

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 063**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4545 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.03.2018** **PCT/EP2018/057215**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2018** **WO18172432**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2018** **E 18714194 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023** **EP 3600315**

54 Título: **Nuevos usos terapéuticos de ligandos H3**

30 Prioridad:

21.03.2017 EP 17305309

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2024

73 Titular/es:

BIOPROJET PHARMA (100.0%)
9 rue Rameau
75002 Paris, FR

72 Inventor/es:

LECOMTE, JEANNE-MARIE;
SCHWARTZ, JEAN-CHARLES;
LABEEUW, OLIVIER y
CAPET, MARC

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 971 063 T3

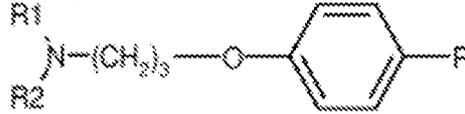
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Nuevos usos terapéuticos de ligandos H3

5 La presente invención se refiere a un nuevo uso terapéutico, que incluye la administración en dosis bajas de un ligando del receptor H3 de histamina altamente potente.

El documento WO 2006/117609 describe ligandos de histamina H3 distintos de imidazol de fórmula:



10 y su uso para tratar y/o prevenir trastornos del SNC tales como la enfermedad de Alzheimer; atención; trastornos de la vigilia y la memorización; déficits cognitivos en patologías psiquiátricas; trastornos en personas de edad avanzada; estados depresivos o asténicos; enfermedad de Parkinson; apnea obstructiva del sueño; demencia con cuerpos de Lewy; demencia vascular; vértigo; cinetosis; abuso de alcohol y otras sustancias; dolor
15 crónico; obesidad; diabetes y síndrome metabólico; trastornos del sueño; estrés; trastornos psicotrópicos; convulsión; depresión; narcolepsia; trastornos de la secreción hipotálamohipofisaria, de la circulación cerebral y/o del sistema inmunológico; y/o para facilitar trabajos nocturnos o adaptación al cambio horario en humanos sanos.

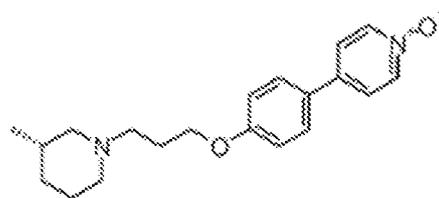
20 El documento WO 2006/117609 describe que dichos ligandos son generalmente adecuados para la administración a humanos de dosis unitarias generalmente comprendidas entre 0,1 mg y 1000 mg por día, preferiblemente de 1 a 500 mg administrados de una a cuatro veces al día, e incluso más preferiblemente. de 10 mg a 300 mg, dos veces al día.

25 Del mismo modo, el pitolisant, otro antagonista H3 no imidazol autorizado para el tratamiento de la narcolepsia, se comercializa en formas farmacéuticas unitarias (comprimidos recubiertos) de 4,5 mg y 18 mg. La dosis terapéutica óptima autorizada puede ser de hasta 36 mg al día.

30 En términos generales, se desea identificar candidatos a fármacos que sean lo más potentes posible. Una mayor potencia generalmente se asocia con una alta selectividad hacia la diana, menores riesgos de unirse a dianas no deseadas y, por lo tanto, una mayor seguridad clínica.

Por lo tanto, es deseable identificar candidatos a fármacos que sean lo más potentes posible y que tengan dosis efectivas lo más bajas posible.

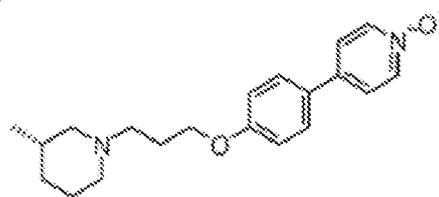
35 Entre los ligandos H3 divulgados en el documento WO 2006/117609 y a pesar de las dosis divulgadas de ligandos H3, los inventores han descubierto ahora que el 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina de fórmula:



(A)

40 aquí denominado "compuesto (A)", presenta inesperadamente un perfil sobresaliente que permite así dosis efectivas sustancialmente bajas.

Según un primer objetivo, la presente invención se refiere así a 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina de fórmula (A):



(A)

o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o los solvatos de dicho compuesto (A) o de sus sales, para uso en el tratamiento y/o prevención en un paciente humano de trastornos seleccionados entre la enfermedad de Alzheimer; atención; trastornos de la vigilia y la memorización; déficits cognitivos en patologías psiquiátricas; trastornos cognitivos, del estado de ánimo y de la vigilancia, en particular en personas de edad avanzada; estados depresivos o asténicos; enfermedad de Parkinson; Apnea obstructiva del sueño; demencia con cuerpos de Lewy; demencia vascular; vértigo; cinetosis; obesidad; diabetes y síndrome metabólico; trastornos del sueño; estrés; trastornos psicotrópicos; epilepsia; depresión; narcolepsia con o sin cataplexia; trastornos por abuso de sustancias, en particular alcohol, prevención de síndromes de abstinencia por abuso de sustancias; trastornos cognitivos en el autismo; dolor crónico y fatiga crónica; fatiga, estado de ánimo, vigilancia y trastornos cognitivos posteriores a un accidente cerebrovascular; trastornos de atención y vigilancia del TDAH (trastorno por déficit de atención con hiperactividad) en niños o adultos o tras accidentes cerebrovasculares; trastornos de la secreción hipotálamohipofisaria, de la circulación cerebral y/o del sistema inmunológico; somnolencia diurna excesiva, tal como somnolencia diurna excesiva y fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson, apnea obstructiva del sueño o demencia; y/o para facilitar el trabajo nocturno o la adaptación al cambio horario en seres humanos sanos, donde dicho uso comprende la administración de (A) en un ser humano a una dosis comprendida entre 10 y 90 µg al día (con respecto al compuesto (A) en la forma de la base).

También se describe en el presente documento un procedimiento de prevención y/o tratamiento de los trastornos anteriores que comprende la administración del compuesto (A) en una dosis comprendida entre 10 y 90 µg al día (con respecto al compuesto (A) en forma de la base), con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesite.

Según una realización, el uso es para tratar y/o prevenir trastornos del sueño tales como insomnio, trastornos del inicio y mantenimiento del sueño, fragmentación del sueño, parasomnias, trastornos del sueño REM, trastornos respiratorios del sueño, arritmia circadiana, narcolepsia con o sin cataplexia, somnolencia diurna excesiva (incluidos "ataques de sueño"), como fatiga o somnolencia diurna excesiva asociada con la enfermedad de Parkinson, apnea obstructiva del sueño o demencia. Otro uso es para el tratamiento y/o prevención de trastornos por abuso de sustancias, en particular el abuso de alcohol. Otro uso es para el tratamiento y/o prevención de trastornos del estado de ánimo, cognitivos y de vigilancia asociados con el accidente cerebrovascular. Otro uso es para tratar y/o prevenir trastornos cognitivos y de atención en el TDAH o tras accidentes cerebrovasculares.

Según una realización, el compuesto (A) está en forma de su base, como se representa en la fórmula (A). Alternativamente, el compuesto (A) puede estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como clorhidrato, oxalato, diclorhidrato, bromhidrato, dibromhidrato, naftaleno-1,5-disulfonato, sulfato, etano-1,2-disulfonato, ciclamato, toluenosulfonato, paratoluenosulfonato, tiocianato, nitrato, metanosulfonato, dodecilsulfato, naftaleno-2-sulfonato, benzenosulfonato, dicloroacetato, glicerofosfato, 2-hidroxietanosulfonato, aspartato, maleato, fosfato, etanosulfonato, alcanfor-10-sulfonato, glutamato, alginato, pamoato, 2-oxo-glutarato, 1-hidroxi-2-naftoato, malonato, gentisato, salicilato, tartrato, fumarato, galactarato, citrato, glucuronato, lactobionato, 4-aminosalicilato, glicolato, sesquiglicolato, glucoheptonato, piroglutamato, mandelato, malato, hipurato, formiato, gluconato, lactato., oleato, ascorbato, benzoato, succinato, 4-acetamidobenzoato, glutarato, cinamato, adipato, sebacato, alcanforato, acetato, caproato, nicotinato, isobutirato, proionato, carato, laurato, palmitato, estearato, undecen-10-oato, caprilato, orotato., carbonato, 5-sulfosalicilato, 1-hidroxi-2-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato; y/o solvatos tales como hidratos, etanolato, hemietanolato.

Por consiguiente, la expresión "compuesto (A)" como se usa en el presente documento también se refiere a sus sales farmacéuticamente aceptables y/o los solvatos de dicho compuesto de fórmula (A) o de sus sales, a menos que se especifique lo contrario. Se menciona particularmente la sal diclorhidrato.

La expresión "compuesto (A) en forma de base" corresponde al compuesto (A) como se representa anteriormente.

Según una realización, el Compuesto (A) puede estar en forma de las siguientes sales farmacéuticamente aceptables: tetrahidrato de clorhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina; oxalato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina; L-tartrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su trihidrato; pamoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina; fumarato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina; para-toluenosulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su sestetihidrato (2.5) 1,5-naftalendisulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su hemietanolato monohidrato; fosfato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina; bromhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina; 1,2-etanodisulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina; sulfato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina; dibromhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina; orotato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su dihidrato; 5-sulfosalicilato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;

1-hidroxi-2-naftoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su monohidrato;
 3-hidroxi-2-naftoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 (sesqui)glicolato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su monohidrato.

5 Según una realización, está en forma de tetrahidrato del diclorhidrato del compuesto (A).

El tetrahidrato del compuesto (A) es estable para una humedad relativa que oscila entre al menos el 30% y el 70%, lo que es una propiedad mejorada en comparación con la naturaleza higroscópica del diclorhidrato descrito anteriormente. El tetrahidrato del compuesto (A) también es estable a temperaturas que oscilan entre 20°C y 40°C.

10 El tetrahidrato del compuesto (A) exhibe una o más de las siguientes características: Según una realización, la forma tetrahidrato del compuesto (A) exhibe un pico de fusión alrededor de 191 °C cuando se mide mediante el procedimiento del tubo capilar .

15 Según otra realización, el análisis mediante calorimetría diferencial de barrido muestra dos eventos endotérmicos con inicio alrededor de 53°C y 83°C que corresponden a la pérdida de cuatro moléculas de agua; se observa un último evento que comienza alrededor de los 191°C.

20 Según otra realización, el contenido de agua del tetrahidrato del compuesto (A) está comprendido entre 14 y 16 %, generalmente aproximadamente 15,3 ± 0,7 % en peso.

Según una realización, la forma tetrahidrato del compuesto (A) presenta una o más de las líneas de difractograma de rayos X en polvo que se describen a continuación:

Ángulo (2-Theta °)	valor d (Angstrom)	Intensidad (Recuento)	Relative Intensidad (%)
5.1	17.5	476	20.9
9.7	9.1	998	43.8
10.2	8.7	438	19.2
11.1	8.0	312	13.7
12.5	7.1	2276	100
13.1	6.8	517	22.7
14.6	6.1	700	30.8
15.2	5.8	624	27.4
15.8	5.6	375	16.5
16.5	5.4	1051	46.2
17.4	5.1	275	12.1
18.2	4.9	553	24.3
19.0	4.7	698	30.7
19.5	4.6	969	42.6
20.5	4.3	555	24.4
21.0	4.2	374	16.4
22.0	4.1	1000	43.9
22.5	3.9	446	19.6
23.7	3.8	467	20.5
24.3	3.7	588	25.8
24.8	3.6	1386	60.9
25.2	3.5	408	17.9
26.2	3.4	1352	59.4
26.7	3.3	370	16.3

27.2	3.3	292	12.8
27.5	3.2	336	14.8
28.4	3.1	1058	46.5
29.5	3.0	527	23.2

Más particularmente, los siguientes picos:

2-theta (°)	d (Ångstroms)
9.7	9.1
12.5	7.1
14.6	6.1
15.2	5.8
16.5	5.4
19.0	4.7
19.5	4.6
22.0	4.1
24.3	3.7
24.8	3.6
26.2	3.4
28.4	3.1

5 Se ha demostrado que la forma tetrahidrato de la sal diclorhidrato del compuesto (A) es muy estable.

El tetrahidrato del diclorhidrato del compuesto (A) se puede preparar mediante procedimientos habituales tales como solubilización en un disolvente mediante concentración, adición de un antidisolvente y/o reducción de las temperaturas.

10 Según una realización, el tetrahidrato de la sal diclorhidrato del compuesto (A) se puede preparar mediante un proceso que comprende las etapas de:

- disolver el diclorhidrato de (A) en agua;
- concentrar hasta que el sólido se separe; y
- secar el sólido hasta un contenido final de agua de 15,3±0,7% en peso.

15 Alternativamente, el tetrahidrato del diclorhidrato de (A) se puede preparar de la siguiente manera:

- añadir ácido clorhídrico acuoso a la base (A);
- añadir acetona;
- sembrar hasta que el sólido se separe;
- 20 - filtrar; y
- secar el sólido hasta un contenido final de agua de 15,3±0,7% en peso.

25 Según una realización, la dosis diaria del compuesto (A) para administración a un ser humano está comprendida entre 20 y 50 µg al día, preferiblemente de 30 a 45 µg de la base al día (con respecto al compuesto (A) en la forma de la base).

Según otra realización, la invención puede comprender la administración de dichas dosis del compuesto (A), con una frecuencia comprendida entre una vez cada tres días, una vez cada dos días (qod), una vez al día (qd). Preferiblemente, la administración puede realizarse una vez al día.

30 Se debe entender que la dosis de la invención es la dosis acumulativa de cada dosis de administración administrada dentro de un día.

La identificación de aquellos sujetos que necesitan tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento está dentro de la capacidad y el conocimiento de un experto en la técnica. Un médico experto en la técnica puede identificar fácilmente, mediante el uso de pruebas clínicas, exámenes físicos, pruebas genéticas e antecedentes médicos/familiares, aquellos sujetos que necesitan dicho tratamiento.

Los niveles de dosificación reales del compuesto de fórmula (A) de la invención pueden variarse para obtener una cantidad de principio activo que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y procedimiento de administración particulares. Por lo tanto, el nivel de dosificación seleccionado depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, de la duración deseada del tratamiento y de otros factores, por ejemplo, el estado del paciente.

El diagnosticador que lo atiende, como experto en la técnica, puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente eficaz mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz, el diagnosticador tratante considera una serie de factores, incluidos, entre otros: la especie del sujeto; su tamaño, edad y estado de salud general; la enfermedad específica involucrada; el grado de afectación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del sujeto individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; la característica de biodisponibilidad del preparado administrado; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

La cantidad de compuesto (A) que se requiere para lograr el efecto biológico deseado variará dependiendo de varios factores, incluyendo la dosis del fármaco que se va a administrar, el tipo de enfermedad, el estado patológico del paciente y la vía de administración.

En términos generales, es probable que la dosis preferida de un fármaco a administrar dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, y formulación del excipiente del compuesto, y su vía de administración. La dosis diaria del compuesto (A) es generalmente inferior a 90 µg (con respecto a la base) al día por paciente.

Según una realización adicional, la invención también comprende la administración de uno o más principios activos adicionales, seleccionados entre fármacos anti-Parkinson, tales como levodopa, ropinorol, lisurida, bromocriptina, pramixepole o seleccionados entre fármacos antincolépticos o supuestos antincolépticos de otra clase, incluido el modafinilo. El compuesto (A) se puede formular en composiciones farmacéuticas mezclándolo con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones pueden administrarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, AR, Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2000.

El compuesto (A) se puede administrar mediante diversas vías de administración tales como oral; parenteral incluyendo subcutáneo, intramuscular, intravenoso; sublingual, tópico; local; intratraqueal; intranasal; transdérmica o rectal, combinándose el principio activo con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable en una composición farmacéutica.

Según otro objetivo, la presente invención también se refiere a la composición farmacéutica que comprende el compuesto (A) y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento y/o prevención de los trastornos anteriores, donde el compuesto (A) se administra a una la dosis comprendía entre 10 y 70 µg al día (con respecto al compuesto (A) en forma de base).

Para la aplicación tópica, las composiciones de la invención se pueden usar como cremas, geles, pomadas o lociones.

En particular, las formulaciones adecuadas para administración parenteral son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones, soluciones inyectables acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea estéril, isotónica y con un pH adecuadamente ajustado, con la sangre del destinatario previsto.

Según la invención, se utiliza ventajosamente la administración oral del compuesto o composición en una formulación apropiada. Las formulaciones que son adecuadas para administrarse por vía oral a un paciente incluyen unidades discretas tales como cápsulas, tales como de gelatina blanda o dura, comprimidos, que contienen cada una de ellos una cantidad predeterminada del compuesto de fórmula (A). También incluyen polvo; gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso, o emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite.

"Farmacéuticamente" o "farmacéuticamente aceptable" se refieren a entidades y composiciones moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa cuando se administran a un animal, o a un ser humano, según corresponda.

5 Como se usa en el presente documento, "excipiente, vehículo o portador farmacéuticamente aceptable" incluye en particular diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos. El uso de tales ingredientes para sustancias activas farmacéuticas es bien conocido en la técnica.

10 En el contexto de la invención, el término "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o condición al que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal trastorno o condición.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto/medicamento según la presente invención eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

15 Según la invención, el término "paciente" o "paciente que lo necesita" está destinado a un ser humano o un mamífero no humano afectado o que probablemente esté afectado por los trastornos anteriores. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

20 El compuesto (A) se puede administrar en formas de dosificación unitaria, en donde el término "dosis unitaria" significa una dosis única que es capaz de administrarse a un paciente y que puede manipularse y envasarse fácilmente, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende el propio compuesto activo o una composición farmacéuticamente aceptable.

25 Las formas de dosificación unitaria apropiadas comprenden las formas orales; las formas sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, y las formas rectales y los implantes.

30 La dosis diaria de entre 10 y 90 μg según la invención se puede conseguir administrando media forma farmacéutica unitaria, una forma farmacéutica unitaria única o dos o más formas farmacéuticas unitarias, según la forma farmacéutica unitaria comercializada, la dosis diaria dosis a administrar y la frecuencia de administración prescrita por el médico.

35 Algunas sales del compuesto (A) son nuevas. Según otro objetivo, la presente invención también se refiere al siguiente compuesto per se: tetrahidrato de diclorhidrato de 1-óxido de (3S)-4-[3-(3-metilpiperidin-1-il) propoxi]fenil}piridina.

Los siguientes ejemplos se dan a modo de realizaciones ilustrativas y no limitantes de la presente invención.

EJEMPLOS

40 Ejemplo 1: Resultados de PK en humanos

45 La $C_{\text{máx}}$ del compuesto (A) administrado por vía oral una vez al día en dosis de 60 o 90 μg se alcanzó aproximadamente 2,5 a 3,5 h después de la administración en el Día 1 y el Día 10 con un promedio de 121 y 171 pg/ml . después de una dosis única, y 172 y 344 pg/mL después de dosis repetidas para 60 y 90 μg , respectivamente.

La actividad del Compuesto (A) en vigilancia a una dosis tan baja como 30 μg diarios se puso de manifiesto por un retraso en conciliar el sueño al acostarse por la noche, mientras que el tratamiento repetido a 90 μg una vez al día durante 10 días condujo a cierto insomnio.

50 La $t_{1/2}$ media fue de aproximadamente 33 h determinada el día 10 después de múltiples administraciones. La depuración corporal total (Cl_{ss}/F) disminuyó en un 65 % y un 74 % después de la dosificación repetida con 60 y 90 μg del Compuesto (A), respectivamente. Los niveles séricos del Compuesto (A) después de la administración de la dosis de 60 μg fueron mayores después de la dosificación repetida (Día 10) que después de una dosis única (Día 1), como se refleja en una $C_{\text{máx}}$ 42 % mayor y una $AUC_{0-24\text{ h}}$ 73 % mayor. El % de acumulación después de la administración repetida fue más marcado para la dosis de 90 μg con una $C_{\text{máx}}$ 101 % más alta y una $AUC_{0-24\text{ h}}$ 113 % más alta.

60 Basado en las proporciones normalizadas de dosis media de $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-24\text{ h}}$, la exposición al suero del Compuesto (A) en voluntarios humanos tuvo una tendencia a aumentar más que la dosis proporcionalmente entre 60 y 90 μg una vez al día entre el Día 1 y el Día 10.

El estado de equilibrio parece alcanzarse después de 7 a 8 días de tratamiento con la dosis de 60 μg .

Ejemplo 2: Determinación de la dosis activa del Compuesto (A)

La actividad terapéutica de los fármacos antagonistas/agonistas inversos del receptor H3 de histamina se puede predecir mediante la evaluación del grado de ocupación de su diana en el cerebro, es decir, el receptor H3.

Esta ocupación por fármacos se puede medir de forma fiable en humanos desplazando la unión de una sonda radiactiva selectiva, marcada con un radioisótopo de vida media corta como el 11-C. De esta manera, las imágenes PET permiten la medición no invasiva de la ocupación del receptor. El proceso de obtención de imágenes requiere la inyección de un radiotrazador emisor de positrones que se une al receptor, seguido de la medición de esta unión mediante el escáner PET. Se han desarrollado radioligandos selectivos para el receptor H3 entre los que [¹¹C]GSK189254 es un antagonista del receptor H3 de histamina con alta afinidad. Tiene buena penetración cerebral y una vida media terminal de 1,6 + 0,4 horas. Este rastreador se ha utilizado recientemente para caracterizar la ocupación dosis-respuesta de nuevos antagonistas H3 de histamina, lo que proporciona una validación de la capacidad de [¹¹C]-GSK189254 para medir los receptores H3 en humanos mediante PET (Ashworth, S., et al., Evaluación de 11C-GSK189254 como un nuevo radioligando para el receptor H3 en humanos usando PET. J Nucl Med, 2010. 51(7): p.1021-9).

Este procedimiento permite predecir la dosis terapéutica de un nuevo agonista/antagonista inverso del receptor H3 en dos pasos: 1/se determina el grado de ocupación del receptor asociado con la dosis que garantiza la eficacia terapéutica de un fármaco A conocido, 2/la dosis del nuevo fármaco B asegurando la misma ocupación de receptores que A en dosis terapéuticas. Esta estrategia se aplicó comparando la ocupación de H3R en voluntarios sanos que recibieron pitolisant, un agonista inverso de H3R aprobado y comercializado, en su dosis terapéutica máxima oral de 40 mg con la ocupación del Compuesto (A) administrado en varias dosis.

Se encontró una ocupación de H3R después de 40 mg de pitolisant en 6 voluntarios sanos de 82,33 ± 8,71 % .

Como se muestra a continuación, se encontró una ocupación de H3R muy cercana a una dosis de 60 µg de Compuesto (A) y, a una dosis de 30 µg de Compuesto (A) todavía estaba presente un grado muy alto de ocupación, particularmente después de repetidos tratamientos. una vez al día durante 10 días cuando se alcanza el estado estacionario.

Dosis del compuesto (A)	Porcentaje de ocupación de H3R ± SD	
	a t máx (3 h)	A (24 h)
30 µg una vez	- 70,75 ± 2,94	- 46,50 ± 12,71
60 µg una vez	- 82,00 ± 2,60	
60 µg repetido	- 87,25 ± 3,6	-75,50 ± 2,6

Dado que los ensayos de dosis-respuesta de pitolisant indican actividad terapéutica en diversas patologías (narcolepsia, somnolencia diurna excesiva asociada con la enfermedad de Parkinson o apnea obstructiva del sueño) en dosis orales de 20 a 40 mg, los resultados anteriores llevan a la conclusión de que el efecto terapéutico la dosis del Compuesto (A) es de alrededor de 30 a 60 µg. Por lo tanto, este último compuesto parece 1.000 veces más potente que el fármaco pitolisant comercializado.

Los puntos de fusión se determinan en un aparato de punto de fusión capilar Büchi.

Los espectros de RMN de protones se registran en un instrumento de RMN Varian de 400 MHz. Los desplazamientos químicos δ se expresan en ppm. Se utilizan las siguientes abreviaturas para indicar patrones de señal: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadrillizo, m = multiplete, ms = masivo. Los espectros registrados son consistentes con las estructuras propuestas.

Los espectros infrarrojos (rango 4000-450 cm⁻¹) se registran en un Nicolet 380 FT-IR de THERMO Electron Corporation equipado con un sistema de reflexión total atenuada. Las longitudes de onda están en cm⁻¹.

Ejemplo 3: tetrahidrato de diclorhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina.

Se cargan diclorhidrato de 1- óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina (210 g) y agua (200 g) en un recipiente de evaporación. La temperatura del baño en el sistema de evaporación se fija en aproximadamente 40°C y la mezcla se agita hasta que se disuelve todo el precipitado. El agua se evapora hasta que el producto se separa en forma sólida.

El recipiente de evaporación que contiene el producto se transfiere a un secador de bandeja al vacío y el producto se seca a 30°C. El producto se transfiere del recipiente de evaporación al recipiente de secado real y el secado continúa a 30°C hasta que el contenido de agua del producto sea 15,3 ± 0,5 % en peso.

Ejemplo 4: tetrahidrato de diclorhidrato de 1-óxido (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se cargan acetona (10 kg) y 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina (2,5 kg). La temperatura se fija entre 30 y 40°C. La mezcla se agita hasta que se disuelve el 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-

il)propoxi]fenil}piridina, se filtra a través de un filtro a presión y se concentra. Se añade una solución de ácido clorhídrico (32%, 1,84 kg, 2,1 equivalentes) en agua (2 kg). La temperatura se ajusta a 22-30°C y se añade acetona (6 a 7 litros). Después de la siembra se añade acetona hasta una cantidad total de 20 kg a 22-30°C. La suspensión se agita a 18-24°C durante 1-2 horas y se filtra. La torta se enjuaga con una mezcla de acetona (3,5 kg) y agua (240 g). El producto se seca en un secador de bandeja al vacío con flujo de nitrógeno (Tmax = 30°C) hasta que el contenido de agua sea del 15,0 al 16,5% en peso.

Ejemplo 5: Base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata diclorhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina con acetato de etilo, agua, hidróxido sódico concentrado y carbonato potásico para liberar la base. Las fases se filtran a través de una almohadilla de celite y se decantan. La fase orgánica se lava con cloruro de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para producir base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina. La base en bruto se somete a reflujo en éter diisopropílico y se deja cristalizar a temperatura ambiente. El sólido obtenido se filtra y se seca a 40°C al vacío durante 2 días para dar 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina puro como un sólido blanco que funde a 91°C.

RMN 1H (DMSO-d6): 8,17 (d,2H), 7,69 (d,2H), 7,68 (d,2H), 7,00 (d,2H), 4,02 (t,2H), 2,72 (m, 2H), 2,35 (t, 2H), 1,90-1,70 (ms,3H), 1,65-1,35 (ms,5H), 0,85-0,75 (ms,4H).

IR (bandas principales): 2929, 2766, 1606, 1473, 1465, 1241, 1177, 1061, 1029, 822, 569, 515.

Ejemplo 6: Oxalato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se disuelve base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en acetona y se trata con una solución de un equivalente de ácido oxálico en acetona. La suspensión blanca obtenida se agita durante 15 horas a temperatura ambiente, se filtra, se enjuaga con acetona y se seca a 40°C al vacío durante 2 días para producir oxalato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanquecino que funde a 102°C.

RMN 1H (D₂O): 8,12 (d,2H), 7,65 (d,2H), 7,58 (d,2H), 6,95 (d,2H), 4,06 (m,2H), 3,41

(m,1H), 3,34 (m,1H), 3,16 (m, 2H), 2,70 (t,1H), 2,43 (t,1H), 2,150 (m, 2H), 1,85-1,50 (ms, 4H), 0,98 (m,1H), 0,79 (s,3H).

IR (bandas principales): 2963, 2501, 1704, 1602, 1470, 1449, 1409, 1391, 1287, 1256, 1225, 1169, 1052, 826, 815, 766, 695, 574, 449.

Ejemplo 7: trihidrato de L-tartrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se disuelve base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en etanol y se trata con una solución de un equivalente de ácido L-tartárico. en etanol. La suspensión blanca obtenida se sonica y a continuación se agita durante 15 horas a temperatura ambiente, se filtra, se enjuaga con etanol y se seca a 45°C al vacío durante 15 horas para producir trihidrato de L-tartrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanco que funde a 86°C.

RMN 1H (D₂O): 8,19 (d,2H), 7,73 (d,2H), 7,66 (d,2H), 7,02 (d,2H), 4,40 (s,2H), 4,12 (m, 2H), 3,46 (m,1H), 3,39 (m,1H), 3,21 (m, 2H), 2,75 (t,1H), 2,45 (t,1H), 2,15 (m, 2H), 1,89-1,61 (ms),4H), 1,05 (m,1H), 0,84 (s,3H).

IR (bandas principales): 2982, 2882, 2500, 1650, 1600, 1470, 1260, 1213, 1114, 1070, 1046, 883, 674, 576, 477.

Ejemplo 8: Pamoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se somete a reflujo una base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y un equivalente de ácido pamoico en etanol. La suspensión amarilla obtenida se agita durante 15 horas a temperatura ambiente y se filtra. El sólido (que contiene un exceso de ácido) se pone a reflujo en etanol, se filtra en caliente y el filtrado se concentra a presión reducida y a continuación se disuelve en una cantidad mínima de etanol caliente. Se añade metil terc-butiléter para inducir la precipitación de la sal. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, filtrar, enjuagar con metil terc-butiléter y filtrar, el sólido se seca a 45°C al vacío durante 15 horas para producir pamoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido amarillo que funde a 179°C.

RMN 1H (DMSO-d6): 8,24 (s,2H), 8,17 (d,2H), 8,14 (d,2H), 7,71-7,65 (ms,6H), 7,18 (m,2H), 7,06- 7,01 (ms,4H), 4,69 (s,2H), 4,09 (t,2H), 2,77 (t,1H), 2,14 (m, 2H), 1,85-1,61 (ms,4H), 1,07 (m,1H), 0,88 (s,3H). Las señales faltantes quedan ocultas por los picos de disolvente deuterado.

IR (bandas principales): 2984, 2500, 1644, 1567, 1510, 1445, 1392, 1354, 1214, 1196, 810, 751, 596, 482, 401.

Ejemplo 9: Fumarato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se disuelve base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en acetona caliente y se trata con una solución de un equivalente de ácido fumárico en acetona caliente. La goma blanca obtenida se calienta a reflujo y después se agita durante 15 horas a temperatura ambiente para dar un sólido blanco. Después de la filtración, se enjuaga con acetona y se seca a 45°C al vacío durante 15 horas. Se obtiene fumarato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanco que se funde a 135°C.

RMN 1H (DMSO-d₆): 8,18 (d,2H), 8,14 (d,2H), 7,70 (d,2H), 7,68 (d,2H), 7,01 (d,2H), 6,53 (s, 2H), 4,04 (t,2H), 2,90 (m,2H), 2,56 (m, 2H), 2,06-1,85 (ms,3H), 1,75 (m,1H), 1,70-1,50 (ms,3H), 1,49 (m,1H), 0,88 (m, 1H), 0,82 (s,3H).

IR (bandas principales): 3161, 2500, 1713, 1656, 1574, 1470, 1403, 1339, 1257, 1235, 1144, 1110 1038, 983, 918, 840, 790, 756, 627, 573, 454.

Ejemplo 10: Sestertihidrato de para-toluenosulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina (2.5)

Se trata una suspensión de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en agua con una solución de un equivalente de ácido para-toluenosulfónico en agua. La fase homogénea resultante se liofiliza y se deja evolucionar a temperatura ambiente al aire libre durante dos días para producir sestertihidrato de para-toluenosulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanquecino que se funde a 201°C.

RMN 1H (D₂O): 8,10 (d,2H), 7,62 (d,2H), 7,55 (d,2H), 7,49 (d,2H), 7,17 (d,2H), 6,92 (d, 2H), 4,40 (s,2H), 4,03 (t,2H), 3,37 (m,1H), 3,30 (m,1H), 3,14 (m,2H), 2,71 (m,1H), 2,44 (m,1H)), 2,20 (s,3H), 2,06 (m, 2H), 1,85-1,50 (ms,4H), 1,00 (m,1H), 0,79 (s,3H).

IR (bandas principales): 2541, 2353, 1651, 1601, 1469, 1402, 1284, 1224, 1205, 1163, 1119, 1030, 1007, 943, 850, 820, 680, 628, 559, 521, 487 .

Ejemplo 11: hemietanolato monohidrato de 1,5-naftalendisulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata una solución de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en etanol con una solución de un equivalente de 1,5 ácido naftaleno disulfónico en etanol. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, se filtra, se enjuaga con etanol y se seca a 40°C al vacío durante 2 días para producir hemietanolato monohidrato de 1,5-naftalendisulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanco que funde a 276°C.

RMN 1H (D₂O): 8,65 (d,2H), 8,11 (d,2H), 8,00 (d,2H), 7,60 (d,2H), 7,53 (m,2H), 7,49 (m, 2H), 6,86 (d,2H), 3,98 (t,2H), 3,37 (m,1H), 3,29 (m,1H), 3,09 (m,2H), 2,64 (t,1H), 2,36 (t,1H)), 2,05 (m, 2H), 1,80-1,50 (ms,4H), 0,95 (m,1H), 0,77 (s,3H).

IR (bandas principales): 3026, 1601, 1487, 1416, 1261, 1213, 1114, 1030, 983, 806, 764, 665, 609, 580, 526, 502.

Ejemplo 12: fosfato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata una suspensión de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en agua con un equivalente de ácido fosfórico al 85% en agua. . La fase homogénea resultante se liofiliza y se deja evolucionar a temperatura ambiente al aire libre durante dos días para producir fosfato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanco que se funde a 116°C.

RMN 1H (D₂O): 8,11 (d,2H), 7,64 (d,2H), 7,57 (d,2H), 6,95 (d,2H), 4,05 (m,2H), 3,42 (m, 1H), 3,34 (m,1H), 3,15 (m, 2H), 2,70 (t,1H), 2,43 (t,1H), 2,10 (m, 2H), 1,85-1,50 (ms,4H), 0,99 (m,1H), 0,79 (s,3H).

IR (bandas principales): 2975, 2883, 2398, 2351, 1603, 1470, 1259, 1216, 1046, 932, 871, 812, 524, 502, 485, 450.

Ejemplo 13: Bromhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata una solución de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en tetrahidrofurano con un equivalente de ácido bromhídrico al 48% en agua. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, se concentra a presión reducida y se somete a azeótropo con etanol dos veces para producir un sólido pegajoso. La dilución en acetonitrilo caliente, la concentración a presión reducida y el secado a 40°C al vacío durante 2 días producen bromhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanco que funde a 76°C.

RMN 1H (D₂O): 8,15 (d,2H), 7,68 (d,2H), 7,62 (d,2H), 6,98 (d,2H), 4,09 (t,2H), 3,44 (m, 1H), 3,36 (m,1H), 3,18 (m, 2H), 2,72 (m,1H), 2,45 (m,1H), 2,13 (m, 2H), 1,85-1,55 (ms,4H), 1,05 (m,1H), 0,82 (s,3H).

IR (bandas principales): 3390, 2930, 2633, 2541, 2360, 1604, 1469, 1227, 1173, 1054, 1029, 945, 821, 568, 518, 487.

Ejemplo 14: 1,2-etanodisulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata una suspensión de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en agua con una solución de un equivalente de Ácido 1,2-etanodisulfónico en agua. La fase homogénea resultante se liofiliza y se deja evolucionar a temperatura ambiente al aire libre durante dos días para producir un sólido higroscópico. La trituración en tetrahidrofurano, la filtración y el secado a 40°C al vacío durante 2 días producen 1,2- etanodisulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido beige que funde a 155°C.

1H RMN (D₂O): 8,16 (d,2H), 7,69 (d,2H), 7,61 (d,2H), 6,98 (d,2H), 4,08 (t,2H), 3,44 (m, 1H), 3,36 (m,1H), 3,18 (m, 2H), 2,72 (m,1H), 2,45 (t,1H), 2,12 (m, 2H), 1,85-1,55 (ms,4H), 1,02 (m,1H), 0,81 (s,3H).

IR (bandas principales): 3390, 2944, 2726, 2355, 1600, 1472, 1218, 1166, 1131, 1022, 997, 823, 760, 544, 524, 500.

Ejemplo 15: Sulfato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata una suspensión de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en agua con un equivalente de ácido sulfúrico acuoso 5N. La fase homogénea resultante se liofiliza y se deja evolucionar a temperatura ambiente al aire libre durante dos horas para producir sulfato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanquecino que se funde a 71°C.

RMN 1H (D₂O): 8,14 (d,2H), 7,67 (d,2H), 7,61 (d,2H), 6,97 (d,2H), 4,08 (t,2H), 3,42

(m,1H), 3,35 (m,1H), 3,18 (m, 2H), 2,73 (m,1H), 2,45 (m,1H), 2,12 (m, 2H), 1,85-1,55 (ms, 4H), 1,03 (m,1H), 0,82 (s,3H).

IR (bandas principales): 3377, 2931, 2357, 1604, 1470, 1285, 1229, 1174, 1027, 945, 821, 602, 568, 518, 487.

Ejemplo 16: Dibromhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata una solución de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en etanol con dos equivalentes de ácido bromhídrico acuoso al 48% en agua. La solución resultante se precipita con acetato de etilo y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la filtración, se enjuaga con acetato de etilo y se seca a 40°C al vacío durante 15 horas. Se obtiene dibromhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanquecino que se funde a 215°C.

RMN 1H (D₂O): 8,24 (d,2H), 7,76 (d,2H), 7,67 (d,2H), 7,03 (d,2H), 4,13 (t,2H), 3,49

(m,1H), 3,41 (m,1H), 3,25 (m, 2H), 2,78 (m,1H), 2,50 (t,1H), 2,18 (m, 2H), 1,90-1,60 (ms, 4H), 1,08 (m,1H), 0,87 (s,3H).

IR (bandas principales): 2930, 2632, 2352, 1601, 1471, 1410, 1292, 1261, 1210, 1182, 1050, 945, 823, 704, 678, 625, 569, 502, 485.

Ejemplo 17: dihidrato de orotato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata una suspensión de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en agua con una suspensión de un equivalente de ácido orótico en agua. La fase homogénea resultante se liofiliza y se deja evolucionar a temperatura ambiente al aire libre durante 24 horas para producir dihidrato de orotato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanco que funde a 125°C.

RMN 1H (D₂O): 8,14 (d,2H), 7,66 (d,2H), 7,59 (d,2H), 6,95 (d,2H), 5,98 (s,1H), 4,07 (t, 2H), 3,43 (m,1H), 3,36 (m,1H), 3,18 (m, 2H), 2,72 (m,1H), 2,45 (m,1H), 2,11 (m, 2H), 1,85-1,55 (ms,4H), 1,04 (m,1H), 0,82 (s,3H).

IR (bandas principales): 2957, 2789, 1667, 1633, 1605, 1472, 1409, 1355, 1285, 1226, 1176, 819, 765, 572, 539, 418.

Ejemplo 18: 5-sulfosalicilato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata una solución de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en etanol con una solución de un equivalente de ácido 5-sulfosalicílico dihidratado en etanol. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 horas, se filtra, se enjuaga con etanol y se seca a 45°C al vacío durante 24 horas para producir 5-sulfosalicilato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanco que funde a 213°C.

RMN 1H (D₂O): 8,13 (d,2H), 8,06 (s,1H), 7,67 (d,1H), 7,63 (d,2H), 7,53 (d,2H), 6,90 (d, 2H), 6,86 (d,2H), 4,04 (m,2H), 3,42 (m,1H), 3,34 (m,1H), 3,16 (m, 2H), 2,70 (m,1H), 2,43 (m,1H), 2,09 (m, 2H), 1,85-1,55 (ms,4H), 1,02 (m,1H), 0,81 (s,3H).

IR (bandas principales): 2963, 2671, 2556, 2358, 1667, 1602, 1471, 1366, 1290, 1240, 1164, 1149, 1117, 1021, 878, 771, 667, 584, 503.

Ejemplo 19: Monohidrato de 1-hidroxi-2-naftoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata una solución de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en etanol con una solución de un equivalente de ácido 1-hidroxi-2-naftoico en etanol y agua. La fase homogénea resultante se liofiliza y se deja evolucionar a temperatura ambiente al aire libre durante 24 horas para producir monohidrato de 1-hidroxi-2-naftoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido beige que funde a 140°C.

RMN 1H (DMSO-d₆): 8,18 (d,2H), 8,15 (m,1H), 7,75-7,65 (ms,6H), 7,43 (m,1H), 7,35 (m,1H), 7,01 (d,2H), 6,97 (d,2H), 4,08 (t,2H), 3,10 (m,2H), 2,60 (m,1H), 2,10 (m, 2H), 1,85-1,60 (ms,4H), 1,02 (m,1H), 0,87 (s,3H). Las señales faltantes quedan ocultas por los picos de disolvente deuterado.

IR (bandas principales): 3500, 2356, 1609, 1580, 1471, 1402, 1367, 1313, 1239, 1175, 1035, 984, 806, 774, 578, 491, 447, 426.

Ejemplo 20: 3-hidroxi-2-naftoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata una solución de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en etanol con una solución de un equivalente de ácido 3-hidroxi-2-naftoico en etanol. La fase homogénea resultante se concentra a presión reducida para producir un residuo oleoso. A continuación, se añade acetona y la solución se concentra a presión reducida para producir un sólido amarillo. Se añaden un mínimo de acetona y una gota de agua y la suspensión resultante se sonica y se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La filtración, enjuague con acetona y secado al vacío a 45°C durante 24 horas produce 3-hidroxi-2-naftoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanquecino que funde a 199°C.

RMN 1H (DMSO-d₆): 8,26 (s,1H), 8,18 (d,2H), 7,72 (d,1H), 7,70-7,65 (ms,4H), 7,56 (d,2H), 7,31 (t,1H), 7,13 (t,1H), 7,01 (d,2H), 6,94 (s, 1H), 4,08 (t,2H), 3,11 (m,2H), 2,64 (m,1H), 2,11 (m, 2H), 1,85-1,60 (ms,4H), 1,02 (m,1H), 0,87 (s,3H). Las señales faltantes quedan ocultas por los picos de disolvente deuterado.

IR (bandas principales): 2931, 2355, 1645, 1603, 1519, 1464, 1446, 1351, 1238, 1173, 841, 818, 739, 594, 577, 478.

Ejemplo 21: Monohidrato de sesquiglicolato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Se trata una solución de base de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina en tetrahidrofurano con una solución de un equivalente de ácido glicólico en tetrahidrofurano. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La filtración, enjuague con tetrahidrofurano y secado al vacío a 45°C durante 24 horas produce monohidrato de sesquiglicolato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina como un sólido blanquecino que funde a 82°C.

RMN 1H (D₂O): 8,19 (d,2H), 7,71 (d,2H), 7,65 (d,2H), 7,01 (d,2H), 4,12 (t,2H), 3,48

(m,1H), 3,41 (m,1H), 3,22 (m, 2H), 2,76 (m,1H), 2,49 (t,1H), 2,17 (m, 2H), 1,90-1,60 (ms, 4H), 1,06 (m,1H), 0,86 (s,3H).

IR (bandas principales): 3258, 3102, 2930, 2356, 1603, 1470, 1411, 1287, 1232, 1177, 1059, 947, 819, 696, 568, 509, 456.

Ejemplo 22: Datos farmacocinéticos comparativos en ratones.

Se administraron compuestos a ratones suizos macho a una dosis cercana a 1 mg de base/kg. El muestreo se realizó cada 24 horas para plasma y cerebro. Los resultados se presentan en la Tabla 1 con normalización a 1 mg de base/kg.

Tabla 1: datos farmacocinéticos de los compuestos ejemplificados

Ejemplo	AUC (ng/mg*h)	
	plasma	cerebro
Ejemplo 5	769	860
Ejemplo 6	562	923
Ejemplo 4	619	1039
Ejemplo 7	447	814

Ejemplo 8	587	952
Ejemplo 9	448	882
Ejemplo 10	718	862
Ejemplo 11	453	812
Ejemplo 12	350	630
Ejemplo 13	395	565
Ejemplo 14	438	676
Ejemplo 15	466	639
Ejemplo 16	357	474
Ejemplo 17	389	529
Ejemplo 18	400	513
Ejemplo 19	393	528
Ejemplo 20	388	467
Ejemplo 21	348	484

Hasta cierto punto, los compuestos ejemplificados muestran tasas de absorción similares. Las proporciones del AUC de los ejemplos sobre el AUC del tetrahidrato de diclorhidrato se muestran en la Tabla 2. Todas las proporciones se ajustan dentro del intervalo de 0,6 a 1,2, que es relevante para la similitud con respecto a los errores experimentales asociados con la prueba.

5

Tabla 2: comparación de plasma
AUC

ejemplo	Proporción
Ejemplo 5	1,2
Ejemplo 6	0,9
Ejemplo 4	1,0
Ejemplo 7	0,7
Ejemplo 8	0,9
Ejemplo 9	0,7
Ejemplo 10	1,2
Ejemplo 11	0,7
Ejemplo 12	0,6
Ejemplo 13	0,6
Ejemplo 14	0,7
Ejemplo 15	0,8
Ejemplo 16	0,6
Ejemplo 17	0,6
Ejemplo 18	0,6
Ejemplo 19	0,6
Ejemplo 20	0,6
Ejemplo 21	0,6

- 10 El resultado llamativo es el del pamoato (Ejemplo 8). Las sales de pamoato (embonato) se usan generalmente para fabricar medicamentos de liberación lenta (ver, por ejemplo, zypadhera / zyprexa relprev el pamoato de olanzapina que solo se administra cada dos a cuatro semanas). El Ejemplo 8 muestra un AUC similar y un tiempo similar para alcanzar la Cmax en comparación con el tetrahidrato de diclorhidrato (Ejemplo 4).
- 15 El compuesto A tal como se reivindica permite por lo tanto una dosificación baja, independientemente de sus sales y solvatos del mismo.

Ejemplo 23: XRPD de L-tartrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
10.622	8.32195	1103	1.7
11.815	7.48397	65935	100
14.195	6.23436	21253	32.2
14.523	6.09411	2936	4.5
15.153	5.84212	1283	1.9
15.434	5.73636	804	1.2
16.086	5.50553	1990	3
16.205	5.46533	1154	1.7

ES 2 971 063 T3

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
16.543	5.35441	2062	3.1
16.731	5.2947	4284	6.5
18.055	4.90925	9130	13.8
18.695	4.74257	1523	2.3
19.319	4.59073	3270	5
19.675	4.50851	34400	52.2
20.425	4.34473	1578	2.4
21.416	4.14573	2992	4.5
22.083	4.02212	6703	10.2
22.785	3.89966	1791	2.7
23.396	3.79927	9372	14.2
23.634	3.76141	6562	10
24.514	3.62836	4959	7.5
24.614	3.61395	6019	9.1
24.985	3.56111	4404	6.7
25.261	3.52277	10605	16.1
26.032	3.42021	4443	6.7
26.383	3.37547	4383	6.6
27.058	3.29282	3008	4.6
27.855	3.20034	4765	7.2
28.226	3.15911	929	1.4
28.716	3.10633	815	1.2
31.766	2.81465	857	1.3
30.996	2.88282	525	0.8

Ejemplo 24: XRPD de pamoato de 1-óxido de (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
5,74	15,38566	5136	25,9
6,409	13,77904	4797	24,2
6,832	12,92799	4537	22,8
8,57	10,3099	3843	19,4
8,999	9,81895	4646	23,4
9,605	9,20102	13254	66,7
9,99	8,84695	8769	44,2
11,314	7,81432	6689	33,7
11,516	7,67772	7979	40,2
11,849	7,46299	3230	16,3
14,738	6,00572	15601	78,6
15,776	5,6129	11553	58,2
17,6	5,03509	2409	12,1
18,051	4,91034	2694	13,6
18,829	4,70924	3321	16,7
18,971	4,6741	4602	23,2
19,087	4,64614	5624	28,3
19,621	4,5207	4491	22,6
20,044	4,42624	19857	100
20,962	4,23449	3648	18,4
21,471	4,13528	2728	13,7
23,446	3,79125	6076	30,6

ES 2 971 063 T3

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
23,724	3,74742	11594	58,4
24,432	3,64041	2329	11,7
25,084	3,54727	4040	20,3
25,333	3,51291	3953	19,9
25,814	3,44857	4063	20,5
26,463	3,36542	9057	45,6
27,088	3,28922	4364	22
29,486	3,02694	2704	13,6
29,637	3,01185	3246	16,3
30,105	2,9661	6383	32,1
30,719	2,90813	2487	12,5

Ejemplo 25: XRPD de fumarato de 1-óxido de (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
7,379	11,97131	9660	42,2
10,544	8,38328	2567	11,2
10,821	8,16977	4686	20,5
11,069	7,98684	11911	52
11,442	7,72714	2661	11,6
12,41	7,12691	2199	9,6
12,642	6,99664	4495	19,6
12,893	6,86064	9427	41,1
13,265	6,66933	3425	14,9
14,807	5,97805	8722	38,1
15,243	5,80815	22909	100
16,761	5,28508	5012	21,9
17,523	5,05717	3554	15,5
17,629	5,02701	2430	10,6
18,163	4,88022	4355	19
18,457	4,80316	3981	17,4
18,697	4,74204	4875	21,3
19,043	4,65678	4965	21,7
19,58	4,53026	3167	13,8
20,355	4,35932	3559	15,5
20,701	4,28734	4613	20,1
21,231	4,18149	2619	11,4
21,686	4,09481	6203	27,1
21,78	4,0773	8303	36,2
22,083	4,02208	3892	17
22,497	3,94889	4153	18,1
22,912	3,87837	6378	27,8
23,273	3,81905	2879	12,6
23,628	3,76242	3160	13,8
24,056	3,69642	3078	13,4
24,673	3,60534	5099	22,3
25,749	3,45709	3993	17,4
26,263	3,39054	3935	17,2
26,371	3,37691	3257	14,2

ES 2 971 063 T3

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
28,371	3,14324	3205	14

Ejemplo 26: XRPD de para-toluenosulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
8,126	10,87193	1220	4,3
8,672	10,18799	6320	22,5
13,043	6,782	1515	5,4
13,486	6,56057	2082	7,4
13,656	6,47898	2341	8,3
14,21	6,22769	1138	4
14,806	5,97829	2474	8,8
15,73	5,62906	8864	31,5
16,164	5,479	2933	10,4
16,903	5,24124	3707	13,2
17,419	5,08696	2268	8,1
18,628	4,75947	4913	17,5
19,312	4,59241	15833	56,3
20,289	4,37334	19600	69,6
20,797	4,26778	28145	100
21,268	4,17435	2009	7,1
21,599	4,11104	1072	3,8
22,363	3,97233	5381	19,1
22,629	3,92615	3120	11,1
22,912	3,87837	1881	6,7
23,649	3,75905	3082	10,9
23,714	3,74893	3090	11
24,37	3,64951	2706	9,6
25,812	3,44881	2104	7,5
26,505	3,36022	2945	10,5
27,153	3,28146	3658	13
27,541	3,23608	2573	9,1
27,781	3,20865	2650	9,4
28,673	3,11083	1953	6,9
28,92	3,0849	1536	5,5
29,771	2,99854	2149	7,6
29,939	2,98218	2140	7,6
30,581	2,92095	1503	5,3

Ejemplo 27: XRPD de 1,5-naftalendisulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
6,053	14,58946	3344	7,1
6,743	13,09747	9176	19,6
7,78	11,35388	1471	3,1
7,997	11,04653	7287	15,5
8,406	10,51039	1386	3

ES 2 971 063 T3

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
8,748	10,10043	761	1,6
9,024	9,7917	711	1,5
9,384	9,4165	4822	10,3
10,155	8,70326	2479	5,3
12,492	7,08029	2090	4,5
12,861	6,87769	9724	20,8
13,021	6,79386	9299	19,8
13,648	6,48297	988	2,1
13,911	6,36085	4282	9,1
14,206	6,22946	8003	17,1
14,563	6,07743	14657	31,3
14,884	5,94722	3561	7,6
15,519	5,70533	7539	16,1
15,997	5,53579	13027	27,8
16,693	5,30644	6992	14,9
16,97	5,22063	8861	18,9
17,171	5,1598	3936	8,4
17,374	5,10017	7022	15
18,039	4,91345	1201	2,6
18,571	4,77386	3537	7,5
18,888	4,69447	27322	58,3
19,086	4,64637	4783	10,2
19,807	4,47874	1710	3,6
20,286	4,37401	6783	14,5
20,494	4,33024	4507	9,6
20,919	4,24316	7847	16,7
21,599	4,11104	4775	10,2
21,875	4,05972	1370	2,9
22,84	3,8904	12628	26,9
23,389	3,8004	2704	5,8
23,971	3,70929	3139	6,7
24,146	3,68284	46862	100
24,829	3,58314	3736	8
24,978	3,56206	5320	11,4
25,394	3,50459	3987	8,5
25,9	3,43725	1812	3,9
26,371	3,37699	6140	13,1
27,04	3,29487	16001	34,1
29,238	3,05198	1261	2,7
29,689	3,00669	1091	2,3
31,068	2,87632	885	1,9

Ejemplo 28: XRPD de fosfato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxil]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
6,479	13,6312	632	0,9
7,199	12,26997	71454	100
7,919	11,15605	5719	8
8,126	10,87193	3362	4,7
10,831	8,16165	54565	76,4

ES 2 971 063 T3

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
11,82	7,48098	2027	2,8
13,444	6,5806	1147	1,6
14,479	6,11247	12840	18
15,309	5,78298	828	1,2
17,001	5,21115	2216	3,1
18,702	4,74095	2239	3,1
19,319	4,59078	1051	1,5
19,785	4,48366	1969	2,8
19,886	4,46122	1099	1,5
20,029	4,42972	1024	1,4
20,632	4,30154	673	0,9
21,141	4,19901	546	0,8
21,658	4,09993	2586	3,6
22,714	3,91164	2414	3,4
22,886	3,88275	1299	1,8
23,374	3,80267	1359	1,9

Ejemplo 29: XRPD de fase A de bromhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
7,366	11,99193	3142	16,5
10,083	8,76605	8965	47,1
10,314	8,56959	4251	22,4
10,682	8,27515	2574	13,5
10,976	8,05473	15003	78,9
12,824	6,89744	1589	8,4
13,081	6,76278	1596	8,4
13,171	6,7164	1628	8,6
14,168	6,24609	3950	20,8
14,616	6,05576	14499	76,2
15,195	5,82609	6833	35,9
15,726	5,63059	2119	11,1
16,511	5,36452	2974	15,6
16,771	5,28195	2759	14,5
16,929	5,23308	2462	12,9
17,592	5,03747	1616	8,5
18,377	4,82405	4106	21,6
19,131	4,6355	7769	40,9
20,126	4,40844	3962	20,8
20,573	4,31372	3258	17,1
21,923	4,0511	19018	100
26,172	3,40217	14595	76,7
26,863	3,31621	4859	25,5
31,199	2,86449	9683	50,9

ES 2 971 063 T3

Ejemplo 30: XRPD de fase B de bromhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
6,744	13,09621	1050	1,8
7,228	12,2209	1932	3,2
8,673	10,18673	12130	20,3
9,849	8,97367	8381	14
10,514	8,40736	17844	29,9
10,89	8,11809	642	1,1
11,392	7,76128	8500	14,2
11,995	7,37228	1390	2,3
13,032	6,78819	1501	2,5
13,413	6,59598	9133	15,3
13,759	6,43071	4006	6,7
14,403	6,14466	40322	67,5
16,315	5,42855	3092	5,2
17,128	5,17278	6865	11,5
17,448	5,07871	21423	35,9
17,918	4,94657	23891	40
18,528	4,78494	3852	6,5
19,482	4,55284	760	1,3
19,87	4,46475	8806	14,7
20,097	4,41485	59707	100
21,743	4,08418	12279	20,6
21,888	4,05736	30357	50,8
22,782	3,90019	6438	10,8
23,672	3,75554	962	1,6
24,002	3,70461	7607	12,7
24,678	3,60464	3017	5,1
25,006	3,55819	4063	6,8
26,367	3,37752	17805	29,8
26,962	3,30427	7319	12,3
27,265	3,26825	3138	5,3
27,894	3,19596	6098	10,2
28,171	3,1651	3293	5,5
29,188	3,05709	2873	4,8
29,933	2,98271	956	1,6
30,305	2,94696	625	1
30,661	2,91352	1732	2,9
31,203	2,86414	10127	17
31,479	2,83963	4690	7,9
31,885	2,80442	1430	2,4

Ejemplo 31: XRPD de 1,2-etanodisulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
6,076	14,53457	2470	3,9
7,191	12,28301	1088	1,7
7,912	11,16587	63580	100
8,915	9,91132	1306	2,1
10,515	8,40664	1685	2,7
11,567	7,64396	23675	37,2

ES 2 971 063 T3

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
12,114	7,30033	16226	25,5
12,328	7,17374	1378	2,2
12,883	6,8659	1225	1,9
14,001	6,32031	1401	2,2
14,203	6,23063	1507	2,4
14,621	6,05375	12806	20,1
15,457	5,72797	1808	2,8
15,753	5,6209	34565	54,4
16,208	5,46428	995	1,6
16,683	5,30977	22245	35
17,275	5,12924	3929	6,2
17,73	4,99852	4056	6,4
17,999	4,9245	8781	13,8
18,866	4,69994	33732	53,1
19,029	4,66019	16126	25,4
19,507	4,54702	11670	18,4
20,333	4,36405	5760	9,1
20,543	4,31997	4220	6,6
21,136	4,20011	32904	51,8
22,152	4,00969	7803	12,3
22,369	3,97133	26731	42
23,257	3,82154	8128	12,8
23,485	3,78505	26515	41,7
23,741	3,74477	24996	39,3
24,363	3,65057	4500	7,1
25,216	3,52896	1605	2,5
26,199	3,39876	2022	3,2
26,4	3,37332	1808	2,8
27,127	3,28459	2074	3,3
28,374	3,14301	12166	19,1
29,061	3,07018	899	1,4
29,374	3,03823	2634	4,1
29,486	3,02694	2110	3,3
30,02	2,97426	2448	3,9
30,518	2,92685	3091	4,9
30,996	2,88282	1407	2,2
31,384	2,84805	1061	1,7
31,609	2,8283	847	1,3
31,962	2,79787	1459	2,3

Ejemplo 32: XRPD de la fase A del sulfato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
6,656	13,26963	2744	19,2
7,161	12,33535	2286	16
7,46	11,84024	6576	46
9,95	8,88266	2999	21
11,175	7,91137	5640	39,4
11,511	7,68092	2387	16,7

ES 2 971 063 T3

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
13,438	6,58388	4784	33,4
14,105	6,27406	2251	15,7
14,971	5,9127	2505	17,5
15,074	5,87279	2830	19,8
15,963	5,54771	3902	27,3
16,405	5,3991	3514	24,6
16,749	5,28906	10566	73,8
18,628	4,75947	2239	15,6
19,694	4,50416	14309	100
20,244	4,38303	9373	65,5
21,055	4,21607	2762	19,3
23,179	3,83432	9224	64,5
23,568	3,77192	3028	21,2
26,813	3,32229	3858	27
29,312	3,04443	3593	25,1

Ejemplo 33: XRPD de la fase B del sulfato de 1-óxido de (3S)-4-[4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil]piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
7,208	12,25347	15062	100
7,567	11,67291	6023	40
11,312	7,81562	8017	53,2
11,93	7,41239	4515	30
14,186	6,23803	3984	26,5
14,934	5,92757	5282	35,1
15,143	5,84614	3131	20,8
16,904	5,24091	7584	50,4
17,18	5,15723	1304	8,7
17,663	5,01733	10940	72,6
17,943	4,93966	2540	16,9
18,285	4,84791	1930	12,8
19,51	4,54637	2589	17,2
20,389	4,35229	3820	25,4
20,703	4,28689	2852	18,9
20,979	4,23104	6185	41,1
21,256	4,17666	4124	27,4
22,209	3,99947	1596	10,6
23,056	3,8544	6004	39,9
24,7	3,60148	10306	68,4
26,751	3,3298	5273	35
27,087	3,28933	9892	65,7
28,575	3,12132	2804	18,6
29,431	3,03244	3483	23,1
29,822	2,9936	3436	22,8
30,098	2,96674	3503	23,3

ES 2 971 063 T3

Ejemplo 34: XRPD de orotato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxilfenil]piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
6,813	12,96356	14761	39,6
9,3	9,50134	18344	49,2
10,122	8,73237	3418	9,2
11,855	7,45922	7872	21,1
12,343	7,16534	3390	9,1
12,501	7,07484	3560	9,5
13,478	6,56449	11038	29,6
13,917	6,35833	7063	18,9
14,698	6,02225	37281	100
15,431	5,73774	21914	58,8
15,989	5,53869	4110	11
16,864	5,25309	4780	12,8
17,276	5,12873	3309	8,9
17,681	5,01219	3628	9,7
18,559	4,777	5347	14,3
19,312	4,59236	3299	8,8
19,872	4,46431	14550	39
20,148	4,4037	24954	66,9
20,709	4,2857	12916	34,6
21,67	4,09771	7765	20,8
22,132	4,01324	2894	7,8
22,587	3,93339	6133	16,5
23,543	3,77583	6696	18
23,714	3,74903	17914	48,1
24,57	3,62024	4148	11,1
24,773	3,59103	4372	11,7
26,78	3,32627	9867	26,5
27,489	3,24215	5566	14,9

Ejemplo 35: XRPD de 5-sulfosalicilato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxilfenil]piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
9,06	9,75257	62819	100
10,527	8,3971	16700	26,6
12,577	7,03267	5252	8,4
13,308	6,64783	1079	1,7
13,584	6,5132	926	1,5
14,254	6,20861	1613	2,6
15,037	5,88707	1759	2,8
15,684	5,64577	2314	3,7
16,393	5,40291	1195	1,9
16,486	5,37284	1259	2
17,265	5,13193	3028	4,8
17,687	5,01041	15149	24,1
18,031	4,91572	17071	27,2
18,728	4,7344	2909	4,6
19,457	4,55849	900	1,4
19,734	4,49526	1532	2,4
20,329	4,36498	1242	2

ES 2 971 063 T3

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
21,038	4,21934	53363	84,9
21,4	4,14883	8088	12,9
22,087	4,0214	1663	2,6
22,497	3,94889	1674	2,7
25,608	3,47579	2201	3,5
26,327	3,38247	10817	17,2
26,943	3,30654	1451	2,3
28,177	3,16447	1393	2,2
28,314	3,14945	1695	2,7
28,958	3,08091	1642	2,6
30,641	2,91539	1824	2,9

Ejemplo 36: XRPD de 1-hidroxi-2-naftoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
6,468	13,65521	3347	5,4
7,141	12,36906	40644	65,1
9,093	9,71746	4334	6,9
11,546	7,65819	1516	2,4
12,784	6,91889	62472	100
13,168	6,71807	46091	73,8
14,379	6,15501	4351	7
15,312	5,78209	1350	2,2
16,007	5,53236	3604	5,8
16,916	5,23712	1499	2,4
17,313	5,11804	4582	7,3
18,162	4,88047	4156	6,7
18,877	4,69727	4259	6,8
19,337	4,5866	2607	4,2
20,286	4,37401	35807	57,3
20,632	4,30154	4252	6,8
21,257	4,17639	4957	7,9
21,503	4,12927	30954	49,5
21,993	4,03835	10314	16,5
23,084	3,84988	5338	8,5
23,2	3,83085	4238	6,8
23,75	3,74343	3716	5,9
24,787	3,58902	1870	3
25,123	3,54186	1231	2
25,665	3,46825	31154	49,9
26,265	3,39038	9578	15,3
26,643	3,34311	1547	2,5
27,343	3,2591	3973	6,4
27,44	3,24775	5471	8,8
28,073	3,176	9106	14,6
28,802	3,09719	8293	13,3
29,31	3,04465	2719	4,4
31,423	2,84464	2681	4,3

ES 2 971 063 T3

Ejemplo 37: XRPD de fase A de 3-hidroxi-2-naftoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
7,446	11,86322	30252	49,7
8,748	10,10043	1368	2,2
9,024	9,7917	1609	2,6
9,937	8,8938	6257	10,3
11,27	7,84506	60862	100
13,293	6,6553	2270	3,7
15,072	5,87339	43369	71,3
19,59	4,52783	6152	10,1
19,98	4,44042	2834	4,7
24,813	3,5854	7358	12,1
25,124	3,54169	3602	5,9
26,85	3,31777	4592	7,5

5 Ejemplo 38: XRPD de fase B de 3-hidroxi-2-naftoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
6,311	13,99407	6977	9,6
7,159	12,3387	72823	100
8,95	9,87282	7257	10
11,342	7,79538	966	1,3
12,631	7,00249	2500	3,4
13,122	6,7414	13203	18,1
14,111	6,27121	1300	1,8
15,45	5,73069	1989	2,7
15,864	5,58187	25710	35,3
17,022	5,20487	3579	4,9
17,934	4,9421	8356	11,5
18,147	4,88456	1440	2
18,916	4,68768	5385	7,4
20,202	4,39198	15208	20,9
20,29	4,37317	14155	19,4
21,317	4,16482	40284	55,3
21,92	4,05165	4786	6,6
22,918	3,87737	1388	1,9
23,873	3,72441	2539	3,5
24,888	3,57474	4225	5,8
25,607	3,47602	846	1,2
26,162	3,40345	1922	2,6
27,012	3,29822	7527	10,3
27,403	3,25209	1911	2,6
27,913	3,19376	1445	2
28,62	3,11652	3777	5,2
31,941	2,79964	1710	2,3

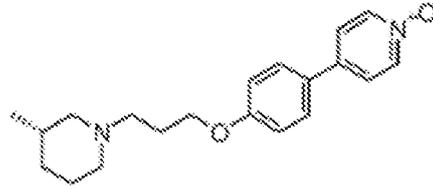
ES 2 971 063 T3

Ejemplo 39: XRPD de glicolato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxil]fenil}piridina

Ángulo 2-Theta °	valor d Angstrom	Intensidad Recuento	Intensidad %
7,495	11,78525	29684	51
11,196	7,89645	22907	39,3
14,884	5,94733	58231	100
15,032	5,88902	37813	64,9
18,675	4,74765	13995	24
18,833	4,70819	10947	18,8
22,371	3,97094	3746	6,4
23,744	3,74433	2259	3,9
24,252	3,66704	1859	3,2

REIVINDICACIONES

1. 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina de fórmula (A):



(A)

5
o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o los solvatos de dicho compuesto (A) o de sus sales, para su uso en el
tratamiento y/o prevención en un paciente humano de trastornos seleccionados entre la enfermedad de Alzheimer;
atención; trastornos de la vigilia y la memorización; déficits cognitivos en patologías psiquiátricas; trastornos cognitivos,
10 del estado de ánimo y de la vigilancia, en particular en personas de edad avanzada; estados depresivos o asténicos;
enfermedad de Parkinson; apnea obstructiva del sueño; demencia con cuerpos de Lewy; demencia vascular; vértigo;
cinetosis; obesidad; diabetes y síndrome metabólico; trastornos del sueño; estrés; trastornos psicotrópicos; epilepsia;
depresión; narcolepsia con o sin cataplexia; trastornos de la secreción hipotálamohipofisaria, de la circulación cerebral
y/o del sistema inmunológico; somnolencia diurna excesiva, tal como somnolencia diurna excesiva y fatiga asociada
15 con la enfermedad de Parkinson, apnea obstructiva del sueño o demencia y/o para facilitar el trabajo nocturno o la
adaptación al cambio horario en humanos sanos; trastornos por abuso de sustancias, en particular alcohol; prevención
de síndromes de abstinencia por abuso de sustancias; trastornos por déficit de atención; fatiga post-ictus, trastornos
del estado de ánimo, cognitivos y de vigilancia; trastornos cognitivos en el autismo; dolor crónico y fatiga crónica;
trastornos de atención y vigilancia del TDAH (trastorno por déficit de atención con hiperactividad) en niños o adultos o
20 después de accidentes cerebrovasculares, donde dicho uso comprende la administración del compuesto (A) o sus
sales farmacéuticamente aceptables, y/o los solvatos de dichas sales o de dicho compuesto (A) en un ser humano a
una dosis de base comprendida entre 10 y 90 µg al día (con respecto al compuesto (A) en forma de base).

2. Compuesto (A) para su uso, según la reivindicación 1, en el que los trastornos del sueño incluyen insomnio,
trastornos del inicio y mantenimiento del sueño, fragmentación del sueño, parasomnias, trastornos del sueño REM,
25 trastornos respiratorios durante el sueño, disritmia circadiana, narcolepsia con o sin cataplexia, somnolencia diurna
excesiva (incluidos los "ataques de sueño"), tales como somnolencia diurna excesiva asociada con la enfermedad de
Parkinson, apnea obstructiva del sueño o demencia.

3. Compuesto (A) para su uso, según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto (A) está en forma de sus sales
farmacéuticamente aceptables, tales como clorhidrato, oxalato, diclorhidrato, bromhidrato, dibromhidrato, naftaleno-
1,5-disulfonato, sulfato, etano-1,2-disulfonato, ciclamato, toluenosulfonato, paratoluenosulfonato, tiocianato, nitrato,
30 metanosulfonato, dodecilsulfato, naftaleno-2-sulfonato, bencenosulfonato, dicloroacetato, glicerofosfato, 2-
hidroxietanosulfonato, aspartato, maleato, fosfato, etanosulfonato, alcanfor-10-sulfonato, glutamato, alginato,
pamoato, 2-oxo-glutarato, 1-hidroxi-2-naftoato, malonato, gentisato, salicilato, tartrato, fumarato, galactarato, citrato,
35 glucuronato, lactobionato, 4-aminosalicilato, glicolato, sesquiglicolato, glucoheptonato, piroglutamato, mandelato,
malato, hipurato, formiato, gluconato, lactato, oleato, ascorbato, benzoato, succinato, 4-acetamidobenzoato, glutarato,
cinamato, adipato, sebacato, alcanforato, acetato, caproato, nicotinato, isobutirato, proionato, carato, laurato,
palmitato, estearato, undecen-10-oato, caprilato, orotato, carbonato, 5-sulfocalicilato, 1-hidroxi-2-naftoato, 3-hidroxi-2-
naftoato; y/o solvatos, tales como hidratos, etanolato, hemietanolato.

4. Compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso, según la reivindicación 1, 2 o 3, en
el que el compuesto (A) está en forma de clorhidrato.

5. Compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso, según cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto (A) está en forma de sal diclorhidrato.

6. Compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso, según cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto (A) está en forma de tetrahidrato de diclorhidrato.

7. Compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso, según cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, en el que la dosis diaria para administración a un paciente humano está comprendida
entre 20 y 50 µg al día (con respecto al compuesto (A) en la forma de la base).

8. Compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso, según cualquiera de las
reivindicaciones anteriores, en el que la dosis diaria para administración a un ser humano está comprendida entre 30
55 y 45 µg al día (con respecto al compuesto (A) en forma de la base).

9. Compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto (A) se administra una vez al día o una vez cada dos días.
- 5 10. Compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto (A) se administra una vez al día.
11. Compuesto (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto (A) se administra por vía oral.
- 10 12. Compuesto (A) para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores elegido del grupo que consiste en:
 tetrahidrato de clorhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 oxalato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 L-tartrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su trihidrato;
 pamoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 15 fumarato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 para-toluenosulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su sestertihidrato (2.5)
 1,5-naftalendisulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su hemietanolato monohidrato;
 fosfato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 20 bromhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 1,2-etanodisulfonato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 sulfato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 dibromhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 orotato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su dihidrato;
 25 5-sulfosalicilato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 1-hidroxi-2-naftoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su monohidrato;
 3-hidroxi-2-naftoato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina;
 (sesqui)glicolato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina y su monohidrato.
- 30 13. Compuesto elegido del grupo que consiste en: tetrahidrato de diclorhidrato de 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina.