

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 055**

51 Int. Cl.:

C07D 211/44 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4465 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2014 PCT/IB2014/059489**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14136075**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2014 E 14712780 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2964613**

54 Título: **Antagonistas H₃ que contienen estructura de núcleo de fenoxipiperidina**

30 Prioridad:

06.03.2013 HU P1300139

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

30.10.2018

73 Titular/es:

RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest, HU

72 Inventor/es:

BARTÁNE SZALAI, GIZELLA;

WÁGNER, GÁBOR ANDRÁS;

KISS, BÉLA;

SCHMIDT, ÉVA;

BALÁZS, OTTÍLIA y

NAGY, NOÉMI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 688 055 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

Antagonistas H₃ que contienen estructura de núcleo de fenoxipiperidina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos ligandos selectivos del subtipo del receptor H₃ de histamina (H₃) de fórmula general (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y al uso de estos compuestos como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de disfunciones cognitivas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, o trastornos del aprendizaje y mentales relacionados con la edad, u otros trastornos cognitivos debidos a condiciones médicas en general, tales como trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) o enfermedad de Huntington, trastornos psicóticos tales como trastornos esquizoafectivos o esquizofrenia, trastornos del sueño tales como narcolepsia, hipersomnia, exceso de tiempo de sueño diurno (EDS: Excessive Day time Sleeping), trastornos de la alimentación, obesidad, trastornos metabólicos relacionados con la obesidad tal como hiperlipidemia, diabetes, mareo, epilepsia, trastornos de ansiedad tales como el trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático o trastorno de ansiedad social, trastornos del estado de ánimo tal como el estado de ánimo deprimido y la ansiedad, alteraciones del sistema nervioso central tales como la agitación y la depresión, otros trastornos del sistema nervioso central tales como esquizofrenia, alergia, congestión, tal como la congestión nasal, hipotensión, enfermedades cardiovasculares, dolor inflamatorio, otros trastornos inductores de dolor tales como dolor neuropático, alcoholismo, síndrome de intestino irritable y osteoartritis. La invención también cubre las combinaciones de un compuesto de fórmula general (I) y un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

Antecedentes de la invención

25 Se sabe desde hace tiempo que la histamina juega un papel central en la mediación de las reacciones alérgicas y regula la secreción de ácido gástrico. En el cerebro la histamina regula no solo las funciones homeostáticas básicas, sino también funciones cerebrales superiores, así como las funciones del aprendizaje y cognitivas, el ciclo sueño-vigilia o la ingesta de alimentos.

Las neuronas histaminérgicas se originan a partir del núcleo tuberomamilar del hipotálamo y envían proyecciones a través de la ruta histaminérgica a la mayor parte del cerebro.

30 La histamina es una importante amina biogénica implicada en la regulación de funciones fisiológicas, cuya acción biológica está mediada por cuatro receptores, denominados H₁, H₂, H₃ y H₄, y su clasificación se basa en sus diferencias de secuencia, propiedades de señalización y perfil farmacológico (Haas y Panula , Nat Rev Neurosci (2003) 4: 121-130; Leurs y col., Nat Rev Drug Discov (2005) 4: 107-120; Esbenshade y col., Br J Pharmacol (2008) 154 (6): 1166-1181).

35 Los receptores H₁ y H₂ son dianas farmacológicas conocidas. El importante papel de los receptores H₁ en las respuestas alérgicas es bien conocido, y los antagonistas del receptor H₁ son utilizados con profusión. La función principal de los receptores H₂ es la regulación de la secreción de ácido gástrico. El papel de los receptores H₄ no se ha explorado aún completamente. Según las evidencias preclínicas, pueden participar en procesos inflamatorios y en la percepción del dolor.

40 El receptor H₃ de histamina controla la síntesis y liberación de histamina como un autorreceptor (Arrang y col., Nature (1983) 302: 832-837), y como heterorreceptor tiene un papel esencial en la regulación de la liberación de acetilcolina y otros neurotransmisores (noradrenalina, serotonina, dopamina) (Schlicker y col., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol (1988) 337: 588-590; Schlicker y col., J Neural Transm Gen Sect (1993) 93: 1-10; Schlicker y col., Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol (1989) 340: 633-638; Clapham y Kilpatrick, Br J Pharmacol (1992) 107: 919-923; Blandina y col., Br J Pharmacol (1996) 119: 1656-1664).

45 Los antagonistas/agonistas inversos del receptor de histamina H₃ tienen un papel destacado en la regulación de la ingesta de alimentos y el control del peso corporal mediante la modulación de receptores H₃ que funcionan como auto-y hetero-receptores (Passani y col., J Pharmacol Exp Ther (2011) 336, 24-29).

50 Los antagonistas del receptor H₃ de la histamina evocan la síntesis y liberación de histamina y otras monoaminas en el cerebro. De acuerdo con este mecanismo, mejoran la vigilia, mejoran las funciones cognitivas y normalizan los reflejos vestibulares. Los agonistas inversos del receptor H₃ de histamina aumentan la liberación sináptica de histamina, que aumenta la vigilia a través de la activación de los receptores H₁ postsinápticos. El efecto procognitivo probablemente mediado no solo a través de autorreceptores H₃, sino que también son afectados otros sistemas transmisores regulados por heterorreceptores H₃, tales como las neuronas colinérgicas, que juegan un papel importante en la cognición, son también afectados (Khateb y col., Neuroscience (1995) 69 (2) : 495-506; Lin y col., J Neurosci (1996) 16 (4): 1523-1537; Passani y col., Trends Pharmacol Sci (2004) 25: 618-625; Jones, Trends Pharmacol Sci (2005) 26: 578-586; Bonaventure y col., Biochem Pharmacol (2007) 73: 1084-1096; Ligneau y col., Biochem Pharmacol (2007) 73: 1215-1224; Parmentier y col., Biochem Pharmacol (2007) 73: 1157.-1171, Haas y

col., *Physiol Rev* (2008) 88: 1183-1241).

El documento WO 02/12190 A2 describe compuestos ariloxipiperidina no imidazólicos sustituidos, composiciones que los contienen y métodos para prepararlos y utilizarlos para tratar o prevenir condiciones mediadas por la histamina.

- 5 El documento WO 2008/064036 A1 describe compuestos de fenil propil amina sustituidos que son receptores de la histamina H₃ y/o moduladores del transporte de serotonina útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor H₃ de la histamina y/o serotonina.

Se han descrito numerosos agonistas o antagonistas inversos de H₃ (Berlin y col., *J Med Chem* (2011) 54: 26-53; Lazewska y col., *Expert Opin. Ther. Patents* (2010) 20: 1147-1169; Raddatz y col., *Cur Top Med Chem* (2010) 10: 153-169) desde que se descubrieron los receptores H₃ de histamina (Arrang y col., *Nature* (1983) 302: 832-837). Aunque varios compuestos han avanzado a la fase clínica, ninguno de ellos consiguió aplicación terapéutica, el ensayo clínico de fase 3 se ha iniciado con solamente un compuesto, pitolisant (1-{3-[3-(4-clorofenil) propoxil] propil} piperidina), en la indicación de narcolepsia (Kuhne y col., *Expert Opin Investig* (2011) 20: 1629-1648). Los principales inconvenientes de los compuestos agonistas o antagonistas inversos del receptor H₃ de histamina para poner un fármaco en el mercado fueron los siguientes: (Lazewska y col., *Expert Opin. Ther. Patents* (2010) 20: 1147-1169).

Fosfolipidosis: hay uno o dos nitrógenos básicos en la estructura de los agonistas inversos o antagonistas del receptor H₃ de histamina. Lo más probable es que la fosfolipidosis sea causada por una propiedad dibásica, pero en el caso de los compuestos monobásicos también puede presentarse la fosfolipidosis (Ratcliffe *Curr Med Chem* (2009) 16: 2816-2823). El JNJ-5207852 dibásico fue rechazado porque causaba fosfolipidosis (Bonaventure y col., *Biochem Pharmacol* (2007) 73: 1084-1096).

Efectos secundarios cardiovasculares, interacción con el canal de potasio hERG: ABT-239 (Hancock, *Biochem Pharmacol* (2006) 71: 1103-1113).

Unión elevada a proteínas plasmáticas: ABT-239 (Hancock, *Biochem Pharmacol* (2006) 71: 1103-1113).

- 25 Genotoxicidad: A-331440 (Hancock y col., *Basic Clin Pharmacol Toxicol* (2004) 95: 144-152).

Características farmacocinéticas mediocres: JNJ-5207852 (Bonaventure y col., *Biochem Pharmacol* (2007) 73: 1084-1096). Los derivados de espiro [benzopirano-2,4'-piperidina], que estructuralmente están lo más estrechamente relacionados con los compuestos de la presente invención, pero tienen estructuras mucho menos flexibles, adolecen de una biodisponibilidad oral deficiente, por lo que deben optimizarse aún más. (Dandu y col., *Bioorg Med Chem Lett* (2012) 22: 2151-2153).

Interacción enzimática CYP: NNC 38-1202 (Peschke y col., *Bioorg Med Chem* (2004) 12: 2603-2616).

La eliminación de las propiedades indeseadas de los potenciales antagonistas o agonistas inversos del receptor H₃ de histamina no es una tarea fácil, considerando que aunque varios antagonistas o agonistas inversos del receptor H₃ de histamina han sido sometidos a investigación clínica en diferentes indicaciones, no se ha lanzado ninguno de ellos. (Kuhne y col., *Expert Opin Investig* (2011) 20: 1629-1648).

La aplicación terapéutica potencial de agonistas inversos y antagonistas de histamina H₃ incluye una diversidad de indicaciones tales como opciones de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y déficits cognitivos.

Hay dos tipos principales de medicación utilizada para los tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer, que pertenece a las enfermedades neurodegenerativas; uno de ellos es el uso de fármacos inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (como donepezil, rivastigmina, galantamina, tacrina) mientras que el otro es el uso de un antagonista del receptor NMDA (memantina). Los ensayos clínicos mostraron que la administración combinada de inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina no superaba a las monoterapias. La eficacia de los medicamentos aprobados hasta ahora utilizados en la monoterapia es limitada, solo tienen un efecto débil en términos de mejora de las funciones cognitivas y este efecto está limitado a los primeros 6-12 meses de terapia, además los inhibidores de la acetilcolinesterasa son efectivos solo en un 30-40% de los pacientes tratados. Los efectos secundarios comunes son náuseas, vómitos, pérdida de apetito y diarrea.

La mejora de la disfunción cognitiva causada por la enfermedad de Alzheimer representa una importante necesidad médica sin satisfacer; hay una gran demanda de nuevos fármacos (Gerald y Ockert, *Nat Rev Drug Discov* (2013) 12 (1): 19-20. Molino y col., (2013) *Scientific World Journal* 2013: 925702; McGleenon y col., (1999) *Br J Clin Pharmacol* 48 (4): 471-480).

Se ha intentado mejorar la eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa mediante la co-administración de fármacos que tienen un mecanismo de acción diferente.

En ensayos clínicos recientes se ha probado la administración conjunta de agonistas inversos H₃ de histamina o compuestos antagonistas con inhibidores de acetilcolinesterasa. En el caso de tres fármacos candidatos no hubo

mejoras en los puntos finales primarios, y por tanto se paralizó su posterior desarrollo (NCT01181310; Cho y col., *Psychopharmacology* (2011) 218 (3): 513-524; NCT 00420420; Egan y col., *Curr Alzheimer Res* (2012) 9 (4): 481-490; NCT01266525; Kirkesseli y col., *J Nutr Health Aging* (2013) 17 (9): 804).

5 El hecho sigue siendo que no existe una monoterapia o terapia de combinación satisfactorias para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Sumario de la invención

El objetivo de los autores de la presente invención era sintetizar antagonistas de H₃ y agonistas inversos estructuralmente nuevos, químicamente variables, selectivos y similares a los fármacos.

10 Sorprendentemente, se descubrió que los compuestos sintetizados que contienen estructura de núcleo de fenoxi-piperidina se unen al receptor H₃ con una afinidad y selectividad elevadas, moléculas de tipo fármaco, es decir, que tienen propiedades farmacocinéticas aceptables, por ejemplo su absorción es buena, pueden atravesar la barrera hematoencefálica, están desprovistas de efectos secundarios cardiovasculares, no causan fosfolipidosis, no son genotóxicos y no tienen interacción con las enzimas CYP.

15 Se puede tratar una serie de enfermedades con ligandos del receptor H₃ de histamina en donde el ligando de H₃ puede ser un antagonista o un agonista inverso.

20 Los antagonistas y agonistas inversos del receptor H₃ de histamina de la presente invención, y combinaciones de estos compuestos con inhibidores de acetilcolinesterasa, son útiles para tratar disfunciones cognitivas asociadas con trastornos neurodegenerativos (tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick) o trastornos mentales y de aprendizaje relacionados con la edad u otros trastornos cognitivos debidos a afecciones médicas generales (tales como el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) o la enfermedad de Huntington), trastornos psicóticos (como trastornos esquizoafectivos o esquizofrenia), trastornos del sueño (como narcolepsia, hipersomnía, exceso de sueño diurno (EDS)), trastornos de la alimentación, obesidad, trastornos metabólicos relacionados con la obesidad (tales como hiperlipidemia, diabetes), mareos y epilepsia.

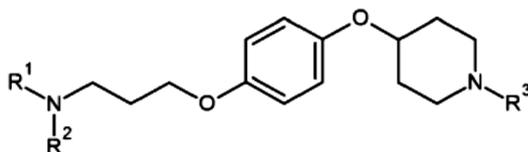
25 Además, los antagonistas y agonistas inversos del receptor H₃ de histamina de la presente invención y combinaciones de estos compuestos con inhibidores de la acetilcolinesterasa, son útiles para tratar trastornos de ansiedad (como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad social), trastornos del estado de ánimo (como estado de ánimo deprimido, trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido y ansiedad), trastornos del sistema nervioso central (tales como agitación o depresión) y otros trastornos del sistema nervioso central (tales como esquizofrenia).

30 Además, los antagonistas y agonistas inversos del receptor H₃ de histamina de la presente invención y las combinaciones de estos compuestos con inhibidores de la acetilcolinesterasa, son útiles para tratar, por ejemplo, alergia, congestión (como la congestión nasal), hipotensión, enfermedades cardiovasculares, dolor inflamatorio, otros trastornos inducidos por dolor (tales como dolor neuropático), alcoholismo, síndrome de intestino irritable y osteoartritis.

35 Los compuestos de la presente invención se unen al receptor H₃ con alta afinidad y selectividad (en comparación con otros receptores de histamina, H1, H2 y H4).

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula general (I)



(I)

40 en donde

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno básico adyacente, forman un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros, de uno o dos anillos, que opcionalmente contiene uno o dos átomos de oxígeno y/o azufre, y estos grupos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o dos átomos de halógeno, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁-C₆ y la combinación de los mismos;

45 R³ representa:

grupos-C(=O)R⁴, -C(=O)-OR⁴, -C(=O)-NR⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o un grupo cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄,

5 y/o sales y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o hidratos y/o solvatos y/o modificaciones polimorfas de los mismos.

La expresión "alquilo C₁-C₆" como se usa en el presente documento se refiere a grupos alquilo de cadena ramificada o lineal, que comprenden de uno a seis átomos de carbono.

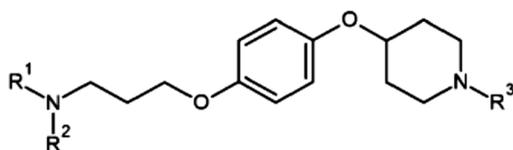
La expresión "cicloalquilo C₃-C₇" como se usa en el presente documento se refiere a grupos carbocíclicos que comprenden de tres a siete átomos de carbono.

10 El término "halógeno" como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

Tanto los ácidos orgánicos como los inorgánicos se pueden usar para la formación de sales de adición de ácidos. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ellos, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos monovalentes representativos incluyen, pero no se limitan a ellos, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y diferentes ácidos butánicos (ácidos butíricos), ácido valérico (ácido pentanoico) y ácido caproico (ácido hexanoico). Los ácidos orgánicos bivalentes representativos incluyen, pero no se limitan a ellos, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido succínico. También se pueden usar otros ácidos orgánicos, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido cítrico, ácido tartárico o ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo ácido benzoico o ácido salicílico, así como ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

Un grupo preferido de sales de adición de ácido son aquellas en las que el propio componente ácido es farmacéuticamente aceptable y no tiene un efecto terapéutico en la dosis aplicada, y no tiene ninguna influencia desfavorable sobre el efecto del ingrediente activo. Estas sales de adición de ácido son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido que no son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden ser ventajosas en la purificación y/o aislamiento de los compuestos de fórmula (I) deseados, y por tanto también están incluidas en el alcance de la presente invención.

Algunos compuestos de la fórmula general (I)



(I)

30 en donde el significado de R¹, R² y R³ es como se describió anteriormente, puede tener isómeros geométricos, estereoisómeros y/o formas diastereómeras. Estas y sus mezclas se incluyen también en el alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I), en la que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido.

35 Otros compuestos de la invención preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I) en donde R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo de 2-metil-pirrolidina.

Otros compuestos de la invención preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno adyacente forma un anillo de 2-(R)-metil-pirrolidina.

40 Otros compuestos de la invención preferidos son aquellos compuestos de fórmula (I), en donde el significado de R² es-C(=O)R⁴, en donde el significado de R⁴ es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, o un grupo cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄.

Son compuestos de fórmula general (I) preferidos de la invención los siguientes compuestos:

éster terc-butílico del ácido 4-[4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico

sal dihidrocloruro de 1-[3-[4-(piperidin-4-il-oxi)-fenoxi]-propil]-piperidina

sal hidrocioruro de 1-(4-[4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi]-piperidin-1-il)-etanona

sal hidrocloreto de ciclobutil-(4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidin-1-il)-metanona

sal hidrocloreto de (1-metil-ciclopropil)-(4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidin-1-il)-metanona

sal hidrocloreto de etil-4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidina-1-carboxilato

N-etil-4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidina-1-carboxamida

5 sal hidrocloreto de N-etil-N-metil-4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidina-1-carboxamida

éster terc-butílico del ácido 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico

sal dihidrocloreto de 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina

sal hidrocloreto de 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etanona

sal hidrocloreto de ciclobutil-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-metanona

10 sal hidrocloreto de (1-metilciclopropil)-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-metanona

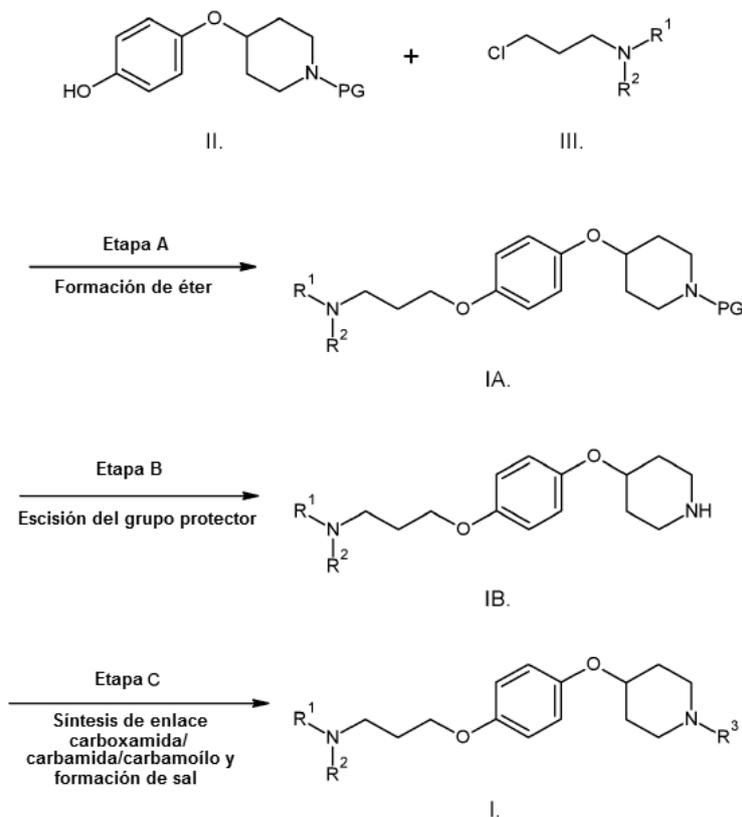
sal hidrocloreto de etil-4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato

N-etil-4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxamida

sal hidrocloreto de N-etil-N-metil-4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxamida

15 La invención cubre también las combinaciones de un compuesto de fórmula general (I) y un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Las combinaciones de la presente invención contienen preferiblemente donepezilo, galantamina, tacrina o rivastigmina como inhibidores de acetilcolinesterasa.

Los compuestos de fórmula general (I) de la invención pueden sintetizarse de acuerdo con el esquema de reacción que sigue (el significado de los grupos es el descrito anteriormente para la fórmula (I), PG representa un grupo protector usado para la protección de las aminas secundarias):



Etapa A

- Los compuestos intermedios de fórmula (II), preferiblemente el compuesto que contiene el grupo protector terc-butoxicarbonilo (Waterson y col., documento WO 2006064218A1 (2006); Ejemplos 1 y 7; Ishii y col., documento EP1849773A1 (2007) Ejemplo 29) y los intermedios de fórmula (III), preferiblemente 1-cloro-3-(1-piperidinil)-propano (Buchanan y col., Bioorg. Med. Chem. Let. (2011) 21: 2394-2399; Sann y col., Tetrahedron (2007) 63: 12903-12911) o (2R)-1-(3-cloropropil)-2-metilpirrolidina (Nakamura y col., documento WO 2010090347A1 (2010)) se hacen reaccionar en un disolvente inerte, preferiblemente en acetonitrilo o N, N-dimetilformamida en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente K_2CO_3 .

Etapa B

- El grupo protector de compuestos intermedios de fórmula (IA) se escinde. El grupo protector terc-butoxicarbonilo usado preferiblemente se escinde con ácido, preferiblemente con cloruro de hidrógeno absorbido en un disolvente orgánico. Formación de sal: los compuestos de fórmula (IB) obtenidos se disuelven en un disolvente polar, se añade una cantidad equimolar de ácido y el disolvente se elimina por evaporación.

Etapa C

- Los compuestos intermedios de fórmula (IB) se pueden transformar en alquilaminas, carboxamidas, carbamidas o carbamatos de fórmula (I) de acuerdo con los siguientes métodos, y en el caso dado se forman las sales:

Etapa C1, carboxamidas:

- Los compuestos intermedios de fórmula (IB) se hacen reaccionar con el ácido carboxílico apropiado en presencia de un agente de acoplamiento, o con el cloruro de ácido carboxílico apropiado en presencia de una base en un disolvente inerte.

Etapa C2, carbamidas:

Los compuestos intermedios de fórmula (IB) se hacen reaccionar con el cloruro de carbamoilo apropiado en presencia de una base en un disolvente inerte.

Etapa C3, carbamatos:

- Los compuestos intermedios de fórmula (IB) se hacen reaccionar con el cloruro de carbonilo apropiado en presencia de una base en un disolvente inerte.

Etapa C4, formación de sal:

- Los compuestos de fórmula (I) obtenidos en cualquiera de las etapas C1, C2, C3 se disuelven en un disolvente polar, se añade una cantidad equimolar de ácido y el disolvente se elimina por evaporación o los cristales precipitados se separan por filtración.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos y/o combinaciones de estos compuestos con inhibidores de acetilcolinesterasa y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

- La presente invención se refiere preferiblemente a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos y/o combinaciones de estos compuestos con inhibidores de acetilcolinesterasa y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para el tratamiento y/o la prevención de disfunciones cognitivas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, o trastornos del aprendizaje y mentales relacionados con la edad, u otros trastornos cognitivos debidos a condiciones médicas en general, tales como trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) o enfermedad de Huntington, trastornos psicóticos tales como trastornos esquizoafectivos o esquizofrenia, trastornos del sueño tales como narcolepsia, hipersomnia, exceso de tiempo de sueño diurno (EDS: Excessive Day time Sleeping), trastornos de la alimentación, obesidad, trastornos metabólicos relacionados con la obesidad tales como hiperlipidemia, diabetes, mareo, epilepsia, trastornos de ansiedad tales como el trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático o trastorno de ansiedad social, trastornos del estado de ánimo tal como el estado de ánimo deprimido y la ansiedad, alteraciones del sistema nervioso central tales como la agitación o la depresión, otros trastornos del sistema nervioso central tales como esquizofrenia, alergia, congestión, como la congestión nasal, hipotensión, enfermedades cardiovasculares, dolor inflamatorio, otros trastornos inductores de dolor tales como dolor neuropático, alcoholismo, síndrome de intestino irritable y osteoartritis.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen lo más preferiblemente compuestos de fórmula (I) con efecto antagonista o agonista inverso del receptor H_3 y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o

diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos y/o combinaciones de estos compuestos con inhibidores de acetilcolinesterasa.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos. y/o combinaciones de estos compuestos con inhibidores de la acetilcolinesterasa, que serían eficaces en el tratamiento y/o la prevención de disfunciones cognitivas relacionadas con la edad, trastornos mentales y de aprendizaje (como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick) u otros trastornos cognitivos debidos a afecciones médicas generales (como el trastorno con déficit de atención e hiperactividad (ADHD) o enfermedad de Huntington), trastornos psicóticos (como trastornos esquizoafectivos o esquizofrenia), trastornos del sueño (como narcolepsia, hipersomnia, tiempo excesivo de sueño diurno (EDS)), trastornos de la alimentación, obesidad, trastornos metabólicos relacionados con la obesidad (como hiperlipidemia, diabetes), mareos, epilepsia, trastornos de ansiedad (tales como trastorno de ansiedad generalizada), trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático o trastorno de ansiedad social), trastornos del estado de ánimo (como estado de ánimo deprimido, trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido y ansiedad), trastornos del sistema nervioso central (como agitación o depresión) y otros trastornos del sistema nervioso central (como esquizofrenia), alergia, congestión (como congestión nasal), hipotensión, enfermedades cardiovasculares, dolor inflamatorio, otros trastornos inducidos por dolor (tales como dolor neuropático), alcoholismo, síndrome de intestino irritable y osteoartritis.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o los isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos se pueden administrar mediante cualquier método conveniente, por ejemplo mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica.

Las combinaciones de los compuestos de fórmula general (I) e inhibidores de la acetilcolinesterasa también pueden administrarse por una diversidad de rutas y formas de dosificación. Los ingredientes activos de las combinaciones se pueden formular en una composición farmacéutica en combinación o bien por separado y las composiciones se pueden administrar en dosis únicas o bien múltiples. Las combinaciones de los compuestos de fórmula general (I) con los inhibidores de la acetilcolinesterasa se administran simultánea o subsiguientemente.

Las combinaciones de la presente invención contienen preferiblemente donepezil, galantamina, tacrina o rivastigmina como inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral pueden estar en forma líquida o sólida, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, comprimidos de película, grageas y cápsulas.

Las suspensiones o composiciones líquidas pueden contener el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado, por ejemplo en un disolvente acuoso, tal como agua, etanol o glicerol, o en un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener también uno o más agentes de suspensión, conservantes, aromatizantes y colorantes, o combinaciones de los mismos.

Las composiciones en forma sólida de comprimidos pueden elaborarse usando cualquier vehículo farmacéutico adecuado empleado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa, celulosa, etc.

Las composiciones en forma sólida de cápsulas se pueden fabricar usando procedimientos de encapsulación de rutina. Por ejemplo, se preparan gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos estándar y luego se introducen en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se prepara una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticos adecuados, tales como gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y la dispersión o suspensión obtenida se introduce luego en una cápsula de gelatina blanda.

Se pueden formular composiciones para administración parenteral en forma de líquidos o en suspensión, que contienen además de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención un vehículo acuoso estéril o un aceite aceptable parenteralmente, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidina, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución obtenida se puede liofilizar y el material liofilizado se redisuelve con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para la administración nasal se pueden formular en forma de aerosoles, gotas, geles y polvos. Los compuestos de la presente invención para administración bucal o sublingual pueden elaborarse en forma de comprimidos, tabletas y pastillas, en los que el ingrediente activo se formula con un vehículo, tal como azúcar y goma de acacia, tragacanto o gelatina y glicerol, etc.

Las composiciones para la administración rectal se pueden formular convenientemente en forma de supositorios que contienen un ingrediente de supositorio usado habitualmente, tal como manteca de cacao.

Las composiciones para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

Los ingredientes descritos anteriormente y las diferentes vías de administración son meramente representativos. También se pueden usar otros materiales, así como técnicas de procesamiento bien conocidas en este campo.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención farmacéuticamente aceptables, en donde el significado de R¹ y R² son como se describió anteriormente, y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar normalmente en un régimen de dosificación diario (para un paciente adulto) de 1 a 4 veces al día en caso de todo tipo de composiciones, donde cada unidad de dosificación puede contener de 0,05 (o preferiblemente de 0,005) a 2000 mg de un compuesto de fórmula (I) calculado como la base libre. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar adecuadamente durante un período de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más.

Ejemplos

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

- 10 Las estructuras de todos los productos intermedios y finales se determinaron por RMN y espectroscopia de masas.

Ejemplo 1

terc-Butil éster del ácido 4-[4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico

- 15 Una mezcla de 4,2 g (14,3 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 4-(4-hidroxifenoxi) piperidina-1-carboxílico, 3,7 g (18,7 mmoles) de N-(3-cloropropil)-piperidina y 5,9 g (42,9 mmoles) de K₂CO₃ en 50 ml de N, N-dimetilformamida se agitó a 50 °C bajo nitrógeno durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el material sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo y se concentró el filtrado bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 100 g de gel de sílice y una mezcla de acetato de etilo: etanol = 9:1 como eluyente para producir 3,15 g (53%) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

- 20 ¹HMRN (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,40 s (9H, H₃-18, H₃-18', H₃-18''); 2,31 br (4H, H₂-2, H₂-2 '); 3,15 t ancho (2H, H_{ax}-14, H_{ax}-14'); 3,91 t (2H, H₂-7); 4,38 tt (1H, H-12); 6,82 m (2H, H-9, H-9'); 6,89 m (2H, H-10, H-10')

¹³CNMR (100 MHz, DMSO-*d*6): 28,0 (C-18, C-18', C-18''); 40,9 (C-14, C-14'); 54,3 (C-2, C2'); 66,4 (C-7); 72,8 (C-12); 115,3 (C-9, C-9'); 117,4 (C-10, C-10')

MS: m/z: [M + H]⁺ = 419

Ejemplo de Referencia 2

- 25 Sal dihidrocloruro de 1-{3-[4-(piperidin-4-il-oxi)-fenoxi]-propil}-piperidina

- 30 A una solución agitada de 2,5 g (6 mmoles) de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidin-1 carboxílico (Ejemplo 1) en 20 ml de acetato de etilo, se añadieron 25 ml de acetato de etilo que contenía 21% p/p de cloruro de hidrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron sucesivamente con acetato de etilo y éter dietílico para dar 2,16 g (92%) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*6): 2,80 br (2H, H_x-2, H_x-2'); 3,03 ddd (2H, H_x-14, H_x-14'); 3,99 t (2H, H₂-7); 4,51 tt (1H, H-12); 6,88 m (2H, H-9, H-9'); 6,95 m (2H, H-10, H-10'); 9,14 br (2H, NH₂⁺-15); 10,50 br (1H, NH⁺-1).

- 35 ¹³CNMR (125 MHz, DMSO-*d*6): 40,3 (C-14, C-14'); 52,0 (C-2, C-2'); 65,5 (C-7); 69,8 (C-12); 115,5 (C-9, C-9'); 117,4 (C-10, C-10').

MS: m/z: M⁺⁺ = 318

Ejemplo 3

Sal hidrocloreuro de 1-(4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidin-1-il)-etanona

- 40 A una solución de 0,39 g (1 mmoles) de sal dihidrocloruro de 1-{3-[4-(piperidin-4-il-oxi)-fenoxi]-propil}-piperidina (Ejemplo 2) enfriada con hielo en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,56 ml (4 mmoles) de trietilamina, la mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadieron 0,11 ml (1,5 mmoles) de cloruro de acetilo gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se lavó con 20 ml de solución acuosa de NaHCO₃ al 8% p/p, se extrajo la fase acuosa con 20 ml de diclorometano y las fases orgánicas reunidas se lavaron con 20 ml de agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se separaron mediante filtración y se concentraron. El producto bruto se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 10 ml de acetato de etilo que contiene 21% p/p de cloruro de hidrógeno, los cristales precipitados se separaron por filtración, y se lavaron sucesivamente con acetato de etilo y éter dietílico para dar 0,33 g (83 %) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

- 45 ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*6): 2,01 s (3H, H₃-17); 3,43 d (2H, H_{eq}-2, H_{eq}-2 '); 3,98 t (2H, H₂-7); 4,46 tt (1H, H-12); 6,87 m (2H, H-9, H-9 '); 10,47 br (1H, NH⁺-1).

- 50 ¹³CNMR (125 MHz, DMSO-*d*6): 21,2 (C-17); 52,1 (C-2, C-2'); 65,4 (C-7); 72,6 (C-12); 115,5 (C-9, C-9').

MS: m/z: $M^{++} = 360$

Ejemplo 4

Sal hidroclicloruro de ciclobutil-(4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidin-1-il)-metanona

5 A una solución enfriada con hielo de 0,39 g (1 mmoles) de sal dihidroclicloruro de 1-{3-[4-(piperidin-4-il-oxi)-fenoxi]-propil}-piperidina (Ejemplo 2) en 20 ml de diclorometano se añadieron 0,56 ml (4 mmoles) de trietilamina, la mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadieron gota a gota 0,17 ml (1,5 mmoles) de cloruro de ácido ciclobutil carboxílico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se lavó con 20 ml de solución acuosa de NaHCO_3 al 8% p/p, se extrajo la fase acuosa con 20 ml de diclorometano y las fases orgánicas reunidas se lavaron con 20 ml de agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo

10 se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 10 ml de acetato de etilo que contenía 21% p/p de cloruro de hidrógeno, los cristales precipitados se separaron por filtración, y se lavaron sucesivamente con acetato de etilo y éter dietílico para dar 0,28 g (64 %) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

$^1\text{HNMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,71 m (2H, H_x-4 , H_x-19); 3,34 m (1H, H-17); 3,43 d (2H, $\text{H}_{\text{eq}}-2$, $\text{H}_{\text{eq}}-2'$); 3,98 t (2H, H_2-7); 4,45 tt (1H, H-12); 6,86 m (2H, H-9, H-9'); 10,32 br (1H, NH^+-1).

15 $^{13}\text{CNMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 36,4 (C-17); 52,0 (C-2, C-2'); 65,4 (C-7); 72,6 (C-12); 115,4 (C-9, C-9'); 171,8 (C-16).

MS: m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 401$

Ejemplo 5

Sal hidroclicloruro de (1-metil-ciclopropil)-(4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidin-1-il)-metano

20 A una solución enfriada con hielo de 0,39 g (1 mmoles) de sal dihidroclicloruro de 1-{3-[4-(piperidin-4-il-oxi)-fenoxi]-propil}-piperidina (Ejemplo 2) en 10 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,46 ml (3,25 mmoles) de trietilamina, la mezcla se agitó durante 10 minutos, y luego se añadieron 0,48 g (1,25 mmoles) de HBTU y 0,13 g (1,25 mmoles) de ácido 1-metil-ciclopropano-carboxílico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se añadieron 15 ml de solución acuosa de NaHCO_3 al 8% p/p, se extrajo la mezcla con 3 x 8 ml de diclorometano y las fases orgánicas reunidas se lavaron con 10 ml de agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando 15 g de gel de sílice y una mezcla de acetato de etilo: etanol = 1:1 como eluyente. La forma básica purificada del compuesto del título se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 5 ml de acetato de etilo que contenía 21% p/p de cloruro de hidrógeno, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, y se lavaron sucesivamente con acetato de etilo y éter dietílico para dar 0,23 g (53 %) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

25

30 $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,53 m (2H, H_x-18 , H_x-18'); 0,78 m (2H, H_y-18 , H_y-18'); 1,22 s (3H, H_3-19); 1,40 m (1H, H_x-4); 2,86 br (4H, $\text{H}_{\text{eq}}-2$, $\text{H}_{\text{eq}}-2'$); 3,98 t (2H, H_2-7); 4,47 tt (1H, H-12); 6,86 m (2H, H-9, H-9'); 10,06 br (1H, NH^+-1)

MS: m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ = 401$

Ejemplo 6

35 Sal hidroclicloruro de etil-4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidina-1-carboxilato

A una solución enfriada con hielo de 0,39 g (1 mmoles) de sal dihidroclicloruro de 1-{3-[4-(piperidin-4-il-oxi)-fenoxi]-propil}-piperidina (Ejemplo 2) en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,56 ml (4 mmoles) de trietilamina, la mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadieron gota a gota 0,14 ml (1,5 mmoles) de cloroformiato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se lavó con 3 x 20 ml de agua, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se separó mediante filtración y se concentró. El producto bruto se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 4 ml de acetato de etilo que contenía 21% p/p de cloruro de hidrógeno, los cristales precipitados se separaron mediante filtración, y se lavaron sucesivamente con acetato de etilo y éter dietílico para dar 0,34 g (80%) del compuesto del título en forma de material cristalino.

40

45 $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,18 t (3H, H_3-18); 1,40 m (1H, $\text{H}_{\text{ax}}-4$); 2,88 qb (2H, $\text{H}_{\text{ax}}-2$, $\text{H}_{\text{ax}}-2'$); 3,99 t (2H, H_2-7); 4,04 q (2H, H_2-17); 4,43 tt (1H, H-12); 6,87 m (2H, H-9, H-9'); 10,04 br (1H, NH^+-1).

MS: m/z: $M^{++} = 390$

Ejemplo 7

N-Etil-4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidina-1-carboxamida

50 A una solución enfriada con hielo de 0,39 g (1 mmoles) de sal dihidroclicloruro de 1-{3-[4-(piperidin-4-il-oxi)-fenoxi]-propil}-piperidina (Ejemplo 2) en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,35 ml (2,5 mmoles) de trietilamina, se agitó

la mezcla durante 10 minutos y se añadieron 0,12 ml (1,5 mmoles) de isocianato de etilo gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se lavó con 3 x 20 ml de agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se separó mediante filtración y se concentró para dar 0,28 g (72%) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

5 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,00 t (3H, H₃-19); 1,37 m (2H, H₂-4); 2,31 br (4H, H₂-2, H₂-2'); 3,91 t (2H, H₂-7); 4,36 tt (1H, H-12); 6,47 t (1H, NH-17); 6,82 m (2H, H-9, H-9').

MS: m/z: M⁺⁺ = 389

Ejemplo 8

Sal hidrocloreto de N-etil-N-metil-4-{4-[3-(piperidina-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidina-1-carboxamida

10 A una solución enfriada con hielo de 0,39 g (1 mmoles) de sal dihidrocloreto de 1-{3-[4-(piperidin-4-il-oxi)-fenoxi]-propil}-piperidina (Ejemplo 2) en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,35 ml (2,5 mmoles) de trietilamina, la mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadieron gota a gota 0,18 g (1,5 mmoles) de metil etil isocianato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se lavó con 3 x 20 ml de agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se separó mediante filtración y se concentró. El producto crudo se disolvió en 15 ml
15 de acetato de etilo y se añadieron 8 ml de acetato de etilo que contenía 21% p/p de cloruro de hidrógeno, la mezcla se concentró y el residuo se trituró con dietil éter para dar 0,34 g (77%) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

¹HNMR (800 MHz, DMSO-*d*6): 1,05 t (3H, H₃-19); 1,37 m (2H, H₂-4); 2,72 s (3H, H₃-17); 2,87 qb (2H, H_{ax}-2, H_{ax}-2'); 3,10 q (2H, H₂-18); 3,98 t (2H, H₂-7); 4,39 tt (1H, H-12); 6,86 m (2H, H-9, H-9').

20 MS: m / z: M⁺⁺ = 403

Ejemplo 9

terc-Butil éster del ácido 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-] il}-propoxi)-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico

Una mezcla de 4,3 g (14,7 mmoles) de terc-butil éster del ácido 4-(4-hidroxifenoxi) piperidina-1-carboxílico, 3,1 g (19,1 mmoles) de (2R)-1-(3-cloropropil)-2-metilpirrolidina, 5,3 g (38,2 mmoles) de K₂CO₃ y 50 ml de N,N-dimetilformamida se agitó en nitrógeno durante 16 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el material sólido precipitado se separó mediante filtración y se lavó con acetonitrilo, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 100 g de gel de sílice y una mezcla de acetato de etilo:etanol = 4:1 como eluyente para dar 2,4 g (39%) del compuesto del título como un material cristalino.

30 ¹HRMN 1 (400 MHz, DMSO-*d*6): 0,99 d (3H, H₃-6); 1,40 s (9H, H₃-20, H₃-20', H₃-20''); 2,24 sextete (1H, H-5); 3,93 t (2H, H₂-9); 4,38 tt (1H, H-14); 6,83 m (2H, H-11, H-11').

MS: m/z: M⁺⁺ = 418

Ejemplo de Referencia 10

Sal dihidrocloreto de 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina

35 A una solución agitada de 2,3 g (5,5 mmoles) de terc-butil éster del ácido 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico (Ejemplo 9) en 20 ml de acetato de etilo, se añadieron 25 ml de acetato de etilo que contenía 21% p/p de cloruro de hidrógeno manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron sucesivamente con acetato de etilo y éter dietílico para dar 1,76 g (82%) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,36 br (3H, H₃-6); 1,92 m (2H, H₂-3); 4,01 t (2H, H₂-9); 4,51 tt (1H, H-14); 6,89 m (2H, H-11, H-11'); 9,12 br (2H, NH₂⁺-17); 10,52 br (1H, NH⁺-1).

MS: m/z: M⁺⁺ = 318

Ejemplo 11

45 Sal hidrocloreto de 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-il] –etanona

A una solución enfriada con hielo de 0,39 g (1 mmoles) de sal dihidrocloreto de 4-(4-{3-[(2R)-2-metil]-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina (Ejemplo 10) en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,56 ml (4 mmoles) de trietilamina, la mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadieron gota a gota 0,11 ml (1,5 mmoles) de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se lavó con 20 ml de solución acuosa de NaHCO₃ al 8% p/p, la fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de diclorometano y las fases orgánicas reunidas se

50

lavaron con 20 ml de agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se separaron mediante filtración y se concentraron. El producto crudo se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 5 ml de acetato de etilo que contenía 21% p/p de cloruro de hidrógeno, los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron sucesivamente con acetato de etilo y éter dietílico para dar 0,37 g (82 %) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

5 $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,39 d (3H, H_3-6); 2,01 s (3H, H_3-19); 4,01 t (2H, H_2-9); 4,46 tt (1H, $\text{H}-14$); 6,87 m (2H, $\text{H}-11$, $\text{H}-11'$); 10,37 br (1H, NH^+-1)

MS: m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+ = 361$.

Ejemplo 12

Sal hidroclicloruro de ciclobutil-[4-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il] –metanona

10 A una solución enfriada con hielo de 0,39 g (1 mmol) de sal dihidroclicloruro de 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina (Ejemplo 10) en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,56 ml (4 mmoles) de trietilamina, la mezcla se agitó durante 20 min y se añadieron gota a gota 0,17 ml (1,5 mmoles) de cloruro de ácido ciclobutilcarboxílico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se lavó con 20 ml de solución acuosa de NaHCO_3 al 8% p/p, la fase acuosa se extrajo con 3 x 10 ml de diclorometano y las fases
15 orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se separaron mediante filtración y se concentraron. El producto crudo se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 5 ml de acetato de etilo que contenía 21% p/p de cloruro de hidrógeno, los cristales precipitados se separaron por filtración, y se lavaron sucesivamente con acetato de etilo y éter dietílico para dar 0,17 g (39 %) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

20 $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,36 br (3H, H_3-6); 1,73 m (1H, H_x-21); 2,09 m (2H, H_x-20 , H_x-20'); 4,00 t (2H, H_2-9); 4,45 tt (1H, $\text{H}-14$); 6,87 m (2H, $\text{H}-11$, $\text{H}-11'$); 10,06 br (1H, NH^+-1).

MS: m/z : $\text{M}^{++} = 400$

Ejemplo 13

25 Sal hidroclicloruro de (1 –metil-ciclopropil)-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-] pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il] –metanona

A una solución enfriada con hielo de 0,39 g (1 mmoles) de sal dihidroclicloruro de 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina (Ejemplo 10) en 10 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 0,46 ml (3,25 mmoles) de trietilamina, la mezcla se agitó durante 10 minutos, y luego se añadieron 0,48 g (1,25 mmoles) de HBTU y 0,13 g (1,25 mmoles) de ácido 1-metil-ciclopropano-carboxílico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se añadieron 20 ml de solución acuosa de NaHCO_3 al 8% p/p, la mezcla se extrajo con 3 x 10 ml de diclorometano, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con 10 ml de agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se separaron mediante filtración y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 15 g de gel de sílice y una mezcla de acetato de etilo: etanol = 1: 1 como eluyente. La forma básica purificada del compuesto del título se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 5 ml de acetato de etilo que contenía 21% p/p de
30 cloruro de hidrógeno, los cristales precipitados se separaron por filtración, y se lavaron sucesivamente con acetato de etilo y éter dietílico para proporcionar 0,15 g (34%) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

35 $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,53 m (2H, H_x-20 , H_x-20'); 0,79 m (2H, H_y-20 , H_y-20'); 1,22 s (3H, H_3-21); 1,37 br (3H, H_3-6); 4,00 t (2H, H_2-9); 4,47 tt (1H, $\text{H}-14$); 6,88 m (2H, $\text{H}-11$, $\text{H}-11'$); 10,43 br (1H, NH^+-1).

MS: m/z : $\text{M}^{++} = 400$

40 Ejemplo 14

Sal hidroclicloruro de 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato de etilo

A una solución enfriada con hielo de 0,39 g (1 mmoles) de sal dihidroclicloruro de 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidina-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina (Ejemplo 10) en 20 ml de diclorometano se añadieron 0,56 ml (4 mmoles) de trietilamina, la mezcla se agitó durante 10 min y se añadieron 0,14 ml (1,5 mmoles) de cloroformiato de etilo gota a gota. La
45 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se lavó con 3 x 20 ml de agua, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se separó mediante filtración y se concentró. El producto bruto se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 4 ml de acetato de etilo que contenía 21% p/p de cloruro de hidrógeno, los cristales precipitados se separaron por filtración, y se lavaron sucesivamente con acetato de etilo y éter dietílico para dar 0,32 g (75%) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

50 $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,18 t (3H, H_3-20); 1,38 d (3H, H_3-6); 4,01 m (2H, H_2-9); 4,04 q (2H, H_2-19); 4,43 tt (1H, $\text{H}-14$); 6,88 m (2H, $\text{H}-11$, $\text{H}-11'$); 9,98 br/10,43 br (1H, NH^+-1).

MS: m/z : $\text{M}^{++} = 390$.

Ejemplo 15

N-etil-4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxamida

A una solución enfriada con hielo de 0,39 g (1 mmoles) de sal dihidrocloruro de 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina (Ejemplo 10) en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,35 ml (2,5 mmoles) de trietilamina, se agitó la mezcla durante 10 minutos y se añadieron gota a gota 0,12 ml (1,5 mmoles) de isocianato de etilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se lavó con 3 x 20 ml de agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se separó mediante filtración y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico para dar 0,27 g (69%) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6): 0,99 d (3H, H₃-6); 1,00 t (3H, H₃-21); 2,23 sextete (1H, H-5); 3,03 m (2H, H₂-20); 3,93 t (2H, H₂-9); 4,36 tt (1H, H-14); 6,46 t (1H, NH-19); 6,83 m (2H, H-11, H-11').

MS: m/z: M⁺ = 389.

Ejemplo 16

Sal hidrocloreto de N-etil-N-metil-4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxamida

A una solución enfriada con hielo de 0,39 g (1 mmol) de sal dihidrocloruro de 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina (Ejemplo 10) en 20 ml de diclorometano, se añadieron 0,35 ml (2,5 mmoles) de trietilamina, la mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadieron gota a gota 0,18 ml (1,5 mmoles) de metil etil isocianato. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se lavó con 3 x 20 ml de agua, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se separó mediante filtración y se concentró. El producto crudo se disolvió en 10 ml de acetato de etilo y se añadieron 4 ml de acetato de etilo que contenía 21% p/p de cloruro de hidrógeno, la mezcla se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico para dar 0,28 g (64%) del compuesto del título en forma de un material cristalino.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,06 t (3H, H₃-21); 1,37 d (3H, H₃-6); 2,73 s (3H, H₃-22); 4,01 t (2H, H₂-9); 3,11 q (2H, H₂-20); 4,39 tt (1H, H-14); 6,88 m (2H, H-11, H-11'); 9,60 br (1H, NH⁺-1).

MS: m/z: M⁺ = 403.

Ejemplo 17

Evaluación de antagonistas de H₃ de histamina

La afinidad in vitro de los compuestos de la presente invención por los receptores H₃ de histamina de rata se puede determinar de acuerdo con el procedimiento que sigue.

Preparación de la membrana

La membrana del receptor H₃ de histamina de rata se preparó como se describió previamente por Witte y col. (British Journal of Pharmacol. 1-14, 2006). Se decapitaron ratas macho Sprague-Dawley, se extrajeron sus cerebros y se aisló la corteza. Los tejidos obtenidos se homogeneizaron en tampón Tris-EDTA (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, EDTA 5 mM, aprotinina 2 µg/ml, benzamidina 1 mM, leupeptina 2 µg/ml, pepstatina 1 µg/ml) mediante un homogeneizador mezclador (Ultra-Turrax). El homogeneizado se centrifugó a 40000 g durante 20 minutos a 4 °C. Los sedimentos de membrana se purificaron adicionalmente repitiendo las etapas de homogeneización y centrifugación anteriores. Las preparaciones de membrana finales se obtuvieron por rehomogeneización de los sedimentos en una relación 1:10 en tampón Tris-EDTA (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, EDTA 5 mM). La preparación de membrana así obtenida se dividió en partes alícuotas, se congeló instantáneamente y se almacenó a -80 °C hasta su uso. El contenido de proteína se determinó por el método de Lowry usando albúmina de suero bovino (BSA) como patrón.

Ensayo de unión in vitro

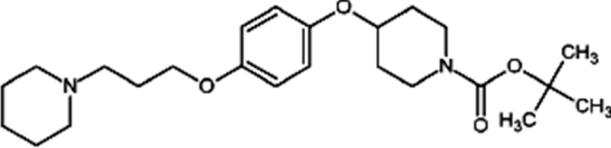
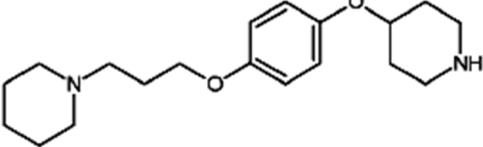
Los ensayos de unión al receptor se realizaron en al menos 5 concentraciones, con dos muestras paralelas en cada concentración, en al menos dos experimentos independientes utilizando el tampón de unión (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM), membrana de H₃ de rata (140 µg proteína/tubo) y dihidrocloruro de N-α-[metil-³H] metilhistamina (1 nM) como radioligando. La unión no específica se determinó en presencia de tioperamida 10 µM. Las muestras se incubaron en un volumen final de 0,50 ml durante 30 minutos a 25 °C. Las reacciones de unión se terminaron por filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio UniFilter® GF/B™ previamente empapados durante al menos 2 h en polietilenoimina al 0,5% (PEI). Las placas filtrantes se lavaron nueve veces con 0,5 ml de tampón de lavado enfriado con hielo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, saponina 10 µg/ml). Las placas filtrantes se secaron a 50 °C durante 45 minutos y se añadieron 40 µl de cóctel de centelleo Microscint20 (Packard) a cada pocillo. La radioactividad de los filtros se determinó mediante el contador de centelleo TopCount (Packard).

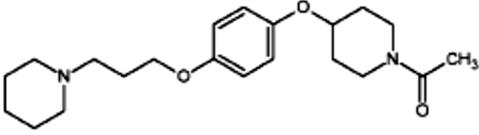
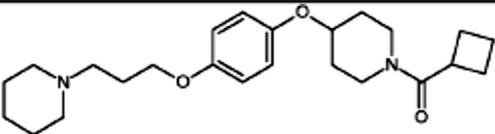
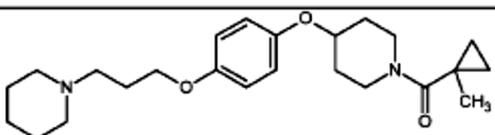
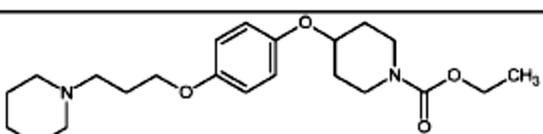
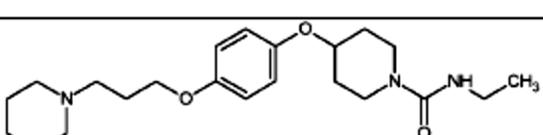
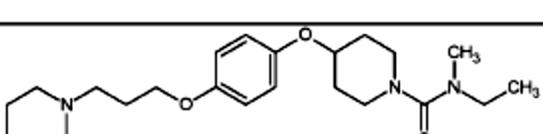
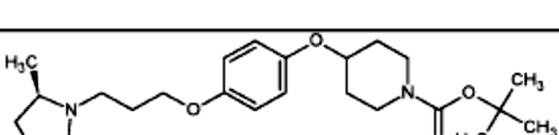
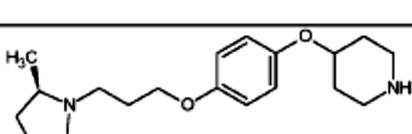
Análisis de datos

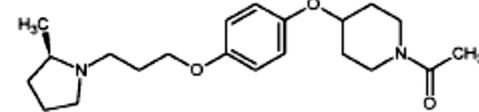
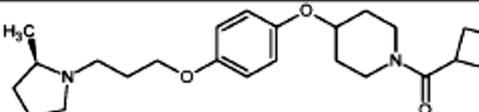
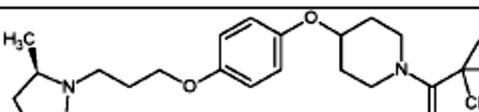
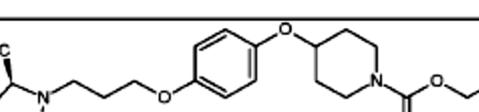
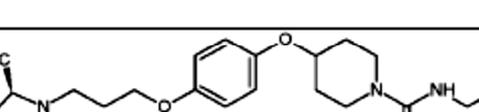
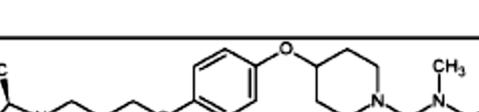
El desplazamiento del ligando por los compuestos de la presente invención se determinó en *d* menos dos experimentos paralelos. La unión específica del radioligando se definió como la diferencia entre la unión total y la unión no específica determinada en presencia de un exceso de ligando no marcado o compuestos de prueba utilizados para desplazar específicamente al radioligando. Los resultados se expresaron como un porcentaje de inhibición de la unión específica obtenida en presencia de compuestos de ensayo. Se calcularon los valores de IC₅₀ a partir de curvas de desplazamiento de concentración mediante ajuste sigmoïdal usando GraphPad Prism Software 4.0. Las constantes de inhibición (valores de K_i) se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng YC y Prusoff WH (1973) Biochem Pharmacol 22: 3099-3108).

10 Valores de K_i.

La afinidad en los receptores H₃ de rata de compuestos de la presente invención se ilustra mediante la siguiente tabla.

Ejemplo	Estructura	rH ₃ K _i
1		+
2		+

3		++
4		+
5		++
6		+
7		+
8		+
9		+
10		++

11		+
12		++
13		++
14		++
15		++
16		++

donde el significado de

++ $K_i < 10$ nM

+ $K_i < 10$ -50 nM

5 Ejemplo 18 a-f.

Preparación de composiciones farmacéuticas

a) Comprimidos

10 Se mezclaron 0,01-50% p/p de ingrediente activo de fórmula (I), 15-50% p/p de lactosa, 15-50% p/p de almidón de patata, 5-15% p/p de polivinilpirrolidona, 1-5% p/p de talco, 0,01-3% p/p de estearato de magnesio, 1-3% p/p de dióxido de silicio coloidal y 2-7 % p/p de ultraamilopectina, luego se granularon mediante granulación por vía húmeda y se prensaron formando comprimidos.

b) Grageas, comprimidos recubiertos con película

15 Los comprimidos elaborados de acuerdo con el método descrito anteriormente se recubrieron con una capa consistente en una película entero-o gastro-solvente o de azúcar y talco. Las grageas se pulieron mediante una mezcla de cera de abejas y cera de carnuba.

c) Cápsulas

Se mezclaron intensamente 0,01-50% p/p de ingrediente activo de fórmula (I), 1-5% p/p de lauril sulfato sódico, 15-50% p/p de almidón, 15-50% p/p de lactosa, 1-3% p/p de dióxido de silicio coloidal y 0,01-3% p/p de estearato de magnesio, la mezcla se pasó por un tamiz y se introdujo en cápsulas de gelatina dura.

d) Suspensiones

5 Ingredientes: 0,01-15% p/p de ingrediente activo de fórmula (I), 0,1-2% p/p de hidróxido sódico, 0,1-3% p/p de ácido cítrico, 0,05-0,2% p/p de nipagina (metil 4-hidroxibenzoato de sodio), 0,005-0,02 % p/p de nipasol, 0,01-0,5 % p/p de carbopol (poli(ácido acrílico)), 0,1-5 % p/p de etanol al 96%, 0,1-1% p/p de agente aromatizante, 20-70 % p/p de sorbitol (solución acuosa al 70%) y 30-50% p/p de agua destilada.

10 A la solución de nipagina y ácido cítrico en 20 ml de agua destilada, se añadió carbopol en pequeñas porciones bajo una agitación vigorosa, y la solución se dejó en reposo durante 10-12 h. Después se añadieron con agitación el hidróxido de sodio en 1 ml de agua destilada, la solución acuosa de sorbitol y, finalmente, el sabor etanólico de frambuesa. A este portador se añadió el ingrediente activo en pequeñas porciones y se suspendió con un homogeneizador de inmersión. Finalmente, se añadió la suspensión hasta el volumen final deseado con agua destilada y el jarabe en suspensión se pasó a través de un equipo de molienda coloidal.

e) Supositorios

15 Para cada supositorio se mezclaron vigorosamente 0,01-15% p/p del ingrediente activo de fórmula (I) y 1-20% p/p de lactosa, luego se fundió 50-95% p/p de grasa para supositorios (por ejemplo Witepsol 4), se enfrió a 35 °C y la mezcla de ingrediente activo y lactosa se mezcló en él con un homogeneizador. La mezcla obtenida se moldeó en formas enfriadas.

f) Composiciones de ampollas en polvo liofilizadas

20 Se preparó una solución al 5% de manitol o lactosa con agua bidestilada de uso para inyectables, y la solución se separó mediante filtración para tener una solución estéril. También se preparó una solución al 0,01-5% del ingrediente activo de fórmula (I) con agua bidestilada para inyección, y esta solución se separó mediante filtración para tener una solución estéril. Estas dos soluciones se mezclaron bajo condiciones asépticas, se introdujeron en ampollas en porciones de 1 ml, el contenido de las ampollas se liofilizó y las ampollas se sellaron en nitrógeno. El contenido de las ampollas se disolvió en agua estéril o en solución acuosa de cloruro de sodio estéril al 0,9% (fisiológica) antes de la administración.

Ejemplo 19

Evaluación de antagonistas H₃ de histamina e inhibidores de la acetilcolinesterasa administrados simultáneamente

30 Las dos regiones del cerebro, la corteza prefrontal y el hipocampo, desempeñan un papel importante en los procesos cognitivos. Tanto la histamina (HA) como la acetilcolina (ACh) son transmisores que desempeñan papeles importantes en la cognición. La hipofunción de los sistemas colinérgicos e histaminérgicos centrales se considera una de las causas patológicas de los déficits cognitivos que caracterizan las demencias. Se investigaron las alteraciones en los niveles extracelulares de HA y ACh después del tratamiento único y simultáneo con antagonistas H₃ de histamina e inhibidores de acetilcolinesterasa (AChEI) en la corteza prefrontal y el hipocampo de ratas Wistar macho conscientes y en libertad de movimientos (4-6 animales/grupo) mediante la técnica de microdiálisis cerebral.

35 Se implantaron sondas de microdiálisis en la corteza prefrontal medial (MPFC) y el hipocampo (HC), y se perfundieron con líquido cefalorraquídeo libre de AChEI (aCSF). Compuestos examinados en el presente estudio se administraron en hidroxipropil-metilcelulosa al 1% (HPMC) y 5% de polioxietileno(8)-sorbitano monooleato (Tween 80) en el estómago a través de un catéter implantado quirúrgicamente.

40 Se recogieron muestras de treinta minutos y los cambios temporales en la ACh extracelular y HA de histamina fueron seguidos por el método analítico de cromatografía líquida de alta sensibilidad y selectividad acoplada con espectrometría de masas/espectrometría de masas (LC-MS/MS).

Los niveles de neurotransmisores se expresaron en porcentajes de cambios relativos a los niveles basales obtenidos antes del tratamiento con el fármaco, y los efectos se dieron como área sobre las curvas de la línea base (AOBC).

La evaluación estadística de los resultados se realizó mediante ANOVA/ prueba post hoc de Duncan.

Resultados

45 El tratamiento con antagonista de H₃ tuvo como resultado un claro aumento de los niveles de HA extracelular tanto en MPFC como en HC, mientras que solo produjeron una modesta mejora en la liberación de ACh. Por otra parte, se demostró un aumento inequívoco de los niveles extracelulares de ACh en ambas regiones después de los inhibidores de AChE. Este resultado muestra está de acuerdo con los datos publicados con AChEI (Cerbai y col., Eur. J. Pharmacol. (2007) 572: 142-150; Scali y col., J Neural Transm. (2002) 109 (7-8): 1067-80; Kosasa y otros, Jpn. J. Pharmacol. (1999) 81: 216-222).

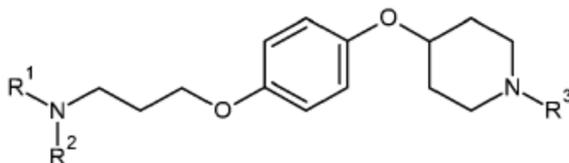
50 El tratamiento individual del Compuesto 11 en dosis de 0,5 y 1 mg/kg produjo un aumento rápido y expresado en el nivel de HA extracelular en ambas regiones (Figura 1). No se observaron cambios significativos en los niveles de ACh después de cada dosis (Figura 2).

Sorprendentemente, sin embargo, la elevación de ACh inducida por AChEI estaba potenciada significativamente por los antagonistas de H₃ mientras se mantenían sus efectos positivos sobre los niveles de HA. Este fenómeno se encontró tanto en la corteza prefrontal como en el hipocampo.

- 5 Por ejemplo, se notó una respuesta inequívoca y supraaditiva en ambas regiones después de la administración simultánea de donepezil, el prototipo AChEI y el Compuesto 11. La administración simultánea de 0,5 mg/kg de donepezil y 0,5 mg/kg de Compuesto 11 o 1 mg/kg de Compuesto 11 dio como resultado un aumento supraaditivo de la ACh extracelular tanto en MPFC como en HC. Este efecto potenciador se expresó más a dosis de 0,5 mg/kg de Compuesto 11 (Figura 2) mientras que la liberación de HA provocada por el Compuesto 11 no se modificó por el donepezil (datos no mostrados).
- 10 Dado que no existe ninguna interacción farmacocinética entre los dos compuestos (es decir, los niveles plasmáticos y cerebrales de donepezil y de Compuesto 11 no cambiaron después de la administración única o simultánea, la potenciación observada de los niveles de ACh es inesperada y se atribuye a la coincidencia farmacodinámica beneficiosa de la inhibición de AChE y del antagonismo del receptor H₃.
- 15 Estos resultados indican que los compuestos con antagonismo de H₃ de histamina pueden poseer una acción cognitiva útil y efectiva y representan una opción de tratamiento en demencias de diferente origen bien sea solo (AH significativa y ligero aumento de ACh) o en combinación con AChEI como terapia "complementaria" (aumento de ACh supraaditivo y respuesta de HA significativa).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



(I)

en donde

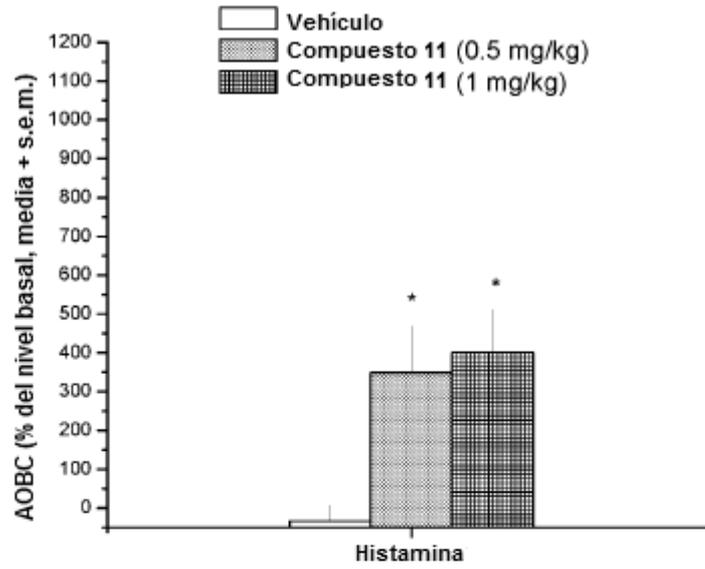
- 5 R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno básico adyacente forman un grupo heterocíclico saturado de 4 a 10 miembros, de uno o dos anillos, que opcionalmente contiene uno o dos átomos de oxígeno y/o azufre y estos grupos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o dos átomos de halógeno, un grupo oxo, un grupo alquilo C_1-C_6 y la combinación de los mismos;
- R^3 representa:
- 10 grupos $-C(=O)R^4$, $-C(=O)-OR^4$, $-C(=O)-NR^4R^5$, donde R^4 y R^5 independientemente entre sí representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_4 ,
- y/o sales y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o hidratos y/o solvatos y/o modificaciones polimorfos de los mismos.
- 15 2. El compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente forma un grupo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, un grupo oxo, un grupo alquilo C_1-C_6 y la combinación de los mismos.
3. El compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo de 2-metil-pirrolidina.
- 20 4. El compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo de 2-(R)-metil-pirrolidina.
5. El compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el significado de R^3 es $-C(=O)R^4$, en donde el significado de R^4 es un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, o un grupo cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_4 .
- 25 6. El compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado entre el grupo consistente en
- éster terc-butílico del ácido 4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi} -piperidina-1-carboxílico
- sal hidroclicloruro de 1-(4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidin-1-il)-etanona
- sal hidroclicloruro de ciclobutil-(4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidin-1-il)-metanona
- sal hidroclicloruro de (1 -metil-ciclopropil)-(4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidin-1-il)-metanona
- 30 sal hidroclicloruro de etil-4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidina-1-carboxilato
- N-etil-4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidina-1-carboxamida
- sal hidroclicloruro de N-etil-N-metil-4-{4-[3-(piperidin-1-il)-propoxi]-fenoxi}-piperidina-1-carboxamida
- éster terc-butílico del ácido 4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxílico
- sal hidroclicloruro de 1-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-etanona
- 35 sal hidroclicloruro de ciclobutil-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-metanona
- sal hidroclicloruro de (1-metilciclopropil)-[4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidin-1-il]-metanona
- sal hidroclicloruro de etil-4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxilato

N-etil-4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxamida

sal hidrocioruro de N-etil-N-metil-4-(4-{3-[(2R)-2-metil-pirrolidin-1-il]-propoxi}-fenoxi)-piperidina-1-carboxamida

- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y/o isómeros geométricos y/o estereómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, como ingrediente activo y uno o más materiales auxiliares farmacéuticamente aceptables.
8. Una combinación de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, y un inhibidor de la colinesterasa.
- 10 9. La combinación según la reivindicación 8, en la que el compuesto de fórmula general (I) es como se define en la reivindicación 2.
10. La combinación según la reivindicación 8, en la que el compuesto de fórmula general (I) es como se define en la reivindicación 3.
11. La combinación según la reivindicación 8, en la que el compuesto de fórmula general (I) es como se define en la reivindicación 4.
- 15 12. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en la que el compuesto de fórmula general (I) es como se define en la reivindicación 5.
13. La combinación según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en la que el inhibidor de la acetilcolinesterasa es donepezil, rivastigmina, galantamina o tacrina.
- 20 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1 y un inhibidor de la acetilcolinesterasa y uno o más materiales auxiliares farmacéuticamente aceptables.
15. La composición farmacéutica según la reivindicación 14, caracterizada porque contiene un compuesto de fórmula general (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5.
16. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, en la que el inhibidor de la acetilcolinesterasa es donepezil, rivastigmina, galantamina o tacrina.
- 25 17. El compuesto, la combinación o la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso en el tratamiento y/o prevención de disfunciones cognitivas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, o trastornos cognitivos debidos a afecciones médicas generales tales como el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) o la enfermedad de Huntington, trastornos psicóticos (como trastornos esquizoafectivos o esquizofrenia), trastornos del sueño (como narcolepsia, hipersomnia, tiempo excesivo de sueño diurno (EDS), trastornos de la alimentación, obesidad, trastornos metabólicos relacionados con la obesidad, como hiperlipidemia, diabetes, mareos, epilepsia, trastornos de ansiedad (tal como trastorno de ansiedad generalizado), trastorno de pánico, trastorno de estrés posttraumático o trastorno de ansiedad social, trastornos del estado de ánimo tales como estado de ánimo deprimido, trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido y ansiedad, trastornos del sistema nervioso central tales como agitación o depresión, otros trastornos del sistema nervioso central como esquizofrenia, alergia, congestión tal como congestión nasal, hipotensión, enfermedades cardiovasculares, dolor inflamatorio, otros trastornos inducidos por dolor tales como dolor neuropático, alcoholismo, síndrome de intestino irritable y osteoartritis.
- 30
- 35

Histamina, corteza prefrontal



Histamina, hipocampo

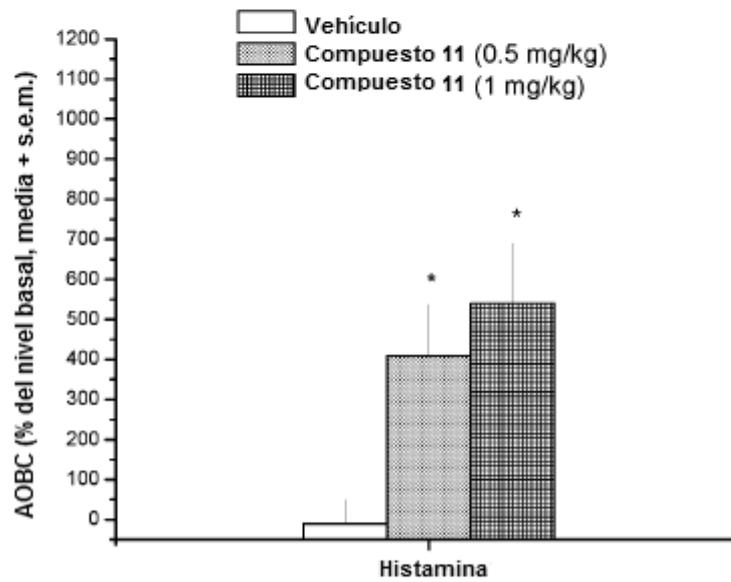
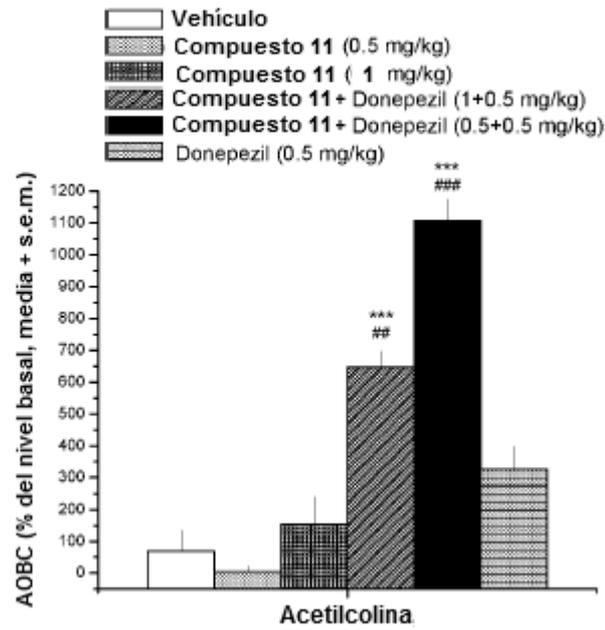


Figura 1

Acetilcolina, corteza prefrontal



Acetilcolina, hipocampo

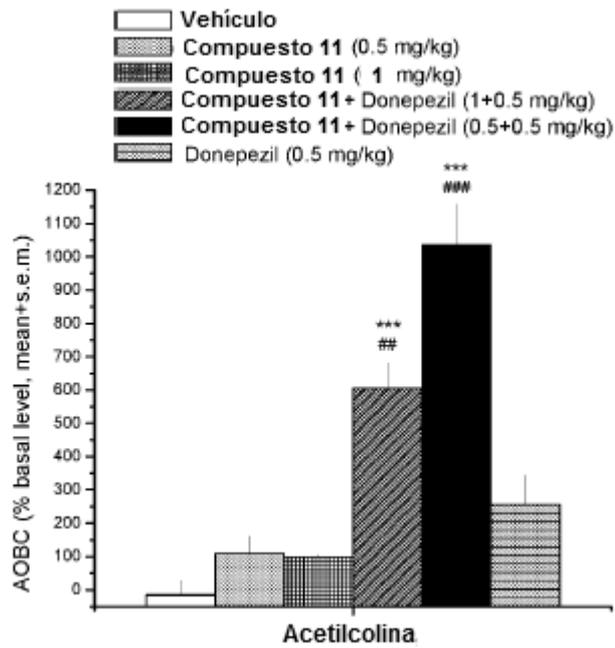


Figura 2