



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 350 103**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/551 (2006.01) **A61K 31/513** (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01) **A61K 31/4412** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) **A61P 25/24** (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04767475 .9**

(96) Fecha de presentación : **25.06.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1641461**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

(54) Título: **Asociación de un antagonista o agonista inverso del receptor H₃ de la histamina con un antipsicótico o un antidepresivo y su uso para preparar un medicamento que evite los efectos indeseables de los fármacos psicotropos.**

(30) Prioridad: **27.06.2003 FR 03 07836**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.01.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.01.2011

(73) Titular/es: **BIOPROJET**
30, rue des Frangs-Bourgeois
75003 Paris, FR

(72) Inventor/es: **Lecomte, Jeanne-Marie y**
Schwartz, Jean-Charles

(74) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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**CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a un fármaco novedoso constituido por una asociación novedosa para usar como antipsicótico o más generalmente como
5 psicotropeo.

[0002] Cierta número de agentes psicotropos administrados de forma crónica tienen el inconveniente de inducir en los enfermos un excesivo aumento de peso que constituye una consecuencia extremadamente molesta.

[0003] Esto es particularmente cierto para los antipsicóticos de segunda
10 generación, los agentes más usados en la actualidad en la esquizofrenia (Blackburn G.L., J. Clin. Psych. 2000, 61, 36; Bobes J. y col., Schizophrenia Res. 2003, 62, 77) pero afecta también a un determinado número de antidepresivos y otros agentes psicotropos (Ackerman S. y Nolom L.J., CNS Drugs 1998, 9, 135).

[0004] De esta forma, el tratamiento continuado con agentes antipsicóticos tales
15 como olanzapina, risperidona, clozapina, quetiapina o antidepresivos tales como mirtazapina, amitriptilina o paroxetina inducen aumentos de peso mensuales de 1 a 2,5 kg y aumentos de peso totales que pueden superar los 4 kg (Bobes y col., 2003). Este efecto indeseable se produce en cerca del 50% de los enfermos tratados en los que se convierte en algo muy molesto, especialmente en las mujeres. Esto disminuye a
20 menudo el valor del tratamiento a los ojos del enfermo, quién reduce las dosis o incluso, lo abandona, lo que conduce a recaídas cada vez más difíciles de tratar. Además, está establecido que aumentos de peso de esta magnitud tienden de forma natural a aumentar de forma significativa los riesgos de diabetes de tipo 2, de afecciones cardiovasculares y del cáncer. Los diferentes intentos realizados para evitar
25 este efecto indeseable mediante la asociación de los antipsicóticos a agentes tales como fluoxetina (Bustillo J.R. y col. Neuropsychopharmacol. 2003, 28, 527), sibutramina (Heiman y col., World J. Biol. Psycho. 2001, 2, 2515), amantadina (Baptista y col., Pharmacopsychiatry 1997, 30, 43) o tamoxifeno (Baptista y col., Pharmacopsychiatry 1997, 57, 215) no se han demostrado lo suficiente como para transformarse en una
30 aplicación terapéutica.

[0005] El mecanismo de aparición de este efecto indeseable está discutido, ya que la mayor parte de los agentes psicotropos interactúan con varios receptores cerebrales. Se ha mencionado especialmente a este respecto el bloqueo de los receptores 5HT_{2A}, 5HT_{2c}, α -adrenérgicos o histaminérgicos H₁.

35 [0006] La solicitud EP 0 982 300 así como la solicitud US 2002/065278 describen

antagonistas o agonistas inversos del receptor H_3 de la histamina. Sin embargo, dichos documentos no describen ni sugieren las asociaciones de dichos compuestos con un agente antipsicótico o antidepresivo antagonista del receptor H_1 de la histamina.

[0007] Liedtke y col., Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 367, 1, 2003, 43-50, Meier Galina y col., European Journal of Pharmaceutical Sciences, 13, 2001, 249-259 y Shadbolt y col., Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, 14, 9, 1971, 836-842 describen varios antagonistas del receptor H_3 de la histamina.

[0008] La presente invención tiene por objeto resolver estos inconvenientes y permitir los tratamientos antipsicóticos o más genéricamente psicotropos mediante psicotropos neurolépticos denominados de segunda generación, evitando o limitando al mismo tiempo el aumento de peso relacionado con el tratamiento y evitando o retrasando la aparición de complicaciones asociadas y especialmente los riesgos de diabetes de tipo 2, de afecciones cardiovasculares y/o de enfermedades neoplásicas.

[0009] Otro objeto de la invención es proporcionar un medio de tratamiento de ese tipo sensiblemente exento de otros efectos secundarios.

[0010] Otro objeto adicional de la invención es, en determinados casos, mejorar la eficacia del tratamiento antipsicótico.

[0011] La presente invención tiene por objeto un fármaco novedoso que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un antipsicótico o un antidepresivo (A), que muestra sólo un efecto indeseable de aumento del peso corporal o de sedación debido principalmente a un efecto antagonista de la histamina (H_1), elegido entre agentes antipsicóticos tales como olanzapina, risperidona, clozapina, quetiapina o antidepresivos tales como mirtazapina, aripiprazol y más preferentemente olanzapina y un antagonista y/o agonista inverso (B) del receptor H_3 de la histamina, estando presente dicho antipsicótico o antidepresivo en el fármaco en una cantidad terapéuticamente eficaz para el efecto antipsicótico o antidepresivo buscado, y estando presente dicho antagonista y/o agonista inverso del receptor H_3 de la histamina en una cantidad terapéuticamente eficaz para asegurar al menos uno de los siguientes tres efectos: supresión o al menos limitación del efecto indeseable de aumento de peso, supresión o al menos limitación del efecto indeseable sobre la vigilia, aumento del efecto procognitivo del tratamiento.

[0012] Preferentemente, las dosis de antipsicótico y/o de antidepresivo son iguales o similares a las de los fármacos antipsicóticos o antidepresivos correspondientes ya usados.

[0013] Los antagonistas/antagonistas inversos (B) de la histamina para el receptor H_3 responden a la fórmula (II) de la reivindicación 1. Concretamente se puede utilizar según la presente invención, un derivado de imidazol, estando descritos muchos derivados, por ejemplo, en los documentos listados a continuación.

5 **[0014]** Los compuestos (B) se han descrito en la solicitud PCT/EP99/01744 (US SN09/622199, y en la solicitud divisional 10/856,838).

[0015] Preferentemente, en la fórmula (II), R^1 y R^2 tomados a la vez junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un compuesto cíclico de nitrógeno saturado.

i)



10

con m de 2 a 8, preferentemente 5; y representando R^{a-b} independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C_1-C_6 , preferentemente un átomo de hidrógeno;

[0016] Preferentemente, en la fórmula (II), la cadena A'' se selecciona entre las cadenas de hidrocarburos saturados o insaturados, lineales o ramificados, que
15 contienen de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente, cadenas de alquilo C_1-C_6 ;

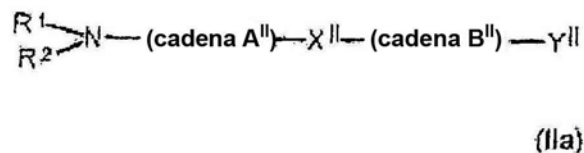
[0017] Preferentemente, en la fórmula (II), X'' es $-O-$;

[0018] Preferentemente, en la fórmula (II), B'' se selecciona entre un grupo arilo, una cadena de alquilenos lineal $-(CH_2)_n-$, siendo n de 1 a 5, o una cadena de alquilenos ramificada que contiene de 2 a 8 átomos de carbono, estando la cadena de alquilenos
20 eventualmente interrumpida por uno o varios átomos de oxígeno o de azufre; preferentemente una cadena de alquilenos lineal $-(CH_2)_n-$, siendo n de 1 a 5;

[0019] Preferentemente en la fórmula general (II), Y'' representa un grupo fenilo no sustituido o mono o polisustituido por uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados entre átomos de halógeno, OCF_3 , $-CN$, $-alquilo$, $-arilo$, $-alquilCOAlquilo$, $-COOAlquilo$, $-COalquilo$, $-COarilo$, $-COaralquilo$, $-COcicloalquilo$, $-OH$, $-alquil(OH)$, $-alquil(Oalquilo)$, $-Oarilo$, $-NHCOAlquilo$, $-Oalquilo$, $-C(alquil)=N-OH$, $-C(alquil)=N-O(alquil)$, $-NO_2$, $-NH_2$, CHO , CF_3 , $SO_2N(alquil)_2$ tal como $SO_2N(CH_3)_2$, o un núcleo de fenilo condensado con un heterociclo que contiene un heteroátomo de nitrógeno o a un carbociclo, pudiendo estar dicho núcleo condensado
25 eventualmente sustituido por los sustituyentes anteriormente citados; preferentemente,
30

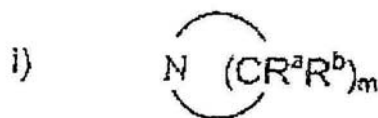
Y^{II} representa un grupo fenilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno.

[0020] Entre los compuestos de fórmula (II), se prefieren los de fórmula (IIa)



en la que:

- 5 R¹ y R², iguales o diferentes, representa cada uno independientemente
- un compuesto cíclico de nitrógeno saturado



estando m comprendido entre 2 y 8,

R^{a-b} se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno o un radical

10 alquilo C₁-C₄, y

ii) la cadena A^{II} se selecciona entre un grupo alquilo lineal -(CH₂)_{nII}- para el que n_{II} es 3;

iii) el grupo X^{II} es -O-;

iv) la cadena B^{II} es un grupo alquilo lineal que contiene 3 átomos de carbono; y

- 15 v) el grupo Y^{II} representa un grupo fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre átomos de halógeno, OCF₃, CHO, CF₃, SO₂N(alquilo)₂ tal como SO₂N(CH₃)₂, NO₂, S(aril), SCH₂(fenil), -alquilCOAlquilo, -COOAlquilo, -COalquilo, -COarilo, -COaralquilo, -COcicloalquilo, -alquil(OH), -alquil(Oalquilo), -Oarilo, -NHCOAlquilo, -Oalquilo, -C(alquilo)=N-OH, -C(alquilo)=NO(alquilo), -NO₂, -NH₂, un alqueno lineal o ramificado, un alquino lineal o ramificado sustituido eventualmente por un radical trialquilsililo, -O(alquilo), -O(aril), -CH₂CN, una cetona, un aldehído, una sulfona, un acetal, un alcohol, un alquilo C₁-C₄, -CH=CH-CHO, -C(alquilo)=N-OH, -C(alquilo)=N-O(alquilo) y otros derivados cetónicos, -CH=NOH, -CH=NO(alquilo), y otros derivados aldehídos, -C(alquilo)=NH-NH-
- 20 CONH₂, O-fenilo o -OCH₂(fenil), -C(cicloalquilo)=NOH, -C(cicloalquilo)=N-O(alquilo).

[0021] Preferentemente en la fórmula (IIa), m es igual a 4 ó 5.

[0022] Preferentemente en la fórmula (IIa), -NR¹R² se selecciona entre el grupo piperidilo o pirrolidinilo.

[0023] Preferentemente en la fórmula (IIa), R^a es un átomo de hidrógeno.

[0024] Preferentemente en la fórmula (IIa), el un compuesto cíclico de nitrógeno saturado está mono- o disustituido.

[0025] Preferentemente en la fórmula (IIa), el un compuesto cíclico de nitrógeno saturado está monosustituido con un grupo alquilo, preferentemente metilo.

5 **[0026]** Preferentemente, en la fórmula (IIa), dicho(s) sustituyente(s) está(n) en posición beta con respecto al átomo de nitrógeno.

[0027] Preferentemente, en la fórmula (IIa), Y^{II} representa un grupo fenilo al menos monosustituido por un grupo cetónico incluyendo una cetona de cadena alifática C₁-C₈ y eventualmente sustituida por un grupo hidroxilo, un grupo
10 cicloalquilcetona, arailalquilcetona o arilalquenilcetona, en la que el grupo arilo está eventualmente sustituido, , o un grupo heteroarilcetona.

[0028] Preferentemente en la fórmula (IIa), Y^{II} es un fenilo al menos monosustituido por -CHO, una cetona, un aldehído, -CH=CH-CHO, -C(alquilo)=N-OH, -C(alquilo)=N-O(alquilo) y otros derivados cetónicos, -CH=N-OH, -CH=NO(alquilo) y
15 otros derivados aldehído, -C(cicloalquilo)=NOH, -C(cicloalquilo)=N-O(alquilo). Preferentemente en la fórmula (IIa), Y^{II} es un fenilo sustituido por un átomo de halógeno.

[0029] Preferentemente, el compuesto de fórmula (IIa) se selecciona entre:

- 3-Fenilpropil 3-piperidinopropil éter
- 20 - 3-(4-Clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter
- 3-Fenilpropil 3-(4-metilpiperidino)propil éter
- 3-Fenilpropil 3-(3,5-cis-dimetilpiperidin)propil éter
- 3-Fenilpropil 3-(3,5-trans-dimetilpiperidin)propil éter
- 3-Fenilpropil 3-(3-metilpiperidin)propil éter
- 25 - 3-Fenilpropil 3-pirrolidinopropil éter
- 3-(4-Clorofenil)propil 3-(4-metilpiperidin)propil éter
- 3-(4-Clorofenil) propil 3-(3,5-cis-dimetil piperidin)propil éter
- 3-(4-Clorofenil) propil 3-(3,5-trans-dimetil piperidin)propil éter.

[0030] De forma aún más preferente, el compuesto de fórmula (IIa) es el 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinopropil éter, o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o sales hidratadas, o las estructuras cristalinas polimorfas de dichos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

[0031] Preferentemente, los compuestos de fórmula (IIa) se presentan en forma de sales farmacéuticamente aceptables y dichas sales se seleccionan entre clorhidrato,
35 bromohidrato, hidrogenomaleato o hidrogenooxalato.

[0032] Las fórmulas y definiciones de compuestos según la invención indicados a continuación representan compuestos en forma libre así como sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o sales hidratadas, o las estructuras cristalinas polimorfas de dichos compuestos, o sus isómeros ópticos, racematos, 5 diastereoisómeros o enantiómeros.

[0033] Más precisamente, los compuestos pueden estar igualmente presentes en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o sales hidratadas, o las estructuras cristalinas polimorfas de dichos compuestos, o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros, que tengan la función de un ligando 10 antagonista de los receptores de la histamina H₃.

[0034] Las sales preferidas incluyen clorhidrato, bromohidrato, hidrogenomaleato o hidrogenooxalato.

[0035] Un compuesto particularmente preferido es el compuesto identificado como BF2649, es decir el 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinopropil éter, igualmente 15 denominado 1-{3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil}piperidina.

[0036] Los antagonistas del receptor H₃ así como los agonistas inversos se han descrito en los documentos siguientes EP 197 840, EP 494 010, WO93/14070 WO96/29315 US 6,248,765, WO92/15567, WO93/20061, WO93/20062, WO95/11894, US 5,486,526, WO93/12107, WO93/12108, WO95/14007, 20 WO95/06037, WO97/29092, EP 680960, WO96/38141, WO96/38142, WO96/40126, Plazzi y col., Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 881, Clitherow y col., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 6(7), 883-838 (1996), Wolin y col., Bioorg. & Med. Chem. Lett.; 8, 2157 (1998), así como los documentos WO 03/11856 A1 20030213; WO 03/24928 A2 20030327; WO 03/24929 A1 20030327; WO 02/79168 A1 20021010; WO 02/24695 25 A2 20020328; WO 02/12224 A2 20020214; WO 02/32893 A2 20020425; WO 02/12190 A2 20020214; US 2002183309 A1 20021205; WO 02/76925 A2 20021003; WO 02/12214 A2 20020214; WO 02/13821 A1 20020221; US 2002111340 A1 20020815; WO 02/06223 A1 20020124; WO 01/81317 A1 20012201; WO 01/74810 A2 20011011; WO 01/74813 A2 20011011; WO 01/68652 A1 20010920; WO 30 01/68651 A1 20010920; WO 01/74815 A2 20011011; WO 01/74814 A1 20011011; WO 01/66534 A2 20010913; US 6166060 20001226; US 6100279 20000808; US 6034251 A 20000307; EP 978512 A1 20000209; WO 00/06254 A2 20000210; WO 00/42023 A1 20000720; WO 00/53596 A2 20000914; WO 00/23438 A1 20000427; WO 00/06552 A1 20000210; WO 00/64884 A1 20001102; WO 00/63208 A1 35 20001026; US 5932596 A 19990803; WO 99/05114 A2 19990204; US 6008240 A

19991228; WO 99/24421 A1 19990520; WO 99/42458 A1 19990826; WO 99/05141 A1 19990204; US 5990317 A 19991123; WO 99/05115 A1 19990204; US 5869479 A 19990209; US 5837718 A 19981117; US 5639775 A 19970617; WO 97/29092 A1 19970814; US 5463074 A- 19951031; WO 94/17058 A1 19940804; WO 93/12093 A1 5 19930624; US 5217986 A 19930608; WO 91/17146 A1 19911114.

[0037] Como compuestos individuales, se pueden citar:

- 1-(5-fenoxipentil)-piperidina
- 1-(5-fenoxipentil)-pirrolidina
- N-metil-N-(5-fenoxipentil)-etilamina
- 10 1-(5-fenoxipentil)-morfolina
- N-(5-fenoxipentil)-hexametileneimina
- N-etil-N-(5-fenoxipentil)-propilamina
- 1-(5-fenoxipentil)-2-metil-piperidina
- 1-(5-fenoxipentil)-4-propil-piperidina
- 15 1-(5-fenoxipentil)-4-metil-piperidina
- 1-(5-fenoxipentil)-3-metil-piperidina
- 1-acetil-4-(5-fenoxipentil)-piperazina
- 1-(5-fenoxipentil)-3,5-trans-dimetil-piperidina
- 1-(5-fenoxipentil)-3,5-cis-dimetil-piperidina
- 20 1-(5-fenoxipentil)-2,6-cis-dimetil-piperidina
- 4-carboetoxi-1-(5-fenoxipentil)-piperidina
- 3-carboetoxi-1-(5-fenoxipentil)-piperidina
- 1-[3-(4-ciclopropilcarbonilfenoxi) propil]-piperidina
- 1-[3-(4-acetilfenoxi)-2-R-metilpropil] piperidina
- 25 1-[3-(4-ciano fenoxi)propil]-4-metilpiperidina
- 1-[3-(4-ciano fenoxi)propil]-3-metilpiperidina
- 1-[3-(4-acetilfenoxi)-2-S-metilpropil] piperidina
- 1-{3-[4-(3-oxobutil)fenoxi] propil} piperidina
- 1-[3-(4-ciano-3-fluorofenoxi)propil] piperidina
- 30 1-[3-(4-nitrofenoxi)propil]-3-metilpiperidina
- 1-[3-(4-ciano fenoxi)propil]-2-metilpiperidina
- 1-[3-(4-nitrofenoxi)propil]-2-metilpiperidina
- 1-[3-(4-nitrofenoxi)propil]-4-metilpiperidina
- 1-[3-(4-ciano fenoxi)propil]-2,6-dimetilpiperidina
- 35 1-[3-(4-propionilfenoxi)propil]-3-metilpiperidina

- 1-[3-(4-ciclobutilcarbonilfenoxi)propil] piperidina
- 1-[3-(4-ciclopentilcarbonilfenoxi) propil]piperidina
- 1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-cis-2-metil-5-etilpiperidina
- 1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-trans-2-metil-5-etilpiperidina
- 5 1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-cis-3,5-dimetilpiperidina
- 1-[3-(4-propionilfenoxi)propil]-4-metilpiperidina
- 1-[3-(4-propionilfenoxi)propil]-2-metilpiperidina
- 1-{3-[4-(1-idroxiipropil)fenoxi]propil}-3-metilpiperidina
- 1-{3-[4-(1-idroxiipropil)fenoxi]propil}-4-metilpiperidina
- 10 1-[3-(4-propionilfenoxi)propil]-2-metilpiperidina
- 1-[3-(4-propionilfenoxi)propil]-4-metilpiperidina metoxima
- 1-[3-(4-cianofenoxi)propil]-trans-3,5-dimetilpiperidina
- 1-[3-(4-ciclopropilcarbonilfenoxi)propil]-trans-3,5-dimetil piperidina
- 1-[3-(4-ciclopropilcarbonilfenoxi)propil]-cis-3,5-dimetil piperidina
- 15 1-[3-(4-carbometoxifenoxi)propil] piperidina
- 1-[3-(4-propenilfenoxi)propil]-2-metil piperidina
- 1-[3-(4-propionilfenoxi)propil]-2-metilpiperidina
- 1-{3-[4-(1-etoxiipropil)fenoxi]propil}-2-metil piperidina
- 1-[3-(4-propionilfenoxi)propil]-4-metilpiperidina
- 20 1-[3-(4-bromofenoxi)propil]piperidina
- 1-[3-(4-nitrofenoxi)propil]piperidina
- 1-[3-(4-N,N-dimetilsulfonamidofenoxi) propil]piperidina
- 1-[3-(4-isopropilfenoxi)propil]piperidina
- 1-[3-(4-sec-butilfenoxi)propil]piperidina
- 25 1-[3-(4-propilfenoxi)propil]piperidina
- 1-[3-(4-etilfenoxi)propil]piperidina
- 1-(5-fenoxipentil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina
- 1-[5-(4-nitrofenoxi)-pentil]-pirrolidina
- 1-[5-(4-clorofenoxi)-pentil]-pirrolidina
- 30 1-[5-(4-metoxifenoxi)-pentil]-pirrolidina
- 1-[5-(4-metilfenoxi)-pentil]-pirrolidina
- 1-[5-(4-cianofenoxi)-pentil]-pirrolidina
- 1-[5-(2-naftiloxi)-pentil]-pirrolidina
- 1-[5-(1-naftiloxi)-pentil]-pirrolidina -
- 35 1-[5-(3-clorofenoxi)-pentil]-pirrolidina

- 1-[5-(4-fenilfenoksi)-pentil]-pirrolidina
- 1-{5-[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftil)-oksi]-pentil}-pirrolidina
- 1-[5-(3-fenilfenoksi)-pentil]-pirrolidina
- 1-(5-fenoxipentil)-2,5-dihidropirrole
- 5 1-{5-[1-(5,6,7,8-tetrahidronaftil)-oksi]-pentil}-pirrolidina
- 1-(4-fenoxibutil)-pirrolidina
- 1-(6-fenoxihexil)-pirrolidina
- 1-(5-feniltiopentil)-pirrolidina
- 1-(4-feniltiobutil)-pirrolidina
- 10 1-(3-fenoxipropil)-pirrolidina
- 1-[5-(3-nitrofenoksi)-pentil]-pirrolidina
- 1-[5-(4-fluorofenoksi)-pentil]-pirrolidina
- 1-[5-(4-nitrofenoksi)-pentil]-3-metil-piperidina
- 1-[5-(4-acetilfenoksi)-pentil]-pirrolidina
- 15 1-[5-(4-aminofenoksi)-pentil]-pirrolidina
- 1-[5-(3-cianofenoksi)-pentil]-pirrolidina
- N-[3-(4-nitrofenoksi)-propil]-dietilamina
- N-[3-(4-cianofenoksi)-propil]-dietilamina
- 1-[5-(4-benzoilfenoksi)-pentil]-pirrolidina
- 20 1-{5-[4-(fenilacetil)-fenoksi]-pentil}-pirrolidina
- N-[3-(4-acetilfenoksi)-propil]-dietilamina
- 1-[5-(4-acetamidofenoksi)-pentil]-pirrolidina
- 1-[5-(4-fenoxifenoksi)-pentil]-pirrolidina
- 1-[5-(4-N-benzamidofenoksi)-pentil]-pirrolidina
- 25 1-{5-[4-(1-hidroxietil)-fenoksi]-pentil}-pirrolidina
- 1-[5-(4-cianofenoksi)-pentil]-dietilamina
- 1-[5-(4-cianofenoksi)-pentil]-piperidina
- N-[5-(4-cianofenoksi)-pentil]-dimetilamina
- N-[2-(4-cianofenoksi)-etil]-dietilamina
- 30 N-[3-(4-cianofenoksi)-propil]-dimetilamina
- N-[4-(4-cianofenoksi)-butil]-dietilamina
- N-[5-(4-cianofenoksi)-pentil]-dipropilamina
- 1-[3-(4-cianofenoksi)-propil]-pirrolidina
- 1-[3-(4-cianofenoksi)-propil]-piperidina
- 35 N-[3-(4-cianofenoksi)-propil]-hexametileneimina

- N-[6-(4-cianofenoxi)-hexil]-dietilamina
 N-[3-(4-cianofenoxi)-propil]-dipropilamina
 N-3-[4-(1-hidroxietyl)-fenoxi]-propil-dietilamina
 4-(3-dietilaminopropoxi)-acetofenona-oxima
- 5 1-[3-(4-acetilfenoxi)-propil]-piperidina
 1-[3-(4-acetilfenoxi)-propil]-3-metil-piperidina
 1-[3-(4-acetilfenoxi)-propil]-3,5-trans-dimetil-piperidina
 1-[3-(4-acetilfenoxi)-propil]-4-metil-piperidina
 1-[3-(4-propionilfenoxi)-propil]-piperidina
- 10 1-[3-(4-acetilfenoxi)-propil]-3,5-cis-dimetil-piperidina
 1-[3-(4-formilfenoxi)-propil]-piperidina
 1-[3-(4-isobutirilfenoxi)-propil]-piperidina
 N-[3-(4-propionilfenoxi)-propil]-dietilamina
 1-[3-(4-butililfenoxi)-propil]-piperidina
- 15 1-[3-(4-acetilfenoxi)-propil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina
 α -(4-Acetilfenoxi)- α' -(4-metilpiperidino)p-xilol
 α -(4-Acetilfenoxi)- α' -(3,5-cis-dimetilpiperidino)p-xilol
 α -(4-Acetilfenoxi)- α' -(3,5-trans-dimetilpiperidino)p-xilol
 α -(4-Acetilfenoxi)- α' -(2-metilpirrolidino)p-xilol
- 20 α -(4-Ciclopropilcarbonilfenoxi)- α' -piperidino-p-xilol
 α -(4-Ciclopropilcarbonilfenoxi)- α' -(4-metilpiperidino)p-xilol
 α -(4-Ciclopropilcarbonilfenoxi)- α' -pirrolidino-p-xilol
 3-Fenilpropil 3-(4-metilpiperidino)propil éter
 3-Fenilpropil 3-(3,5-cis-dimetilpiperidino)propil éter
- 25 3-Fenilpropil 3-(3,5-trans-dimetilpiperidino)propil éter
 3-Fenilpropil 3-(3-metilpiperidino)propil éter
 3-Fenilpropil 3-pirrolidinopropil éter
 3-(4-Clorofenil)propil 3-(4-metilpiperidino)propil éter
 3-(4-Clorofenil)propil 3-(3,5-cis-dimetilpiperidino)propil éter
- 30 3-(4-Clorofenil)propil 3-(3,5-trans-dimetilpiperidino)propil éter
 4-(6-Piperidinohexilamino)quinolina
 2-Metil 4-(3-piperidinopropilamino)quinolina
 2-Metil 4-(6-piperidinohexilamino)quinolina
 7-Cloro-4-(3-piperidinopropilamino)quinolina
- 35 7-Cloro-4-(4-piperidinobutilamino)quinolina

- 7-Cloro-4-(8-piperidinooctilamino)quinolina
- 7-Cloro-4-(10-piperidinodecilamino)quinolina
- 7-Cloro-4-(12-piperidinododecilamino)quinolina
- 7-Cloro-4-(4-(3-piperidinopropoxi)fenilamino)quinolina
- 5 7-Cloro-4-(2-(4-(3-piperidinopropoxi)fenil)etilamino)quinolina
- 4-(6-Piperidinohexanoil)fenil 3-piperidinopropil éter
- 5-Nitro-2-(5-piperidinopentilamino)piridina
- 3-Nitro-2-(6-piperidinopentilamino)piridina
- 5-Amino-2-(6-piperidinopentilamino)piridina
- 10 2-(6-Piperidinohexilamino)quinolina
- N-(4-Clorobenzil)-N'-ciclohexil-3-piperidinopropil isotiourea
- 2-(6-Piperidinohexilamino)benzotiazol
- 10-Piperidinodecilamina
- 3-Fenilpropil 3-(N,N-dietilamino)propil éter
- 15 N-(3-(N,N-Dietilamino)propil)N'-fenilurea
- N-Ciclohexilmetil-N'-(3-piperidinopropil)guanidina
- N-(4-Bromobenzil)-N'-(4-piperidinobutil)sulfamida
- 3-Cloro-N-(4-piperidinobutil)-N-metil-bencenosulfonamida
- N-(4-Clorobenzil)-2-(4-piperidinometil) fenil) etanamidina
- 20 1-(5-Ciclohexilpentanoil)-1,4-bipiperidina
- cis-1-(6-Ciclohexil-3-hexen-1-il)piperidina
- trans-1-(6-Ciclohexil-3-hexen-1-il)piperidina
- 1-(2-(5,5-Dimetil-1-hexin-1-il)ciclopropil)piperidina
- 3,3-Dimetilbutil 3-piperidinopropil éter
- 25 3-Fenilpropil 3-piperidinopropil éter
- 3-(4-Clorofenil)propil 3-piperidinopropil éter
- 2-Benzothiazolil 3-piperidinopropil éter
- 3-Fenilpropil 3-(4-metilpiperidino)propil éter
- 3-Fenilpropil 3-(3,5-cis-dimetilpiperidino)propil éter
- 30 3-Fenilpropil 3-(3,5-trans-dimetilpiperidino)propil éter
- 3-Fenilpropil 3-(3-metilpiperidino)propil éter
- 3-Fenilpropil 3-pirrolidinopropil éter
- 3-(4-Clorofenil)propil 3-(4-metilpiperidino)propil éter
- 3-(4-Cloro fenil) propil 3-(3,5-cis-dimetilpiperidin) propil éter
- 35 3-(4-Cloro fenil) propil 3-(3,5-trans-dimetilpiperidin) propil éter

- 3-Fenilpropil 3-(N,N-dietilamino)propil éter
 N-Fenil-3-piperidinopropil carbamato
 N-Pentil-3-piperidinopropil carbamato
 (S)-(+)-N-[2-(3,3-Dimetil)butil]-3-piperidinopropil carbamato
- 5 3-Ciclopentil-N-(3-(1-pirrolidinil)propil)propanamida
 N-Ciclohexil-N'-(1-pirrolidinil-3-propil)urea
 2-((2-Piperidinoetil)amino)benzotiazol
 5-Piperidinopentilamina
 2-Nitro-5-(6-piperidinohexil)piridina
- 10 3-Nitro-2-(6-piperidinohexilamino)piridina
 2-(6-Piperidinohexilamino)pirimidina
 N-(6-Fenilhexil)piperidina
 N-(3-(N,N-Dietilamino)propil)N'-fenilurea
 N-Ciclohexilmetil-N'-(3-piperidinopropil)guanidina
- 15 3-(3,4-Dimetoxifenil)propil 3-piperidinopropil éter
 3-(4-Fluorofenil)propil 3-pirrolidinopropil éter
 3-(4-Hidroxil-3-metoxifenil)propil 3-piperidinopropil éter
 3-(3-Hidroxil-4-metoxifenil)propil 3-piperidinopropil éter
 3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)propil 3-piperidinopropil éter
- 20 3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)propil 3-pirrolidinopropil éter
 1-[3-(4-butilfenoxi)propil]piperidina
 1-[3-(4-fenilfenoxi)propil]piperidina
 1-{3-[4-(3-oxobutil)fenoxi]propil}-3, 5-trans-dimetil-piperidina
 1-{3-[4-(3-oxobutil)fenoxi]propil}-3,5-cis-dimetil-piperidina
- 25 1-[3-(4-butilfenoxi)propil]-3,5-trans-dimetil-piperidina
 1-[3-(4-butilfenoxi)propil]-3,5-cis-dimetil-piperidina
 1-[3-(4-fenilfenoxi)propil]-3,5-trans-dimetil-piperidina
 1-[3-(4-fenilfenoxi)propil]-3,5-cis-dimetil-piperidina
 o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o sales hidratadas, o las estructuras
- 30 cristalinas polimorfas de dichos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.
- [0038]** Como compuestos individuales, se pueden citar especialmente:
- 3-fenilpropil 3-pipéridinopropil éter;
 1-[5-(4-acétamidofenoxi)-pentil]-pirrolidina;
- 35 1-(3-[4-oxobutil]fenoxil)propil]piperidina;

- 1-(3-[4-(1-hidroxipropil)fenoxi]propil)-3-metilpiperidina;
 1-3-[4-(1-hidroxipropil)fenoxi]propil)-4-metilpiperidina;
 1-[3-(4-cianofenoxi)-propil]-piperidina;
 N-[3-(4-cianofenoxi)-propil]-hexametileneimina;
- 5 1-[3-(4-acétilfenoxi)-propil]-3-metil-piperidina;
 1-(3-[4-(1-éthoxipropil)fenoxi]propil)-2-metilpiperidina oxima;
 1-[3-(4-bromofenoxi)propil]piperidina;
 1-[3-(4-isopropilfenoxi)propil]piperidina;
 1-[3-(4-sec-butilfenoxi)propil]piperidina;
- 10 1-[3-(4-propilfenoxi)propil]piperidina;
 1-[3-(4-etilfenoxi)propil]piperidina.
- [0039]** Estos compuestos se han descrito en la solicitud PCT/EP99/05744 (WO00/06254). Pueden prepararse por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos en dicha solicitud, o por cualquier otro procedimiento conocido del experto
- 15 en la técnica.
- [0040]** Concretamente, los productos siguientes se han preparados según estos procedimientos y tienen las siguientes propiedades:
- 3-(3,4-Dimetoxifenil)propil 3-piperidinopropil éter (sal de oxalato): F = 111°C
 3-(4-Fluorofenil)propil 3-pirrolidinopropil éter (sal de oxalato): F = 106°C
- 20 3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)propil 3-piperidinopropil éter (sal de oxalato): F = 110-111°C
 3-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)propil 3-piperidinopropil éter (sal de oxalato): F = 101-103°C
 3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)propil 3-piperidinopropil éter (sal de oxalato): F = 125-
- 25 126°C
 3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)propil 3-pirrolidinopropil éter (sal de oxalato): F = 87-88°C
 1-{3-[4-(3-oxobutil)fenoxi]propil}-3,5-cis-dimetil-piperidina (sal de oxalato): F = 114°C
 1-{3-[4-(3-oxobutil)fenoxi]propil}-3,5-trans-dimetil-piperidina (sal de oxalato): F =
- 30 120°C
- [0041]** Las proporciones del compuesto (A) con respecto al compuesto (B) son preferentemente de 5 a 100 mg, más preferentemente de 5 a 80 mg de compuesto (B) por 0,5 a 50 mg de compuesto (A).
- [0042]** Para el compuesto (A), se preferirá usar, en cuanto a posología,
- 35 dosificaciones idénticas o similares a las dosificaciones habitualmente utilizadas en los

tratamientos antipsicóticos o antidepresivos.

[0043] Sin embargo, en una realización particular, y teniendo en cuenta un efecto antipsicótico o antidepresivo propio del compuesto (B), las dosis de compuesto (A) puede disminuirse, por ejemplo, a un 50-90%, de la dosis usual.

5 **[0044]** Para el compuesto (B), la dosis utilizada puede corresponder a una dosis habitual tal como la que se enseña en la solicitud de patente anteriormente citada o de 5-80 mg, por ejemplo 20-50 mg del compuesto BF 2649.

[0045] Sin embargo, en una realización perfeccionada, estas dosis pueden disminuirse, siendo preferentemente iguales al menos al 10 a 15% de la de la dosis
10 habitual, por ejemplo 50% de la dosis habitual.

[0046] El fármaco según la invención puede administrarse por cualquier vía de administración que sea adecuada para administrar el antipsicótico o como antidepresivo. Preferentemente, está prevista una administración oral.

[0047] En consecuencia, el medicamento puede estar en forma de comprimidos,
15 cápsulas, polvos o cualquier otra forma de preparación oral sólida o en cualquier otra forma de preparación bebible. La formulación puede estar asociada a un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo para la preparación de comprimidos o cápsulas o para una preparación bebible tal como los vehículos utilizados de manera completamente clásica en la farmacopea y expresamente ya utilizados para los
20 neurolépticos descritos en la invención.

[0048] Para determinar los neurolépticos u otros fármacos antipsicóticos y/o antidepresivos (A) susceptibles de ser utilizados en los fármacos según la invención, se pueden investigar mediante ensayos *in vitro*, eventualmente *in vivo*, los agentes psicotropos que bloquean los receptores H₁- Dichos ensayos se describen por ejemplo
25 en Quach y col., Eur. J. Pharmacol., 1979, 60, 391.

[0049] Así, entre los fármacos psicotropos, se pueden describir, además de los antipsicóticos y antidepresivos descritos anteriormente, la carbamazepina.

[0050] La invención tiene igualmente por objeto la utilización de un antagonista y/o agonista inverso del receptor H₃ de la histamina, es decir, de un compuesto (B) tal
30 como se ha descrito anteriormente, para la preparación de un fármaco destinado a administrarse como complemento de un tratamiento psiquiátrico mediante un antipsicótico o un antidepresivo (A) tal como se ha descrito anteriormente para evitar o corregir los efectos indeseables de un tratamiento de ese tipo sobre la vigilia ocasionada o susceptibles de ser ocasionados por dicho tratamiento.

35 **[0051]** Según otro aspecto preferido, dicho efecto indeseable es, en particular, la

epilepsia y/o las convulsiones. La epilepsia y/o las convulsiones se han observado concretamente como un efecto inducido por olanzapina, o de risperidona, clozapina, mirtazapina. Según otro aspecto preferido, la presente invención se refiere entonces a la utilización de un antagonista y/o agonista inverso del receptor H₃ de la histamina, es
5 decir de un compuesto (B) tal como se ha descrito anteriormente, para la preparación de un fármaco destinado a administrarse como complemento de un tratamiento psiquiátrico por un antipsicótico o un antidepresivo (A) para evitar o corregir la epilepsia y/o las convulsiones.

[0052] La invención tiene igualmente por objeto la utilización de un compuesto de
10 ese tipo para la preparación de un fármaco destinado a administrarse como complemento de un tratamiento mediante un antipsicótico o antidepresivo (A) con el fin de potenciar los efectos terapéuticos de dicho tratamiento sobre la esfera cognitiva.

[0053] La invención tiene igualmente por objeto un antagonista y/o agonista inverso del receptor H₃ de la histamina (B) tal como se ha definido anteriormente para
15 evitar o corregir los efectos indeseables de un tratamiento psiquiátrico con un antipsicótico o un antidepresivo (A) que muestra un efecto antagonista del receptor de la histamina H₁ y seleccionado entre olanzapina, clozapina, risperidona, quietapina, mirtazapina, aripiprazol, paroxetina y amitriptilina, sobre el aumento de peso ocasionado o susceptible de ser ocasionado por dicho tratamiento para la
20 administración como complemento de un tratamiento de ese tipo.

[0054] La invención se refiere igualmente a la utilización de un compuesto (A) y de un compuesto (B) tal como se han definido más arriba para la preparación de un fármaco para prevenir y/o tratar una patología seleccionada entre: la esquizofrenia, la depresión, la psicosis, los trastornos mentales, la manía, los trastornos afectivos
25 bipolares.

[0055] Los usos según la invención pueden conllevar la fabricación de un fármaco que contiene, a la vez, el compuesto (A) y el compuesto (B) tal como se han definido más arriba.

[0056] Estos usos pueden igualmente prever la fabricación de un conjunto de
30 composiciones diferenciadas, una que contiene el compuesto (A) y la otra contiene el compuesto (B), en asociación en una misma presentación.

[0057] Finalmente, los usos según la invención pueden conllevar la fabricación de un fármaco destinado a prevenir o corregir dichos efectos indeseables del tratamiento anteriormente citado, o potenciar el efecto terapéutico sobre la esfera cognitiva en un
35 tratamiento de ese tipo, en forma de un fármaco que contiene única o esencialmente el

compuesto (B) como principio activo.

[0058] Un medicamento de ese tipo está fabricado preferentemente para una forma de administración oral, análoga a las descritas anteriormente.

[0059] La dosificación de un medicamento conlleva, preferentemente, una dosis
5 de compuesto (B) igual o inferior a la dosis normalmente preconizada por el uso ya conocido del compuesto (B). Preferentemente, esta dosis está comprendida entre 15 o 20% y hasta el 100% de esta dosis. Sin embargo, se pueden prever dosis superiores a esta dosis normalmente prevista para el compuesto (B).

[0060] El compuesto (B) puede así administrarse bien en forma de una asociación
10 con el compuesto antipsicótico o antidepresivo (A), formando un fármaco único, o bien, administrarse por separado, bien al mismo tiempo, bien independientemente, por ejemplo, con un intervalo de tiempo.

[0061] De forma preferida, la pauta terapéutica del compuesto (B) es idéntica o similar a la pauta terapéutica de administración del compuesto (A).

15 [0062] Otras ventajas y características de la invención aparecerán tras la lectura de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1: Asociación olanzapina - compuesto BF2649

[0063] Se prepara una formulación oral en forma de comprimidos o cápsulas o
20 preparación bebible que contiene de 5 a 80 mg de compuesto BF2649 y de 3 a 20 mg de olanzapina.

[0064] Una formulación de ese tipo se administra preferentemente una vez al día.

[0065] Preferentemente, la formulación asocia 20 a 60 mg de compuesto BF2649 a 20 mg de olanzapina para un adulto.

Ejemplo 2: Asociación risperidona - compuesto BF2649

25 [0066] Se prepara una formulación oral en forma de comprimidos o cápsulas o preparación bebible que contiene de 5 a 80 mg de compuesto BF2649 et 0,5 a 10 mg de risperidona.

[0067] Una formulación de ese tipo se administra preferentemente una vez al día.

[0068] Preferentemente, la formulación asocia 20 a 60 mg de compuesto BF2649
30 a 10 mg de risperidona para un adulto.

Ejemplo 3: Asociación aripiprazol - compuesto BF2649

[0069] Se prepara una formulación oral en forma de comprimidos o cápsulas o
preparación bebible que contiene de 5 a 80 mg de compuesto BF2649 et 10 a 30 mg de aripiprazol.

35 [0070] Una formulación de ese tipo se administra preferentemente una vez al día.

[0071] Preferentemente, la formulación asocia 20 a 60 mg de compuesto BF2649 a 10 a 30 mg de aripiprazol para un adulto.

[0072] Las asociaciones del compuesto BF2649 con clozapina o quietapina o con un antidepresivo como mirtazapina se realizan de manera similar.

5 **Ejemplo 4: Uso del compuesto BF2649**

[0073] Para preparar un fármaco destinado a uso para evitar o corregir los efectos indeseables de un tratamiento antipsicótico o antidepresivo, se prepara una composición para administración oral, concretamente en forma de comprimidos, cápsulas o preparación bebible, que contiene una dosis de 20 a 60 mg de compuesto
10 BF2649.

[0074] La invención permite así prevenir o corregir el aumento de peso debido a los antipsicóticos, antidepresivos y otros agentes psicotropos, así como el resto de efectos indeseables administrando simultáneamente un antagonista/agonista inverso del receptor H₃ de la histamina.

15 [0075] Sin desear quedar ligados por teoría alguna, los inventores creen poder explicar este efecto inesperado por las siguientes consideraciones:

- 1) los antagonistas/agonistas inversos H₃ aumentan considerablemente la liberación de histamina cerebral y, de este modo, protegen el receptor H₁ del bloqueo por numerosos agentes psicotropos gracias a un proceso de
20 competición,
- 2) los antagonistas/agonistas inversos H₃ tienden, por sí mismos, a disminuir la ingesta alimentaria (Sakata y col. Nutrition, 1997, 5, 403).
- 3) la acción de los antagonistas/agonistas inversos H₃ no se opone de forma alguna a la acción de los antipsicóticos o antidepresivos y por naturaleza
25 tendería a favorecerla. En efecto, por sí mismos, i) resultan activos en algunos «modelos» animales de la esquizofrenia (bloqueo de la activación psicomotora inducida por anfetamina sobre los antagonistas de NMDA), ii) ejercen un efecto procognitivo buscado en el tratamiento tanto de la esquizofrenia como de la depresión.
- 30 4) su efecto despertador puesto en evidencia en el ser humano, se opone por naturaleza al efecto sedante indeseable de numerosos agentes psicotropos. También se ha demostrado que un antagonista/agonista inverso H₃ administrado en el ser humano induce un aumento de ondas alfas de alta frecuencia, que se sabe están asociadas a los procesos cognitivos, indicando
35 de esta forma que este fármaco es útil para aumentar el efecto procognitivo de

los antipsicóticos, buscado en las psicosis y trastornos mentales asociados.

[0076] Estas observaciones se confirmaron mediante los siguientes resultados experimentales:

Ejemplo 5: Actividad de las combinaciones según la invención.

5 Datos en animales:

[0077] El compuesto BF2649 fue administrado a una dosis de 5 mg/kg por vía intraperitoneal, sólo o combinado con 0,15 mg/kg de olanzapina por boca a ratones en los que se indujo hiperlocomoción (por administración de 0,2 mg/kg de dizocilpina).

[0078] Los datos experimentales muestran que la administración independiente de
10 BF2649 o de olanzapina sólo tiene efectos marginales sobre la hiperlocomoción inducida por dizocilpina mientras que la administración de los 2 compuestos en asociación evita completamente el efecto hiperlocomotor de 0,2 mg/kg de dizocilpina.

[0079] Estos resultados establecen que el antagonista H₃ potencia los efectos de la olanzapina en un determinado número de ensayos con antipsicóticos.

15 Datos en seres humanos:

[0080] Un grupo de 6 varones voluntarios recibió por vía oral, sucesivamente, con una semana de intervalo: 1) un placebo 2) olanzapina a la dosis de 5 mg 3) BF 2649 a la dosis de 60 mg 4) una combinación de olanzapina y BF 2649 a las dosis anteriormente indicadas.

20 **[0081]** Los sujetos se analizaron a continuación durante un periodo de 24h en lo que respecta a los parámetros de seguimiento (EEG cuantitativo), de cognición (ensayos psicométricos variados) y de saciedad (cuestionarios de autoevaluación sobre sensaciones de hambre, deseo de comer, plenitud gástrica). Además, se procedió al análisis repetido de las tasas de ambos fármacos en sangre durante el nictémero.

25 **[0082]** Se ha constatado que la olanzapina, administrada sola, induce una sedación profunda acompañada de una disminución de las ondas rápidas del EEG y un aumento de las ondas lentas, una alteración profunda en los ensayos psicométricos especialmente de la atención, y un aumento muy marcado de la sensación de hambre. Respecto de estas distintas manifestaciones, sobre la base de los efectos secundarios
30 del antipsicótico, se han constatado efectos inversos con el BF 2649 y, sobre todo, una prevención a veces total de los efectos de la olanzapina cuando se asoció a esta última. Esta prevención en el campo de la saciedad fue confirmado por una normalización de la secreción de leptina alterada en los sujetos a los que se administró únicamente olanzapina.

35 **[0083]** Además, la asociación fue tolerada perfectamente y no condujo a

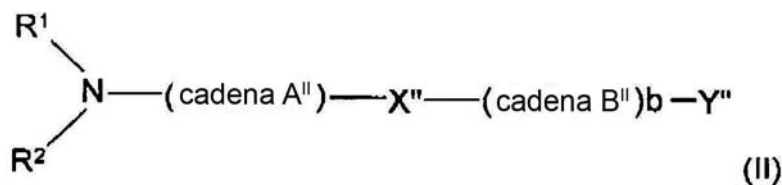
modificaciones marcadas de las tasas plasmáticas de cada uno de los medicamentos.

[0084] El efecto particularmente espectacular en el campo del apetito indica que la asociación tiende por naturaleza a prevenir el desarrollo de la ganancia de peso, de la diabetes de tipo II y del síndrome metabólico que acompañan a menudo el tratamiento
5 crónico mediante antipsicóticos de tipo olanzapina.

[0085] Los efectos sobre el EEG cualitativo indican que los efectos procognitivos de los antagonistas H_3 se mantienen en un sujeto tratado con un fármaco antipsicótico de tipo olanzapina y que los efectos proconvulsivos de estos últimos se van a evitar con un antagonista H_3 .

REIVINDICACIONES

1. Fármaco novedoso que contiene, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un antipsicótico o un antidepresivo (A), que presenta en solitario un efecto indeseable de aumento del peso corporal o de sedación y un antagonista y/o agonista inverso (B) del receptor H₃ de la histamina, estando presente dicho antipsicótico o antidepresivo en el fármaco en una cantidad terapéuticamente eficaz para el antipsicótico o antidepresivo buscado, y estando presente dicho antagonista y/o agonista inverso del receptor H₃ de la histamina en una cantidad terapéuticamente eficaz para asegurar uno de al menos tres efectos siguientes: supresión o al menos limitación del efecto indeseable de aumento de peso, supresión o limitación del efecto indeseable sobre la vigilia, aumento del efecto procognitivo del tratamiento, tal que:
- el agente (A) se selecciona entre los agentes que presentan un efecto antagonista del receptor de la histamina H₁ seleccionados entre olanzapina, clozapina, risperidona, quietapina, mirtazapina, aripiprazol; y
 - el agente (B) responde a la fórmula (II)



en la que:

b= 0 ó 1

- 20 i) R¹ y R², iguales o diferentes, representan cada uno, independientemente,
- un alquilo C₁-C₆ o un cicloalquilo,
- o tomados a la vez junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,
- un compuesto cíclico de nitrógeno saturado

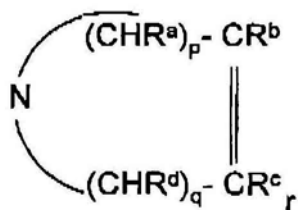
i)



- 25 con m de 2 a 8 o

un compuesto cíclico de nitrógeno insaturado no aromático

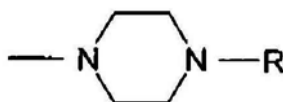
ii)



siendo p y q independientemente de 0 a 3 y r de 0 a 4, con la condición de que p y q no sean simultáneamente 0 y que $2 \leq p+q+r \leq 8$, siendo R^{a-d} independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo o carboalcoxi o

5

- un grupo morfolino o
- un grupo piperazino N-sustituido



siendo R un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, carboalcoxi, arilo, arilalquilo, alcanilo o un grupo aroilo,

10

ii) la cadena A" se selecciona entre un grupo alquilenos lineal, ramificado, saturado o insaturado $-(CH_2)_n-$ en la que n" es un número entero de 1 a 8; un grupo alquenileno lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono; y un grupo alquinileno lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono;

15 iii) el grupo X" se selecciona entre $-OCONH-$, $OCON(\text{alquil})-$, $-OCON(\text{alqueno})-$, $-OCO-$, $-OCOSNH-$, $-CH_2-$, $-O-$, $-OCH_2CO-$, $-S-$, $-CO-$, $-CS-$, una amina o un alquilo saturado o insaturado;

iv) la cadena B" se selecciona entre alquilenos lineales, ramificados, saturados o insaturados que contienen de 1 a 8 átomos de carbono; y $-(CH_2)_n(\text{heteroátomo})-$ en la que el heteroátomo es, preferentemente, un átomo de oxígeno o de azufre; siendo n" un número entero de 1 a 5; e

20

v) el grupo Y" representa un grupo fenilo no sustituido o mono o polisustituido por uno o varios sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre átomos de halógeno, OCF_3 , CHO , CF_3 , $SO_2N(\text{alquil})_2$ tal como $SO_2N(CH_3)_2$, NO_2 , $S(\text{arilo})$, $SCH_2(\text{fenilo})$, un alqueno lineal o ramificado, un alquino lineal o ramificado eventualmente sustituido por un radical trialquil sililo, $-O(\text{alquil})$, $-O(\text{arilo})$, $-CH_2CN$, una cetona, un aldehído, una sulfona, un acetal, un alcohol, un alquilo C_1-C_6 , $-CH=CHCHO$, -

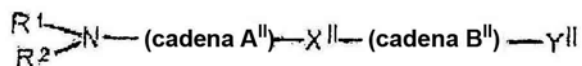
25

C(alquil)=N-OH, -C(alquil)=N-O(alquil) y otros derivados cetónicos, -CH=NOH, -CH=NO (alquil) y otros derivados aldehídos, -C(alquil)=NH-CONH₂, y O-fenilo o el grupo -OCH₂(fenilo), -C(cicloalquil)-NOH, -C(cicloalquil)=N-O(alquil); un heterociclo eventualmente sustituido, un cicloalquilo; un grupo bicíclico y
 5 preferentemente un grupo norbomilo; un núcleo de fenilo condensado a un heterociclo que contiene un heteroátomo de nitrógeno o a un carbociclo o a un heterociclo con una función cetona; un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un alquino lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono y especialmente 1 a 5 átomos de carbono; un alquilo lineal o ramificado mono o polisustituido por grupos fenilos sin sustituir o
 10 mono o polisustituidos; una fenilalquil cetona en la que el grupo alquilo es lineal o ramificado o cíclico; una benzofenona sustituida o no sustituida; un fenilalcohol sustituido o no sustituido, lineal, ramificado o cíclico; un alqueno lineal o ramificado; un grupo piperidilo; un grupo fenilcicloalquilo; un grupo policíclico, especialmente un grupo fluorenilo, un grupo naftilo o polihidronaftilo o un grupo indanilo; un grupo
 15 fenol; una cetona o un derivado cetónico; un grupo difenilo, un grupo fenoxifenilo; un grupo benciloxifenilo, -CN, -alquilo, -arilo, -alquilCOAlquilo, -COOAlquilo, -COalquilo, -COarilo, -COaralquilo, -COcicloalquilo, -OH, -alquil(OH), -alquil(Oalquil), -NHCOAlquilo, -NH₂,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o sales hidratadas, o las estructuras
 20 cristalinas polimorfas de dichos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

2. Fármaco según la reivindicación 1 en el que dicho antipsicótico o antidepresivo (A) es olanzapina.

25

3. Fármaco según la reivindicación 1 ó 2 tal que (B) es de fórmula (IIa)



(IIa)

en la que:

R¹ y R², iguales o diferentes, representa cada uno independientemente

30 • un compuesto cíclico de nitrógeno saturado

i)

i)



estando m comprendido entre 2 y 8,

R^{a-b} se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4 , y

- 5 ii) la cadena A" se selecciona entre un grupo alquilo lineal $-(CH_2)_{nII}-$ en la que n_{II} es 3;
- iii) el grupo X" es -O-;
- iv) la cadena B^{II} es un grupo alquilo lineal que contiene 3 átomos de carbono; y
- v) el grupo Y^{II} representa un grupo fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o varios sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre átomos de halógeno,
- 10 OCF₃, CHO, CF₃, SO₂N(alquilo)₂ tal como SO₂N(CH₃)₂, NO₂, S(aril), SCH₂(fenil), -alquiloCOAlquilo, -COOAlquilo, -COalquilo, -COarilo, -COaralquilo, -COcicloalquilo, -alquilo(OH), -alquilo(Oalquilo), -Oarilo, -NHCOAlquilo, -Oalquilo, -C(alquilo)=N-OH, -C(alquilo)=N-O(alquilo), -NO₂, -NH₂, un alqueno lineal o ramificado, un alquino lineal o ramificado sustituido eventualmente por un radical trialquilsililo, -O(alquilo), -O(aril), -
- 15 CH₂CN, una cetona, un aldehído, una sulfona, un acetal, un alcohol, un alquilo C_1-C_4 , -CH=CHCHO, -C(alquilo)=N-OH, -C(alquilo)=N-O(alquilo) y otros derivados cetónicos, -CH=NOH, -CH=NO(alquilo), y otros derivados aldehídos, -C(alquilo)=NH-NH-CONH₂, O-fenilo o -OCH₂(fenil), -C(cicloalquilo)=NOH, -C(cicloalquilo)=N-O(alquilo); o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o sales hidratadas, o las estructuras
- 20 cristalinas polimorfas de dichos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos, diastereoisómeros o enantiómeros.

4. Fármaco **según una cualquiera de las reivindicaciones** anteriores, en el que el grupo Y" es un grupo fenilo sustituido por un átomo de halógeno.

25

5. Fármaco **según una cualquiera de las reivindicaciones** anteriores en el que dicho compuesto (B) es el 3-(4-clorofenil)propil-3-piperidinopropil éter (BF2649), o sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, o sales hidratadas, o las estructuras cristalinas polimorfas de dichos compuestos o sus isómeros ópticos, racematos,
- 30 diastereoisómeros o enantiómeros.

6. Fármaco **según una cualquiera de las reivindicaciones** anteriores en el que las proporciones de compuesto (A) con respecto a compuesto (B) son de 5 a 100 mg de compuesto (B) por 0,5 a 50 mg de compuesto (A).

5

7. Fármaco **según una cualquiera de las reivindicaciones** anteriores adaptado para la administración oral.

8. Fármaco según la reivindicación 7 en forma de comprimidos, de cápsulas, de polvo
10 o de una preparación bebible.

9. Fármaco **según una cualquiera de las reivindicaciones** anteriores, especialmente en forma de comprimido, cápsula o preparación bebible que asocia 5 a 80 mg de compuesto (BF2649), a 3 a 20 mg de olanzapina.

15

10. Fármaco **según una cualquiera de las reivindicaciones** anteriores, especialmente en forma de comprimido, cápsula o preparación bebible que asocia 5 a 80 mg de compuesto (BF2649), a 0,5 a 10 mg de risperidona.

20 11. Fármaco **según una cualquiera de las reivindicaciones** anteriores, especialmente en forma de comprimido, cápsula o preparación bebible que asocia 5 a 80 mg de compuesto (BF2649), a 10 a 30 mg de aripiprazol.

12. Antagonista y/o agonista inverso del receptor H_3 de la histamina (B) tal como se ha
25 definido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en la prevención o la relación de los efectos indeseables de un tratamiento psiquiátrico con un antipsicótico o un antidepresivo (A) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores sobre la vigilia ocasionada o susceptible de ser ocasionada por dicho tratamiento o para potenciar los efectos terapéuticos de dicho tratamiento sobre la
30 esfera cognitiva, para administración complementaria en dicho tratamiento.

13. Antagonista y/o agonista inverso del receptor H_3 de la histamina (B), tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en la prevención o corrección de la epilepsia y/o las convulsiones ocasionadas o susceptibles
35 de ser ocasionadas por un tratamiento psiquiátrico mediante un antipsicótico o un

antidepresivo (A) tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para administración complementaria en dicho tratamiento.

14. Antagonista y/o agonista inverso del receptor H₃ de la histamina (B), tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en la potenciación del efecto terapéutico sobre la esfera cognitiva de un tratamiento psiquiátrico mediante un antipsicótico o un antidepresivo (A) tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para administración complementaria en dicho tratamiento.

10

15. Antagonista y/o agonista inversa del receptor H₃ de la histamina (B) tal como se ha definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en la prevención o corrección de los efectos indeseados de un tratamiento psiquiátrico mediante un antipsicótico o un antidepresivo (A) que muestra un efecto antagonista del receptor de la histamina H₁ y seleccionado entre olanzapina, clozapina, risperidona, quietapina, mirtazapina, aripiprazol, paroxetina y amitriptilina, sobre la ganancia de peso ocasionada o susceptible de ser ocasionada por dicho tratamiento para administración complementaria en dicho tratamiento.

20 16. Combinación de un compuesto (A) y de un compuesto (B) como se han definido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en la prevención y/o tratamiento de una patología seleccionada entre: la esquizofrenia, la depresión, la psicosis, los trastornos mentales, la manía, los trastornos afectivos bipolares.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el
 5 máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- | | | | |
|----|--------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 10 | • EP 0982300 A [0006] | • WO 20020328 A2 [0036] | |
| | • US 2002065278 A [0006] | 45 | • WO 0212224 A2 [0036] |
| | • EP 9901744 W [0014] | | • WO 20020214 A2 [0036] |
| | • US SN09622199 B [0014] | | • WO 0232893 A2 [0036] |
| | • US 10856838 B [0014] | | • WO 20020425 A2 [0036] |
| 15 | • EP 197840 A [0036] | | • WO 0212190 A2 [0036] |
| | • EP 494010 A [0036] | 50 | • US 2002183309 A1 [0036] |
| | • WO 9314070 A [0036] | | • US 20021205 A1 [0036] |
| | • WO 9629315 A [0036] | | • WO 0276925 A2 [0036] |
| | • US 6248765 B [0036] | | • WO 20021003 A2 [0036] |
| 20 | • WO 9215567 A [0036] | | • WO 0212214 A2 [0036] |
| | • WO 9320061 A [0036] | 55 | • WO 0213821 A1 [0036] |
| | • WO 9320062 A [0036] | | • WO 20020221 A1 [0036] |
| | • WO 9511894 A [0036] | | • US 2002111340 A1 [0036] |
| | • US 5486526 A [0036] | | • US 20020815 A1 [0036] |
| 25 | • WO 9312107 A [0036] | | • WO 0206223 A1 [0036] |
| | • WO 9312108 A [0036] | 60 | • WO 20020124 A1 [0036] |
| | • WO 9514007 A [0036] | | • WO 0181317 A1 [0036] |
| | • WO 9506037 A [0036] | | • WO 20012201 A1 [0036] |
| | • WO 9729092 A [0036] | | • WO 0174810 A2 [0036] |
| 30 | • EP 680960 A [0036] | | • WO 20011011 A2 [0036] |
| | • WO 9638141 A [0036] | 65 | • WO 0174813 A2 [0036] |
| | • WO 9638142 A [0036] | | • WO 0168652 A1 [0036] |
| | • WO 9640126 A [0036] | | • WO 20010920 A1 [0036] |
| | • WO 0311856 A1 [0036] | | • WO 0168651 A1 [0036] |
| 35 | • WO 20030213 A1 [0036] | | • WO 0174815 A2 [0036] |
| | • WO 0324928 A2 [0036] | 70 | • WO 0174814 A1 [0036] |
| | • WO 20030327 A2 [0036] | | • WO 20011011 A1 [0036] |
| | • WO 0324929 A1 [0036] | | • WO 0166534 A2 [0036] |
| | • WO 20030327 A1 [0036] | | • WO 20010913 A2 [0036] |
| 40 | • WO 0279168 A1 [0036] | | • US 6166060 A [0036] |
| | • WO 20021010 A1 [0036] | 75 | • US 20001226 B [0036] |
| | • WO 0224695 A2 [0036] | | • US 6100279 A [0036] |

- US 20000808 B [0036]
- US 6034251 A [0036]
- US 20000307 A [0036]
- EP 978512 A1 [0036]
- 5 • EP 20000209 A1 [0036]
- WO 0006254 A2 [0036]
- WO 20000210 A2 [0036]
- WO 0042023 A1 [0036]
- WO 20000720 A1 [0036]
- 10 • WO 0053596 A2 [0036]
- WO 20000914 A2 [0036]
- WO 0023438 A1 [0036]
- WO 20000427 A1 [0036]
- WO 0006552 A1 [0036]
- 15 • WO 20000210 A1 [0036]
- WO 0064884 A1 [0036]
- WO 20001102 A1 [0036]
- WO 0063208 A1 [0036]
- WO 20001026 A1 [0036]
- 20 • US 5932596 A [0036]
- US 19990803 A [0036]
- WO 9905114 A2 [0036]
- WO 19990204 A2 [0036]
- US 6008240 A [0036]
- 25 • US 19991228 A [0036]
- WO 9924421 A1 [0036]
- WO 19990520 A1 [0036]
- WO 9942458 A1 [0036]
- WO 19990826 A1 [0036]
- 30 • WO 9905141 A1 [0036]
- WO 19990204 A1 [0036]
- US 5990317 A [0036]
- US 19991123 A [0036]
- WO 9905115 A1 [0036]
- 35 • US 5869479 A [0036]
- US 19990209 A [0036]
- US 5837718 A [0036]
- US 19981117 A [0036]
- US 5639775 A [0036]
- 40 • US 19970617 A [0036]
- WO 9729092 A1 [0036]
- WO 19970814 A1 [0036]
- US 5463074 A [0036]
- US 19951031 A [0036]
- 45 • WO 9417058 A1 [0036]
- WO 19940804 A1 [0036]
- WO 9312093 A1 [0036]
- WO 19930624 A1 [0036]
- US 5217986 A [0036]
- 50 • US 19930608 A [0036]
- WO 9117146 A1 [0036]
- WO 19911114 A1 [0036]
- EP 9905744 W [0039]
- WO 0006254 A [0039]

Documentos no procedentes de patentes citados en la descripción

- Blackburn G.L. J. Clin. Psych., 2000, vol. 61, 36 [0003]
- Bobes J. et al. Schizophrenia Res., 2003, vol. 62, 77 [0003]
- 60 • Ackerman S. ; Nolom L.J. CNS Drugs, 1998, vol. 9, 135 [0003]
- Bustillo J.R. et al. Neuropsychopharmacol., 2003, vol. 28, 527 [0004]
- Heiman et al. World J. Biol. Psycho., 2001, vol. 2, 2515 [0004]
- Baptista et al. Pharmacopsychiatry, 1997, vol. 30, 43 [0004]
- Baptista et al. Pharmacopsychiatry, 1997, vol. 57, 215 [0004]
- 65 • Liedtke et al. Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2003, vol. 367 (1), 43-50 [0007]
- Meier Galina et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001, vol. 13, 249-259 [0007]
- Shadbolt et al. Journal of Medicinal Chemistry. American Chemical Society, 1971,
- 70 vol. 14, 836-842 [0007]
- Plazzi et al. Eur. J. Med. Chem., 1995, vol. 30, 881 [0036]

- Clitherow et al. Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1996, vol. 6 (7), 883-838 [0036]
- Wolin et al. Bioorg. & Med. Chem. Lett., 1998, vol. 8, 2157 [0036]
- Quach et al. Eur. J. Pharmacol., 1979, vol. 60, 391 [0048]
- Sakata et al. Nutrition, 1997, vol. 5, 403 [0075]