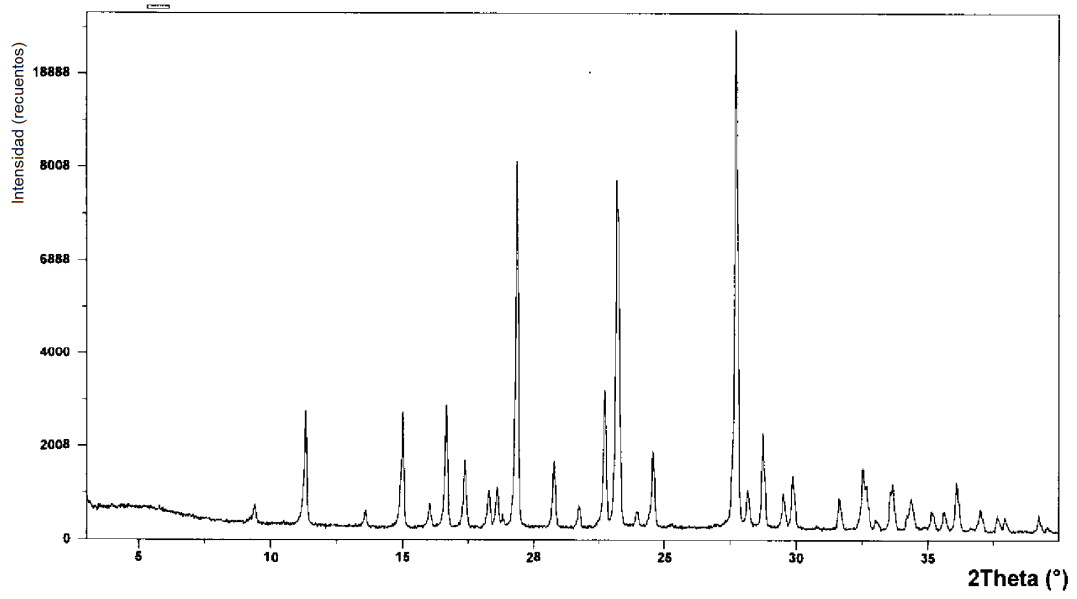


Figura 2A: Forma A del citrato del compuesto IA

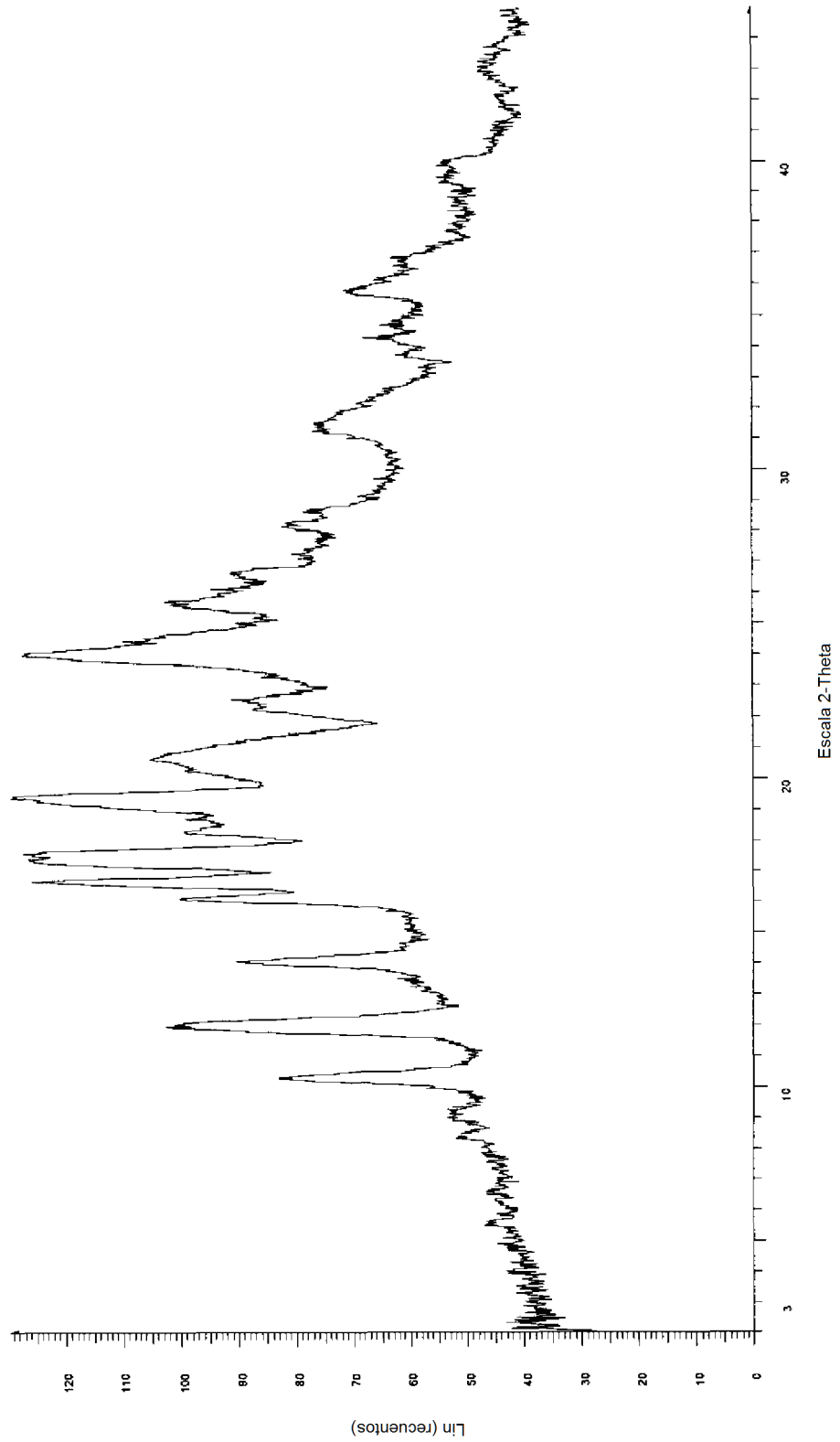


Figura 2B: Forma A del citrato del compuesto IA, RMN de protón

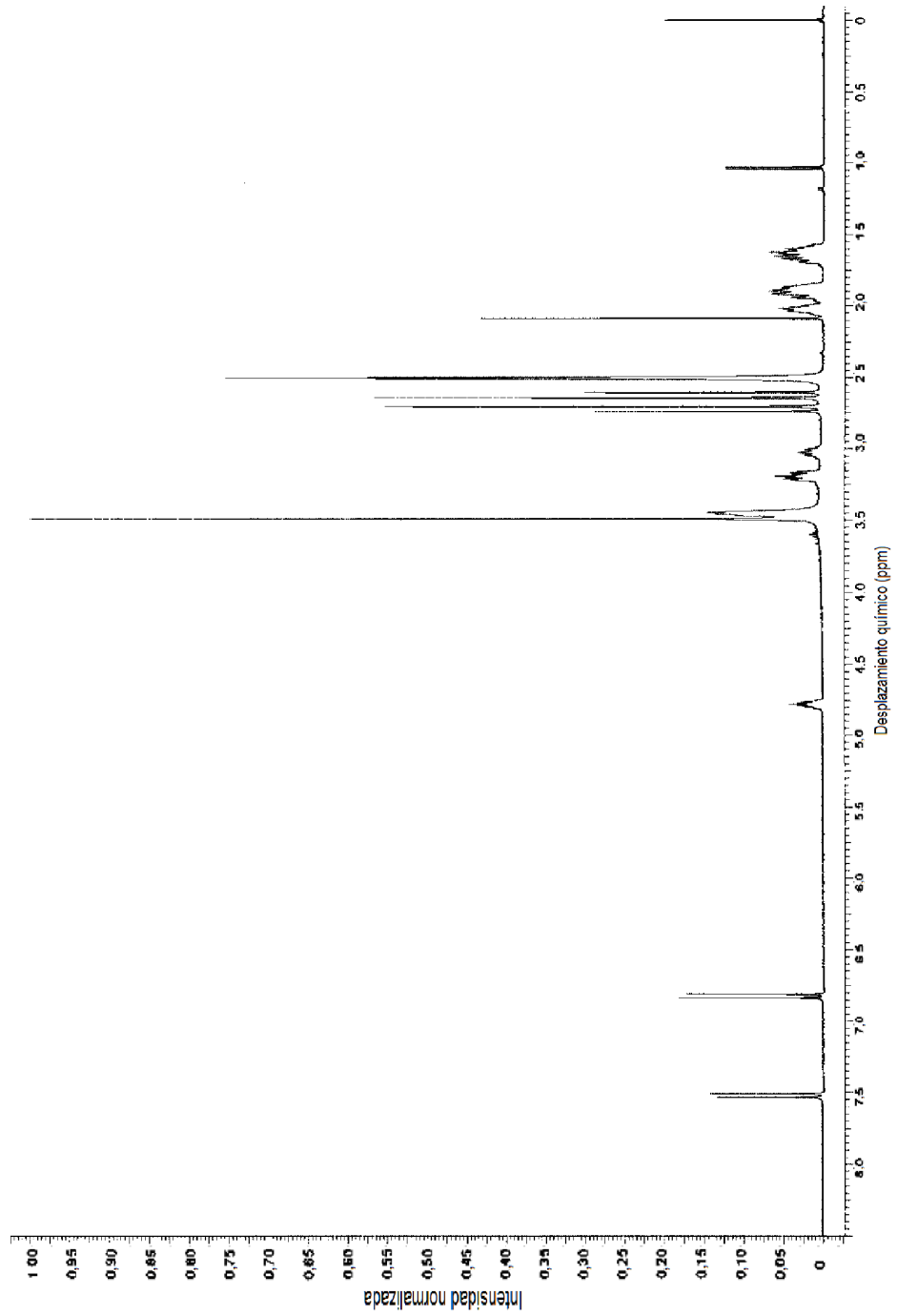


Figura 2C: Forma B de citrato del compuesto IA

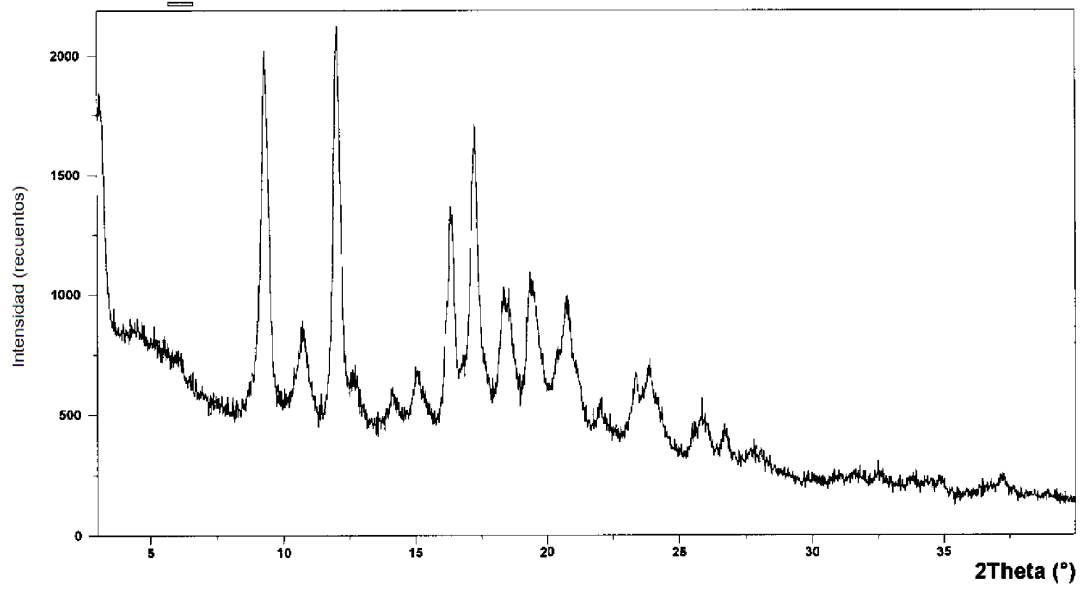


Figura 3A: Forma A del clorhidrato del compuesto IA

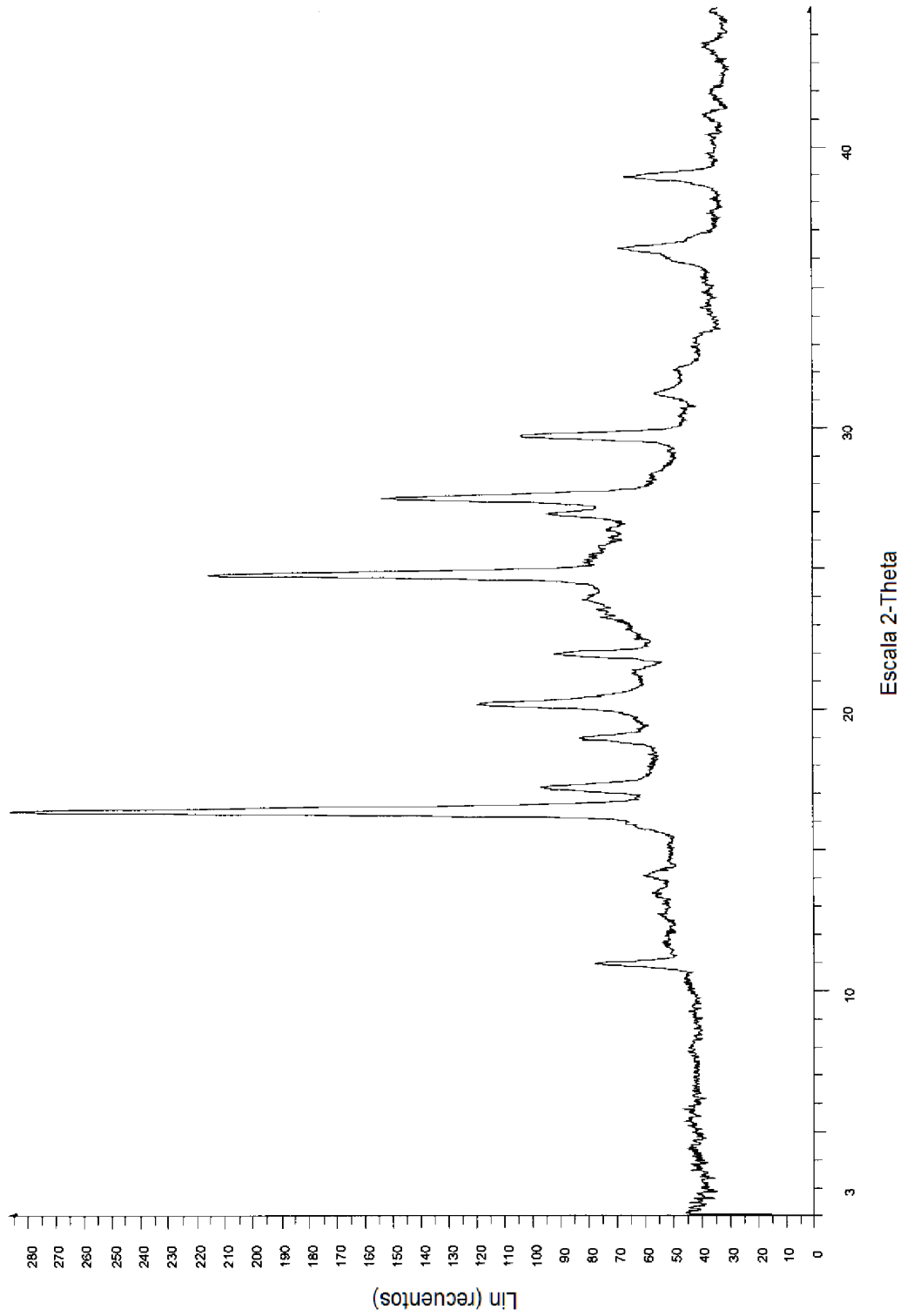


Figura 3B: Forma B del clorhidrato del compuesto IA

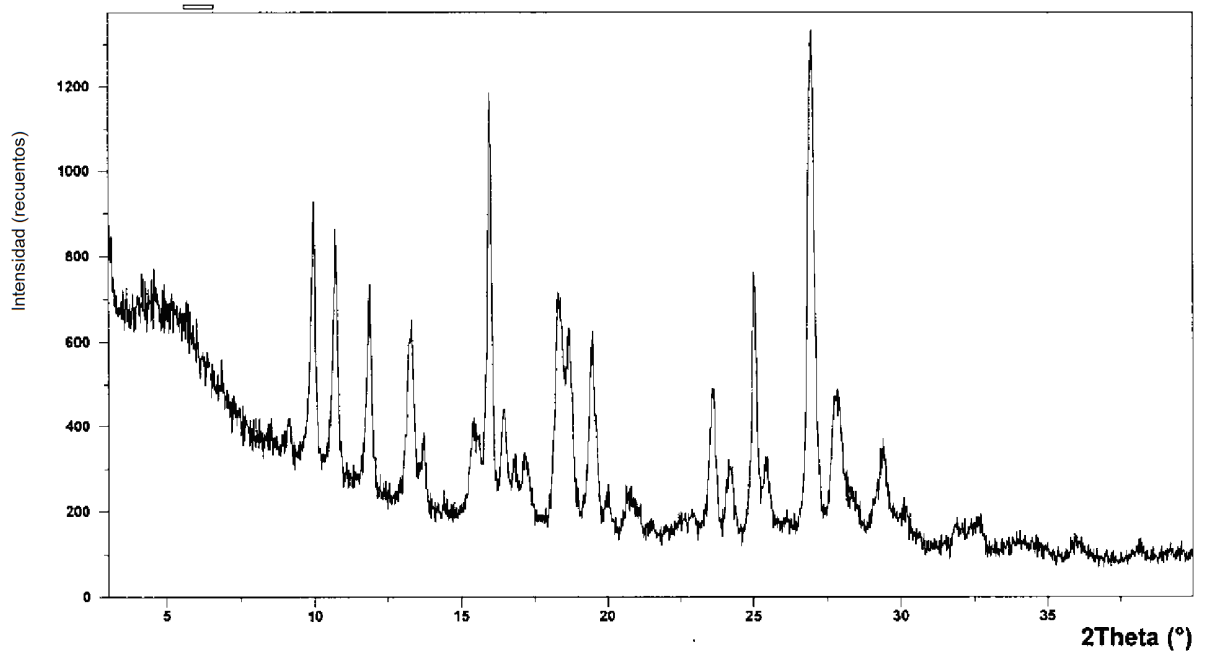


Figura 4A: Forma A del fumarato del compuesto IA

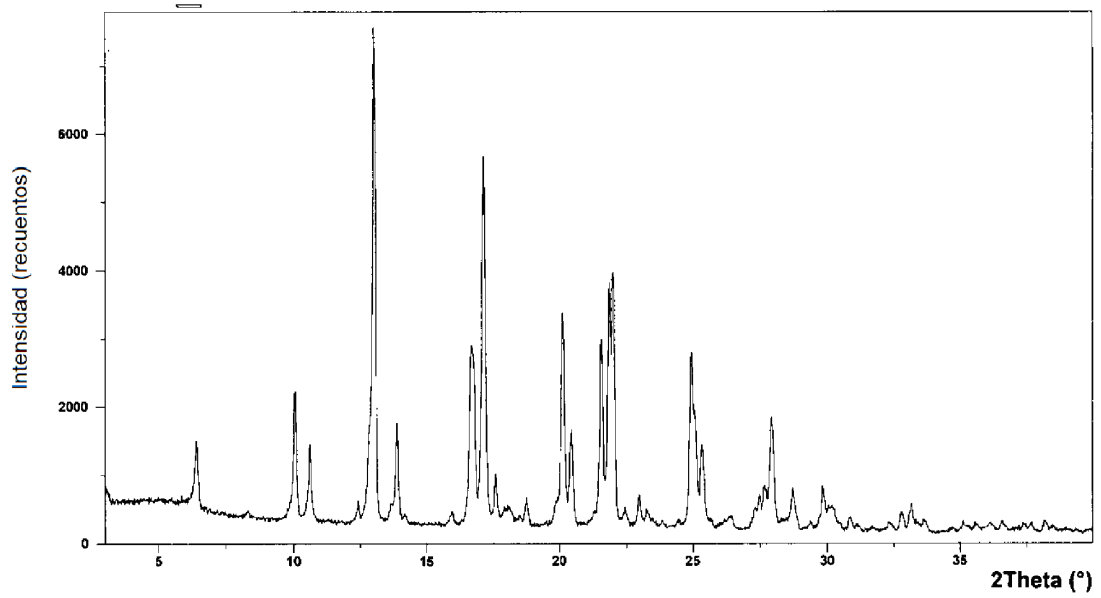


Figura 4B: Forma B del fumarato del compuesto IA

