



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 309 948**

(51) Int. Cl.:

**C07D 295/088** (2006.01)

**A61K 31/4453** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06708050 .7**

(96) Fecha de presentación : **06.02.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1846384**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

(54) Título: **Sal de monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina.**

(30) Prioridad: **10.02.2005 EP 05100942**

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

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2008**

(72) Inventor/es: **Raga, Manuel M.;  
Sallares, Juan;  
Guerrero, Marta;  
Guglietta, Antonio;  
Arrang, Jean-Michel;  
Schwartz, Jean-Charles;  
Lecomte, Jeanne-Marie;  
Ligneau, Xavier;  
Schunack, Walter;  
Ganellin, Charon, Robin y  
Stark, Holger**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2008**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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**

Sal de monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina.

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto, al procedimiento para prepararlo, a las composiciones farmacéuticas que lo comprenden y a su uso para tratar los trastornos médicos.

**Antecedentes de la técnica**

10 Los productos farmacéuticos con propiedades de ligando del receptor de histamina H3 y las actividades farmacológicas correspondientes subsiguientes de los mismos se describen en el documento de patente europea EP-982300.

Un producto especialmente importante entre aquellos descritos es 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina. Este compuesto se describe como base libre y como la sal de oxalato.

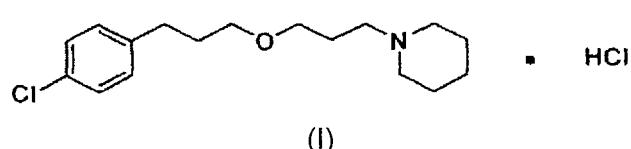
15 El uso de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina como la base libre es limitado a causa de su naturaleza aceitosa. Por el contrario, el oxalato de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina es una sustancia cristalina pero su baja solubilidad acuosa (0,025 g/ml a 23°C) también limita su uso como un ingrediente farmacéutico.

20 Las patentes subsiguientes los documentos de patente europea EP-1100503 y EP-1428820 mencionan ciertas sales de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina. Sin embargo, la única específicamente descrita es la sal de oxalato. La sal del monohidrocloruro cristalina no está descrita.

**Compendio de la invención**

25 Nosotros sorprendentemente hemos descubierto ahora una sal nueva de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina que puede usarse como una alternativa a la actualmente descrita base libre y oxalato.

30 Un aspecto de la invención proporciona el monohidrocloruro cristalino de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina de fórmula (I) y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, que incluye los hidratos



40 El compuesto (I) tiene un contenido de agua máximo de 6±0,5% y muestra picos característicos IR a 1112, 1101, 2936, 2868, 1455, 2647, 2551, 1492, y 802±5cm<sup>-1</sup>.

45 El monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino como se reivindica aquí tiene un patrón de difracción del polvo de rayos X con picos característicos ( $2\theta$ ): 11,2°, 19,9°, 20,7° y 34,1° ( $\pm 0,2^\circ$ ) como se muestra en los datos experimentales incluidos en el ejemplo 3.

50 La solubilidad acuosa del hidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino (4 g/ml a 23°C) es inesperadamente mucho más alta que la solubilidad acuosa de la sal de oxalato. Además, la sal de monohidrocloruro muestra un perfil mejor de estabilidad a las condiciones de oxidación que otras sales, como se muestra en los datos experimentales incluidos en el ejemplo 4. Por lo tanto el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino se ha probado que es una sal más adecuada para su uso como un ingrediente farmacéutico.

55 El monocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino puede mostrar un contenido variable de agua. Sin embargo, el patrón de difracción de rayos X obtenido de diferentes muestras indica que todas las muestras corresponden a la misma estructura del cristal, excepto por variaciones pequeñas relacionadas con los contenidos de agua diferentes, como se muestra en el ejemplo 3, tabla 2.

60 Según los estudios experimentales, el contenido de agua en los cristales de monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina está en el intervalo de desde trazas a 6±0,5%.

65 En otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino por reacción del producto base libre con un reactivo seleccionado de cloruro de hidrógeno y ácido clorhídrico en un disolvente adecuado y aislamiento del producto final precipitado. La reacción ocurre bien a temperatura ambiente. Preferiblemente, el reactivo es cloruro de hidrógeno. Más preferiblemente, el cloruro de hidrógeno se añade como cloruro de hidrógeno gaseoso.

# ES 2 309 948 T3

El disolvente adecuado se selecciona del grupo que consiste en acetona, metanol, etanol, propanol, agua, acetato de etilo, *i*-propanol, butanol, *i*-butanol, *s*-butanol, *t*-butanol, hexano, tolueno, *t*-butil-metil éter, tricloroetano y semejantes, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es acetato de etilo.

5 La precipitación del producto final puede llevarse a cabo por enfriamiento de la masa de reacción. Una temperatura adecuada para esta operación es de 0 a -15°C.

El producto final precipitado puede aislarse por algunas técnicas comunes diferentes usadas en química orgánica. La más preferida es la filtración.

10 El producto final aislado puede purificarse por técnicas habituales diferentes de química orgánica. La más preferida es la cristalización.

15 El disolvente adecuado usado en la etapa de cristalización se selecciona del grupo que consiste en acetona, metanol, etanol, propanol, agua, acetato de etilo, *i*-propanol, butanol, *i*-butanol, *s*-butanol, *t*-butanol, hexano, tolueno, *t*-butil-metil éter, tricloroetano y semejantes, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el disolvente adecuado usado en la etapa de cristalización es una mezcla de acetato de etilo y *i*-propanol.

20 Según otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de un ser humano que sufre alteraciones del sistema nervioso central, tales como epilepsia, enfermedad de Alzheimer y trastornos de atención, alerta y memorización, deficiencias cognitivas en trastornos patológicos psiquiátricos en personas de edad, estados depresivos y asténicos, y vértigo y mareo, dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino de fórmula (I) junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, a dicho paciente. Este aspecto de la invención puede alternativamente formularse como el uso del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

25 En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de la obesidad, dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino de fórmula (I) junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, a dicho paciente. Este aspecto de la invención puede alternativamente formularse como el uso del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

30 35 En otro aspecto, la invención proporciona un método para el tratamiento de los trastornos psicosomáticos, respiratorios, condiciones alérgicas, condiciones inflamatorias, condiciones cardíacas, condiciones gastrointestinales, condiciones del sistema genitourinario y condiciones del sistema cutáneo, tales como trastornos del sueño, apnea del sueño, apnea inducida por el sueño, somnolencia diurna, estrés, migraña, dolor de cabeza, dolor, trastornos psicotrópicos, asma, bronquitis, rinitis, traqueítis, úlceras gástricas, úlceras del duodeno, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, cistitis, metritis, incontinencia urinaria y fecal, urticaria, picor, artritis, conjuntivitis, síndrome premenstrual, inflamaciones prostáticas, trastornos genitales, trastornos reumáticos y oculares, sialorrea, convulsión, depresión, trastornos de la secreción hipotalámica hipofisaria, la circulación cerebral y el sistema inmune, dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino de fórmula (I) junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, a dicho paciente. Este aspecto de la invención puede alternativamente formularse como el uso del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

40 45 Según la presente invención, el término "tratamiento" comprende ambos el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades o trastornos patológicos.

50 55 Según otro aspecto, la invención proporciona un método para la prevención de los efectos secundarios indeseables asociados con los agentes antipsicóticos o anti-depresivos. Los agentes antipsicóticos se refieren a aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, y sertindol, y semejantes; el agente antidepresivo se refiere a mirtazapina, amitriptilina y paroxetina, y semejantes. Los efectos secundarios indeseables asociados con los agentes antipsicóticos o antidepresivos incluyen ganancia de peso, somnolencia y dificultades cognitivas.

60 Las composiciones de esta invención están usualmente adaptadas a la administración oral, pero las formulaciones para disolución y administración parenteral están también dentro del alcance de la invención.

65 La composición se presenta usualmente como una composición de dosis unitaria que contiene de 1 a 200 mg del ingrediente activo, más usualmente de 5 a 100 mg, por ejemplo 10 a 50 mg tales como 10, 12,5, 15, 20, 25, 30, o 40 mg para un paciente. Más preferiblemente las dosis unitarias contienen 20 o 40 mg del ingrediente activo. Dicha composición se toma normalmente de 1 a 6 veces al día, por ejemplo 2, 3 o 4 veces diariamente así que la cantidad total del agente activo administrado está en el intervalo de 5 a 400 mg del ingrediente activo. Así una dosis diaria adecuada es de 0,05 a 6 mg/kg, más preferiblemente 0,14 a 0,66 mg/kg.

# ES 2 309 948 T3

Las formas de dosificación unitaria preferidas incluyen comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas y soluciones orales. Las formas más preferidas son los comprimidos recubiertos.

En otro aspecto la invención proporciona composiciones que comprende el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina como ingrediente activo.

En otro aspecto la invención también proporciona composiciones que comprenden además un agente antipsicótico o antidepresivo. Agentes antipsicóticos representativos se seleccionan del grupo que consisten en aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, y sertindol; y agentes antidepresivos representativos se seleccionan del grupo que consiste en mirtazapina, amitriptilina y paroxetina.

En las composiciones que comprenden un agente antipsicótico o antidepresivo y el compuesto de la presente invención, las cantidades del agente antipsicótico o antidepresivo son las dosis terapéuticas usuales, con el hidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en intervalo de dosis suficiente para contrarrestar al menos uno de los tres efectos secundarios indeseables de la medicación psicotrópica, ganancia de peso, somnolencia y déficit de memoria. Ejemplos de las preparaciones incluyen el compuesto de la presente invención en un intervalo de dosis de alrededor de 5 a alrededor de 80 mg, y a) olanzapina de alrededor de 3 a alrededor de 20 mg, b) risperidona de alrededor de 0,5 a alrededor de 10 mg, c) aripiprazol de alrededor de 10 a alrededor de 30 mg o d) mirtazapina de alrededor de 15 a alrededor de 45 mg.

Las composiciones de esta invención pueden formularse por métodos convencionales de mezclado tales como mezclado, llenado, compresión y recubrimiento.

Vehículos adecuados para el uso en esta invención incluyen un diluyente, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante y un deslizante. Además la composición comprende un polímero de recubrimiento en película.

El diluyente se selecciona del grupo que comprende fosfato cálcico, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, sulfato cálcico, lactosa anhidra, lactosa seca para pulverizar, lactosa hidratada, celulosa, celulosa micro cristalina seca para pulverizar, combinaciones secas para pulverizar que comprende celulosa micro cristalina y lactosa, celulosa micro cristalina silicificada, caolín, bentonita, manitol, almidón, carbonato magnésico, sorbitol, sacarosa, inositol, azúcar de comprimir, trealosa y xilitol, y mezcla de los mismos. El peso total del diluyente está en el intervalo de 20 a 90%.

El aglutinante se selecciona del grupo que comprende acacia, celulosa microcristalina, soluciones de celulosa tales como hidroxipropilmetylcelulosa, soluciones de gelatina al 10-20%, soluciones de glucosa del 20 al 50%, polivinil-pirrolidona, pasta de almidón del 10 al 20%, sorbitol, tragacanto, polietilenglicol, maltodextrina, polimetacrilatos y povidona, y mezclas de los mismos. El peso del aglutinante total máximo es de alrededor de 20%.

El desintegrante se selecciona del grupo que comprende almidón de maíz, almidón de patata, metilcelulosa, celulosa, carboximetilcelulosa o sales de la misma, tales como la sal cálcica de carboximetilcelulosa, polvos de arcilla mineral, polvos de veegum, agentes humectantes tales como laurilsulfato sódico, superdesintegrantes (nombre debido a la baja concentración que se requiere, o sea de 2-4%), croscarmelosa, crospovidona y glicolato de almidón sódico, y mezcla de los mismos. El peso total del desintegrante está en el intervalo de 2 a 5%.

El lubricante se selecciona del grupo que comprende polietilenglicol, poloxamer, estearato magnésico a concentración por debajo del 1%, estearato cálcico, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, talco y behenato de glicerilo, y mezclas de los mismos. El peso máximo total de lubricante es de alrededor de 5%.

El deslizante se selecciona del grupo que comprende dióxido de silicio coloidal, talco y almidón de maíz, y mezclas de los mismos. El peso total del deslizante está en el intervalo de 0,1 a 1%.

El polímero de recubrimiento en película se selecciona del grupo que comprende polímero de ácido acrílico, preferiblemente copolímero de metacrilato butilado básico, derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa y semejantes, alcohol polivinílico y mezclas de los mismos con polisacáridos, y mezclas de los mismos.

Ejemplos de suspensiones de polímeros de recubrimiento comprenden copolímero de metacrilato butilado básico, laurilsulfato sódico, ácido esteárico y agua purificada.

Los polímeros de recubrimiento en película también incluyen plastificantes, lubricantes y pigmentos cuando es necesario.

Ejemplos de suspensiones de pigmento comprenden talco, dióxido de titanio, estearato magnésico y agua purificada.

A través de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y variaciones de la palabra, tales como "comprendiendo", no se intenta excluir otras características técnicas, aditivos, componentes, o etapas.

Los objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán aparentes a aquellos con conocimientos de la técnica después del examen de la descripción o puede aprenderse por la práctica de la invención. Los ejemplos siguientes se proporcionan como medio de ilustración.

5

## Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino.

10

## Descripción detallada de las realizaciones particulares

### Ejemplo 1

15

#### *1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina*

Según el método descrito en el documento de patente europea EP-982300, ejemplo 78, 3-piperidinopropanolato de sodio (2,127 kg; 12,88 moles), 3-(4-clorofenil)propilmesilato (1,121 kg; 4,51 moles) y 0,322 moles de 15-corona-5 en 20 4,5 kg de tolueno seco se refluieron durante 4 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloruro de metíleno/metanol (90/10)). El aceite obtenido se destiló en un equipo de fraccionamiento a presión reducida (0,3-0,7 mm Hg) (40-93,3 Pa) con una camisa de calefacción a 207-210°C. Se recogieron las fracciones de cabeza y la fracción destilada a 0,001-0,010 mmHg (0,133-1,33 Pa) con una temperatura de la camisa de 180-200°C. El aceite obtenido (1,0 kg; 3,38 moles) corresponde a 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina. Rendimiento 75%.

25

### Ejemplo 2

#### *Monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina*

Se transfirió 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (1,0 kg) destilado y acetato de etilo anhidro (4,5 kg) a un vaso de vidrio de 10 l equipado con un baño de enfriamiento y una toma de gas. Una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso se burbujea en la mezcla de reacción a 20-25°C.

35

El pH de la solución se comprueba tomando una muestra de 0,5 ml de la mezcla de reacción y diluyéndola con 5 ml de agua desionizada. El pH final debe de ser de alrededor de 3-4.

La mezcla se enfriá a -10°C (-12°C) y se agita a esta temperatura durante 1 hora. El precipitado se filtra usando una placa de vidrio filtrante y se lava con 0,5 l de acetato de etilo anhidro previamente enfriado a 0-5°C. El producto se seca en una estufa de vacío a 50°C por un periodo mínimo de 12 horas. El producto bruto resultante el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina pesa 1,10 Kg.

40

### Purificación

45

Una mezcla del producto bruto descrito anteriormente, 3,98 kg de acetato de etilo anhidro y 0,35 kg de *i*-propanol se calientan despacio a 55-60°C en un vaso de vidrio de 10 l equipado con sistemas de calefacción y enfriamiento. Cuando la solución se ha completado, se filtra a través de una placa de vidrio filtrante aislada de temperatura controlada, manteniendo la temperatura a 55-60°C. La solución se transfiere a un vaso de 10 l de vidrio y la masa se enfriá lentamente a 0-5°C por alrededor de 1 hora. La mezcla se agita a esta temperatura durante 1 hora y el precipitado se filtra a través de una placa filtrante de vidrio. El sólido se lava con una mezcla de 1,6 kg de acetato de etilo anhidro y 0,14 kg de *i*-propanol enfriado a 0-5°C. El sólido se seca en una estufa de vacío a 50°C por un periodo mínimo de 12 horas. PF. 117-119°C. Rendimiento 80%.

50

Espectro IR (KBr): bandas a 1112 y 1101 (C-O éter/vibración de tensión asimétrica), 2936 y 2868 (alcano CH(CH<sub>2</sub>))/vibración de tensión.), 1455 (alcano CH(CH<sub>2</sub>))/deform.), 2647 y 2551 (sal de amina/vibración de tensión.) 1492 (amina/vibración de tensión), 802 (aromático/deform.) cm<sup>-1</sup>.

60

### Ejemplo 3

#### *Estudios de difracción de rayos X*

Los datos del cristal se obtuvieron usando un sistema de aparato acoplado de carga Nonius Kappa a -158°C. La longitud de onda usada fue 0,71073 Å. La estructura del cristal se resolvió por métodos directos y se refinó por medio de SHELX97 en el entorno del paquete WinGX.

# ES 2 309 948 T3

Se descubrió que el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino puede mostrar un contenido variable de agua.

Sin embargo, todas las muestras analizadas exhiben la misma estructura del cristal, independientemente del contenido de agua. Según los estudios experimentales, el contenido de agua en los cristales del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina puede alcanzar hasta el  $6\pm0,5\%$ .

Un compendio de los datos del cristal y los parámetros del refinamiento de los datos para una muestra que contiene un contenido de agua del 2,7% se muestra en la tabla 1.

10

TABLA 1

*Parámetros de los datos del cristal para el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina*

15

Sistema del cristal	Monoclínico	
Grupo de espacio	P2 <sub>1</sub>	
Dimensiones de la celda unidad	a=14,1588(8) Å b=8,2798(6) Å c=15,9262(13) Å	α=90° β=97,996(4)° γ=90°
Volumen	1848,9(2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,226 g/cm <sup>3</sup>	
Coeficiente de absorción	0,354 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	732	
Tamaño del cristal	0,25x0,10x0,05 mm <sup>3</sup>	
Intervalo de Theta para la colección de datos	1,80 a 25,95°	
Intervalos de índice	-17≤h≤17, 9≤k≤10,-19≤l≤19	
Reflexiones recogidas	6442	
Reflexiones independientes	6442	
Integridad a Θ=25,95°	98,2%	
Transmisión máx. y min.	0,9825 y 0,9167	

60 Dos sitios parcialmente ocupados con moléculas de agua están localizados en la unidad asimétrica (que contiene también dos moléculas principales).

El volumen disponible para cada molécula de agua es de alrededor de 15 Å<sup>3</sup>, que es más bajo que el valor asumido usualmente de 40 Å<sup>3</sup>.

65

Debido a los mecanismos competitivos (los enlaces de hidrógeno del agua uniendo moléculas principales frente a un bajo volumen disponible para las moléculas de agua), las estructuras del cristal están parcialmente desordenadas dando lugar a una explicación sobre la habilidad de la estructura para acomodar diferentes proporciones de moléculas

# ES 2 309 948 T3

de agua sin cambiar la estructura. El empaquetamiento del cristal está estabilizado por las conexiones N1-H....Cl2...H-Ow-H....O1. De los ajustes de la célula unidad del patrón de difracción de los rayos X del polvo de las muestras con diferente contenido de agua, se observa que los parámetros de la célula (a,b,c,V) disminuyen ligeramente con proporciones de agua mayores en la estructura, como se muestra en la tabla 2.

5

TABLA 2

*Parámetros comparativos del cristal para el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina dependiendo del contenido de agua*

Parámetro	2,7% H <sub>2</sub> O	2,8% H <sub>2</sub> O	3,7 % H <sub>2</sub> O	6,0% H <sub>2</sub> O
a(Å)	14,1588(8)	14,279(7)	14,24(3)	14,202(3)
b(Å)	8,2798(6)	8,450(4)	8,40(1)	8,368(14)
c(Å)	15,9262(13)	15,872(5)	15,98(3)	15,69(6)
β(º)	97,996(4)	97,11(7)	96,9(3)	97,1(4)
Volumen(Å <sup>3</sup> )	1848,9(2)	1900(1)	1897(5)	1850(6)
Densidad (g/cm <sup>3</sup> )	1226	1195	1208	1269

30 En resumen, el patrón de difracción de rayos X obtenido con diferentes muestras indica que todas las muestras corresponden a la misma estructura del cristal, excepto por pequeñas variaciones relacionadas con diferentes contenidos de agua.

35 Las coordenadas atómicas para la estructura del cristal se muestran en la tabla 3. La longitud de los enlaces y ángulos se muestran en la tabla 4. Los ángulos de torsión se muestran en la tabla 5.

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

50

55

60

65

## ES 2 309 948 T3

TABLA 3

Las coordenadas atómicas ( $x10^4$ ) y los parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para el cristal de monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina.  
 5  $U(\text{eq})$  se define como un tercio de la traza del tensor  $U^{ij}$  ortogonalizado

		x	y	z	$U(\text{eq})$
10	Cl(1A)	-8054(2)	-621(4)	26062(2)	80(1)
	Cl(2A)	-1644(1)	1125(3)	19286(1)	48(1)
	N(1A)	-3754(4)	1279(10)	19534(4)	36(2)
15	O(1A)	-3879(4)	997(8)	22251(3)	51(2)
	C(1A)	-7122(6)	-147(11)	25500(6)	43(3)
20	C(2A)	-7141(7)	-689(13)	24681(6)	53(3)
	C(3A)	-6394(6)	782(12)	25912(6)	55(3)
	C(4A)	-6365(7)	-224(12)	24272(6)	52(3)
25	C(5A)	-5662(7)	1159(15)	25488(6)	63(3)
	C(6A)	-5634(6)	756(15)	24658(7)	68(4)
	C(7A)	-4824(6)	1528(18)	24251(4)	99(5)
30	C(8A)	-4788(5)	992(15)	23378(5)	80(4)
	C(9A)	-3942(5)	1756(12)	23060(5)	60(3)
	C(10A)	-3024(6)	1457(14)	21934(5)	63(3)
35	C(11A)	-3054(6)	913(16)	21049(5)	66(3)
	C(12A)	-3797(6)	1721(12)	20443(5)	49(3)
40	C(13A)	-4146(6)	-356(12)	19320(6)	49(3)
	C(14A)	-4237(6)	2556(12)	18965(7)	58(3)
	C(15A)	-4074(7)	-775(15)	18434(6)	59(3)
45	C(16A)	-4210(7)	2112(16)	18022(7)	76(4)
	C(17A)	-4558(7)	452(15)	17824(7)	62(3)
50	Cl(1B)	-3025(2)	-165(4)	16127(2)	89(1)
	Cl(2B)	3363(1)	1135(3)	9394(1)	46(1)
	N(1B)	1240(4)	1338(9)	9620(4)	37(2)
55	O(1B)	1038(4)	1092(9)	12356(3)	51(2)
	C(1B)	-2099(7)	-22(12)	15520(7)	50(3)
	C(2B)	-2188(7)	-753(12)	14747(7)	53(3)
60	C(3B)	-1296(6)	885(13)	15800(5)	47(3)
	C(4B)	-1477(8)	-674(14)	14248(6)	64(3)
	C(5B)	-578(5)	932(12)	15283(6)	46(2)
65	C(6B)	-670(6)	174(14)	14510(5)	53(3)
	C(7B)	156(6)	288(14)	13969(7)	70(3)

# ES 2 309 948 T3

	C(8B)	149(6)	1757(12)	13510(6)	55(3)
	C(9B)	1030(6)	2067(13)	13088(5)	52(3)
5	C(10B)	1915(6)	1312(16)	12029(5)	66(3)
	C(11B)	1859(6)	765(15)	11136(5)	67(4)
	C(12B)	1161(6)	1702(12)	10535(5)	50(3)
10	C(13B)	841(6)	-245(10)	9310(6)	41(3)
	C(14B)	767(6)	2702(12)	9107(7)	49(3)
	C(15B)	942(7)	-507(15)	8398(6)	72(4)
15	C(16B)	849(7)	2475(16)	8169(8)	85(4)
	C(17B)	470(5)	861(10)	7871(4)	84(5)
20	OW1A	3255(5)	2735(10)	7546(4)	65(5)
	OW1B	8282(5)	2842(10)	7425(4)	103(8)

25

TABLA 4

*Longitud del enlace [Å] y ángulos [°] para el cristal del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina*

30

35

40

45

50

55

60

65

	Cl(1A)-C(1A)	1,739(8)
	N(1A)-C(13A)	1,485(11)
35	N(1A)-C(14A)	1,496(11)
	N(1A)-C(12A)	1,503(10)
	O(1A)-C(10A)	1,426(9)
40	O(1A-C(9A)	1,447(9)
	C(1A)-C(2A)	1,376(12)
	C(1A)-C(3A)	1,376(12)
45	C(2A)-C(4A)	1,406(12)
	C(3A)-C(5A)	1,350(12)
	C(4A)-C(6A)	1,389(14)
50	C(5A)-C(6A)	1,369(13)
	C(6A)-C(7A)	1,533( 11 )
55	C(7A)-C(8A)	1,467(5)
	C(8A)-C(9A)	1,504(5)
	C(10A)-C(11A)	1,475(11)
60	C(11A)-C(12A)	1,485(11)
	C(13A)-C(15A)	1,470(11)
	C(14A)-C(16A)	1,552(13)
65	C(15A)-C(17A)	1,503(13)
	(16A)-C(17A)	1,479(14)

### ES 2 309 948 T3

	C(1B)-C(1B)	1,739(9)
5	N(1B)-C(13B)	1,483(10)
	N(1B)-C(14B)	1,496(11)
10	N(1B)-C(12B)	1,508(9)
	O(1B)-C(9B)	1,419(9)
15	O(1B)-C(10B)	1,423(9)
	C(1B)-C(2B)	1,362(12)
20	C(1B)-C(3B)	1,384(12)
	C(2B)-C(4B)	1,369(13)
25	C(3B)-C(5B)	1,395(10)
	(4B)-C(6B)	1,356(13)
30	C(5B)-C(6B)	1,372(12)
	C(6B)-C(7B)	1,550(11)
35	C(7B)-C(8B)	1,418(11)
	C(8B)-C(9B)	1,519(10)
40	C(10B)-C(11 B)	1,484(11)
	C(11B)-C(12B)	1,495(11)
45	C(13B)-C(15B)	1,495(11)
	C(14B)-C(16B)	1,526(14)
50	C(15B)-C(17B)	1,509(13)
	C(16B)-C(17B)	1,493(14)
55	C(13A)-N(1A)-C(14A)	112,3(7)
	C(13A)-N(1A)-C(12A)	112,3(7)
60	C(14A)-N(1A)-C(12A)	109,6(7)
	C(10A)-O(1 A)-C(9A)	111,1(6)
65	C(2A)-C(1A)-C(3A)	123,2(8)
	C(2A)-C(1A)-Cl(1A)	119,9(7)
	C(3A)-C(1A)-Cl(1A)	116,9(7)
	C(1A)-C(2A)-C(4A)	115,9(9)
	C(5A)-C(3A)-C(1A)	117,9(9)
	C(6A)-C(4A)-C(2A)	122,5(9)
	C(3A)-C(5A)-C(6A)	123,6(10)
	C(5A)-C(6A)-C(4A)	116,7(9)
	C(5A)-C(6A)-C(7A)	115,5(10)
	C(4A)-C(6A)-C(7A)	127,7(9)

### ES 2 309 948 T3

	C(8A)-C(7A)-C(6A)	113,6(8)
5	C(7A)-C(8A)-C(9A)	109,1 (5)
	O(1A)-C(9A)-C(8A)	105,6(6)
	O(1A)-C(10A)-C(11A)	110,1 (8)
10	C(10A)-C(11A)-C(12A)	114,0(8)
	C(11A)-C(12A)-N(1A)	113,3(7)
	C(15A)-C(13A)-N(1A)	111,2(8)
15	N(1A)-C(14A)-C(16A)	110,4(8)
	C(13A)-C(15A)-C(17A)	112,0(9)
	C(17A)-C(16A)-C(14A)	112,0(9)
20	C(16A)-C(17A)-C(15A)	112,5(10)
	C(13B)-N(1B)-C(14B)	111,4(6)
	C(13B)-N(1B)-C(12B)	114,9(7)
25	C(14B)-N(1B)-C(12B)	106,8(7)
	C(9B)-O(1B)-C(10B)	109,6(6)
	C(2B)-C(1B)-C(3B)	120,2(8)
30	C(2B)-C(1B)-Cl(1B)	119,3(8)
	C(3B)-C(1B)-Cl(1B)	120,5(8)
35	C(1B)-C(2B)-C(4B)	121,3(10)
	C(1B)-C(3B)-C(5B)	117,2(8)
	C(6B)-C(4B)-C(2B)	120,1(10)
40	C(6B)-C(5B)-C(3B)	122,1 (8)
	C(4B)-C(6B)-C(5B)	119,0(8)
	C(4B)-C(6B)-C(7B)	121,9(10)
45	C(5B)-C(6B)-C(7B)	119,1(9)
	C(8B)-C(7B)-C(6B)	112,7(8)
	C(7B)-C(8B)-C(9B)	115,1 (8)
50	O(1B)-C(9B)-C(8B)	111,6(7)
	O(1B)-C(10B)-C(11 B)	112,3(7)
55	C(10B)-C(11B)-C(12B)	113,5(9)
	C(11B)-C(12B)-N(1B)	112,6(7)
	N(1B)-C(13B)-C(15B)	111,5(8)
60	N(1B)-C(14B)-C(16B)	110,6(8)
	C(13B)-C(15B)-C(17B)	109,7(8)
	C(17B)-C(16B)-C(14B)	110,4(8)
65	C(16B)-C(17B)-C(15B)	112,5(7)

# ES 2 309 948 T3

TABLA 5

*Ángulos de torsión [°] para el cristal de monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina*

5	C(3A)-C(1A)-C(2A)-C(4A)	-0,6(14)
	Cl(1A)-C(1A)-C(2A)-C(4A)	178,9(7)
10	C(2A)-C(1A)-C(3A)-C(5A)	-0,7(14)
	Cl(1A)-C(1A)-C(3A)-C(5A)	179,8(8)
	C(1A)-C(2A)-C(4A)-C(6A)	-1,6(15)
15	C(1A)-C(3A)-C(5A)-C(6A)	4,3(17)
	C(3A)-C(5A)-C(6A)-C(4A)	-6,3(17)
	C(3A)-C(5A)-C(6A)-C(7A)	170,4(10)
20	C(2A)-C(4A)-C(6A)-C(5A)	4,8(16)
	C(2A)-C(4A)-C(6A)-C(7A)	-171,4(10)
25	C(5A)-C(6A)-C(7A)-C(8A)	176,7(11)
	C(4A)-C(6A)-C(7A)-C(8A)	-7,1(17)
	C(6A)-C(7A)-C(8A)-C(9A)	-177,2(10)
30	C{10A}-O(1A)-C(9A)-C(8A)	-172,0(9)
	C(7A)-C(8A)-C(9A)-O(1A)	172,1(9)
	C(9A)-O(1A)-C(10A)-C(11A)	-169,9(9)
35	O(1A)-C(10A)-C(11A)-C(12A)	66,0(13)
	C(10A)-C(11A)-C(12A)-N(1A)	174,2(9)
40	C(13A)-N(1A)-C(12A)-C(11A)	76,2(9)
	C(14A)-N(1A)-C(12A)-C(11A)	-158,2(8)
	C(14A)-N(1A)-C(13A)-C(15A)	57,4(9)
45	C(12A)-N(1A)-C(13A)-C(15A)	-178,6(7)
	C(13A)-N(1A)-C(14A)-C(16A)	-53,8(9)
	C(12A)-N(1A)-C(14A)-C(16A)	-179,4(7)
50	N(1A)-C(13A)-C(15A)-C(17A)	-56,3(11)
	N(1A)-C(14A)-C(16A)-C(17A)	51,0(11)
	C(14A)-C(16A)-C(17A)-C(15A)	-51,2(11)
55	C(13A)-C(15A)-C(17A)-C(16A)	54,2(12)
	C(3B)-C(1B)-C(2B)-C(4B)	3,0(15)
60	Cl(1B)-C(1B)-C(2B)-C(4B)	-179,9(8)
	C(2B)-C(1B)-C(3B)-C(5B)	-3,6(14)
	Cl(1B)-C(1B)-C(3B)-C(5B)	179,4(7)

# ES 2 309 948 T3

	C(1B)-C(2B)-C(4B)-C(6B)	-1,5(17)
5	C(1B)-C(3B)-C(5B)-C(6B)	2,8(14)
	C(2B)-C(4B)-C(6B)-C(5B)	0,6(16)
10	C(2B)-C(4B)-C(6B)-C(7B)	179,6(9)
	C(3B)-C(5B)-C(6B)-C(4B)	-1,4(15)
15	C(3B)-C(5B)-C(6B)-C(7B)	179,6(8)
	C(4B)-C(6B)-C(7B)-C(8B)	99,9(13)
20	C(5B)-C(6B)-C(7B)-C(8B)	-81,1(12)
	C(6B)-C(7B)-C(8B)-C(9B)	170,0(9)
25	C(10B)-O(1B)-C(9B)-C(8B)	-174,6(8)
	C(7B)-C(8B)-C(9B)-O(1B)	74,7(11)
	C(9B)-O(1B)-C(10B)-C(11B)	-161,8(9)
30	O(1B)-C(10B)-C(11B)-C(12B)	63,2(13)
	C(10B)-C(11B)-C(12B)-N(1B)	169,7(8)
	C(13B)-N(1B)-C(12B)-C(11B)	74,7(9)
35	C(14B)-N(1B)-C(12B)-C(11B)	-161,2(8)
	C(14B)-N(1B)-C(13B)-C(15B)	58,0(9)
	C(12B)-N(1B)-C(13B)-C(15B)	179,6(7)
40	C(13B)-N(1B)-C(14B)-C(16B)	-56,2(9)
	C(12B)-N(1B)-C(14B)-C(16B)	177,6(7)
	N(1B)-C(13B)-C(15B)-C(17B)	-56,5(10)
45	N(1B)-C(14B)-C(16B)-C(17B)	54,4(10)
	C(14B)-C(16B)-C(17B)-C(15B)	-54,9(10)
	C(13B)-C(15B)-C(17B)-C(16B)	55,8(10)

El patrón de difracción de rayos X se muestra en la figura 1. Picos característicos (26) del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino son 11,2°, 19,9°, 20,7° y 34,1° ( $\pm 0,2^\circ$ ); picos adicionales característicos son 11,2°, 15,4°, 16,3°, 16,9°, 17,8°, 19,9°, 20,7°, 21,0°, 21,8°, 22,6°, 24,5°, 24,6°, 25,0°, 25,5°, 26,3°, 28,3°, 30,3°, 34,1°, 35,8°, 40,0°, 46,0° ( $\pm 0,2^\circ$ ).

## 55 Ejemplo 4

*Determinación de la solubilidad, y estabilidad en las condiciones de oxidación de las sales de oxalato de hidrógeno, succinato de hidrógeno y maleato de hidrógeno del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino*

60 La determinación de la solubilidad de las sales de oxalato de hidrógeno, succinato de hidrógeno y maleato de hidrógeno del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino se llevó a cabo bajo condiciones diferentes: en agua a temperatura ambiente, pH 4,5 y pH 7,4, que pretenden simular el entorno gástrico e intestinal respectivamente. Los resultados se muestran en la tabla 6.

# ES 2 309 948 T3

TABLA 6  
*Datos de solubilidad*

Sal	Solubilidad (% p/v)		
	Agua temperatura ambiente	pH 4,5	pH 7,4
Monohidrocloruro	>100	>100	>100
Oxalato de hidrógeno	1-3	1-3	3-10
Succinato de hidrógeno	>100	>100	>100
Maleato de hidrógeno	>50	>50	10-50

Los resultados muestran que las solubilidades de las sales de monohidrocloruro y de succinato de hidrógeno son mucho más altas que las de las sales de oxalato de hidrógeno y maleato de hidrógeno.

Se determinaron también los puntos de fusión de las sales anteriores en atmósfera de nitrógeno y oxígeno, para verificar su estabilidad en condiciones de oxidación.

Las cuatro sales mantuvieron sus puntos de fusión sustancialmente no cambiados independientemente de las condiciones de oxidación, por lo tanto todas ellas son igualmente estables.

Sin embargo, el punto de fusión bajo de las sales de succinato de hidrógeno y maleato de hidrógeno las hace menos adecuadas para aplicación industrial que la sal de monohidrocloruro, debido a que un punto de fusión bajo hace difícil las operaciones en condiciones anhidras, también a temperaturas moderadas. Los resultados se muestran en la tabla 7.

TABLA 7  
*Puntos de fusión*

Condiciones	Monohidrocloruro	Oxalato de hidrógeno	Succinato de hidrógeno	Maleato de hidrógeno
Atmósfera de N <sub>2</sub>	117,68° C	149,16° C	63,21° C	90,85° C
Atmósfera de O <sub>2</sub>	117,54° C	149,28° C	63,46° C	90,74° C

En conclusión, la sal de monohidrocloruro muestra no solo un mejor perfil de solubilidad que las otras sales (oxalato de hidrógeno y maleato de hidrógeno), sino que también muestra mejor estabilidad en condiciones de oxidación que el succinato y maleato de hidrógeno. Por lo tanto, la combinación de todas estas propiedades hace, indudablemente, que la sal de monohidrocloruro sea la sal preferida para su uso como un ingrediente farmacéutico.

## Ejemplo 5

### *Acciones farmacológicas primarias en los receptores H3 de histamina*

El monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina es un agonista inverso (antagonista) altamente selectivo y muy potente del receptor H3 humano (H3R). Su perfil se ha investigado usando varios ensayos *in vitro* para establecer sus propiedades particulares de agonista inverso del receptor H3.

El H3R (receptor acoplado a la proteína G) posee actividad constitutiva, o sea actividad espontánea en la ausencia de un agonista, tanto en sistemas de ensayo de receptores nativos como recombinantes [Rouleau *et al*, *Brit. J. Pharmacol.*, 2002, 135:383-392]. En la ausencia de un ligando o agonista endógeno, una proporción de la población de receptores sufre una transición alostérica espontánea, que conduce a una conformación que puede unirse a las proteínas G. La actividad constitutiva de H3R controla la actividad neuronal histaminérgica reduciendo la liberación de histamina. Usando ensayos funcionales, se ha mostrado que antagonistas prototípicos tales como tioperamida y ciproxi-

# ES 2 309 948 T3

fan estaban de hecho actuando como agonistas inversos. Los agonistas inversos consiguen sus efectos estabilizando un estado inactivo del receptor a costa del estado activo. Así, bajan el nivel de actividad constitutiva del receptor, obteniéndose la activación de las neuronas histaminérgicas. Por el contrario, los antagonistas neutrales se combinan igualmente con ambas conformaciones del receptor y no afectan la actividad basal.

5

## *Unión al receptor H3 de la histamina*

La determinación de las constantes de afinidad del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina para el H3R se realizó en las membranas de la corteza del cerebro de ratón y en receptores H3 humanos recombinantes expresados en varias células de mamíferos. La tabla 8 resume los valores de Ki observados en los sistemas diferentes.

10

TABLA 8

15

### *Afinidad de unión del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina al receptor de histamina H3*

20

Radioligando	H3R natural del cerebro de ratón Ki (nM)	H3R recombinante humana* Ki (nM)
[ <sup>3</sup> H](R)α-MeHA	5,7±0,2	ND
[ <sup>3</sup> H]N <sup>a</sup> metilhistamina	ND	1,0±0,1
[ <sup>125</sup> I]yodoproxifan	14±0,1	2,4±0,5

25

[<sup>3</sup>H](R)α-MeHA: [<sup>3</sup>H](R)α-metilhistamina. ND: no se determinó. \*expresado en células C6 de glioma de ratas.

30

Con estos resultados, el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina pareció ser alrededor de 6 veces más potente con el H3R humano comparado con el H3R del ratón en el mismo sistema de ensayo.

35

*Selectividad del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina por los receptores de histamina*

40

Se mostró una diferencia de tres órdenes de magnitud entre la afinidad por H3R y por otros receptores de histamina (tabla 9).

45

TABLA 9

### *Afinidad de unión del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina con otros receptores de histamina*

50

Receptores	HIR humano		H2R	H4R humano
Sistema de ensayo	[ <sup>3</sup> H]mepir.	[ <sup>35</sup> S]GTPγS	[ <sup>125</sup> I]yodamino-potentidina	Ensayo de unión a [ <sup>3</sup> H]histamina
Ki o IC <sub>50</sub>	1,14 μM	> 10 μM	≈ 5 μM	>> 100 μM

55

[<sup>35</sup>S]GTPγS: aumento en la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS inducido por la histamina. [<sup>3</sup>H]mepir.: unión específica de [<sup>3</sup>H]mepiramina en los receptores H1 humanos recombinantes expresados en células HEK293. [<sup>125</sup>I]yodamino-potentidina ensayo de unión al receptor H2 del conejo de indias.

60

65

# ES 2 309 948 T3

## *Respuesta mediada por el receptor de histamina H3*

Liberación del ácido [<sup>3</sup>H]araquidónico inducida por el ionóforo A23187:

5 Se estudió el efecto máximo del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en la liberación del ácido [<sup>3</sup>H]araquidónico (AA) inducida por el ionóforo A23187 en células CHO que expresaban el H3R de rata o seres humanos en concentraciones de 300-400 fmol/mg de proteína según Morisset *et al.* [Nature, 2000, 408, 860-864].

10 En el sistema recombinante de la rata, el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (1  $\mu$ M) produjo una disminución del 40% (similar al ejercido por una concentración 1  $\mu$ M de ciproxifan) de la liberación del [<sup>3</sup>H]AA inducida por A23187.

15 En el sistema recombinante humano, el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (1  $\mu$ M) redujo en un 20% la liberación del [<sup>3</sup>H]AA inducida por A23187 (o sea hasta el mismo grado de la reducción ejercida por una concentración 1  $\mu$ M de ciproxifan).

20 El potente efecto del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en ambos experimentos demostró su fuerte actividad de agonista inverso. Unión específica de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S al receptor H3 humano:

25 Se estudió también el efecto del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en la unión específica de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S a la preparación de membranas de células CHO que expresaban H3R humano en diferentes concentraciones. A una concentración de 410 fmol/mg de proteína, el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina disminuyó en una manera dependiente de la concentración la unión específica de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S con un valor EC<sub>50</sub> de 1,5±0,1 nM y una disminución máxima de 25%. El monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina causó una inhibición máxima más potente que la inducida por ciproxifan, un análogo agonista inverso (1  $\mu$ M; disminución de 17%).

30 A un nivel de expresión del receptor más alto (1000-1100 fmol/mg de proteína), el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina presentó efectos similares. El monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (10 nM) indujo una disminución del 22% en la unión específica de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S, un efecto claramente mayor que la reducción del 16% causado por 1  $\mu$ M de ciproxifan. Esto indica que el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina se comporta como un agonista inverso potente con una actividad intrínseca alta.

35 Además, el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina desplaza el aumento de la unión específica de [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S inducida por el agonista a H3 imitit a las membranas de HEK293 que expresan de forma estable el H3R humano (#1000 fmol/mg de proteína). Por lo tanto, el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina muestra las propiedades de un antagonista H3R competitivo de alta potencia (valor de K<sub>B</sub> de 0,31 nM).

40 Por lo tanto, el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina parece ser un agonista inverso/antagonista extremadamente potente del H3R humano en términos tanto de los valores de EC<sub>50</sub> como de E<sub>max</sub> y K<sub>B</sub>.

## 45 Ejemplo 6

### *Evaluación farmacológica de la actividad antiepileptica*

50 Se ha evaluado el beneficio potencial en la epilepsia del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en diferentes modelos de crisis en ratas y ratones. Se determinaron la ocurrencia y duración de las crisis así como su expresión en el registro del electroencefalograma (EEG).

55 Métodos: se han usado tres modelos animales diferentes de epilepsia (crisis no convulsivas generalizadas, crisis tónicas-clónicas generalizadas y crisis del lóbulo temporal), como se describe a continuación:

#### *1. Epilepsia ausente en ratas GAERS [Danober *et. al.*, Prog. Neurobio., 1998, 55, 27-57]*

60 Se ha desarrollado una raza de ratas Wistar con crisis no convulsivas generalizadas espontáneamente (crisis ausentes) en Estrasburgo (ratas con epilepsia ausente genética de Estrasburgo o GAERS). Las crisis se caracterizan por descargas de pico y onda bilaterales y sincronizadas (7-9 Hz) en el EEG, concomitantes con comportamiento de parada. Estas descargas duran generalmente alrededor de 20 segundos y ocurren espontáneamente cada minuto cuando los animales están en estado alerta y tranquilo. La reactividad farmacológica de este modelo es similar a la epilepsia ausente en humanos (por ejemplo, el valproato y la etosuccinida son protectores). Despues de un periodo de recuperación, se registraron ratas implantadas (electrodos de EEG corticales y en el hipocampo) durante un periodo de referencia de 20 minutos. Despues se administró el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (5 mg o 20 mg/kg, administración intraperitoneal) o solución salina (n=8 por grupo) y se continuó el registro de EEG durante 60 minutos. Las ratas recibieron el tratamiento alternativo una semana más tarde. La duración acu-

mulada de crisis ausentes se midió en períodos de 20 minutos durante las dos sesiones. Análisis de transformación de Fast Fourier de los registros de EEG permitió la detección de cualquier cambio de ritmo durante ambos períodos ictal e interictal (actividad de fondo).

5      2. *Electrochoques en ratones [Swynnyard et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1952, 106, 319-330]*

Las crisis tónico-clónicas se inducen en los roedores por medio de choques eléctricos breves (50 Hz, 80 mA de intensidad, 0,2 segundos de duración) aplicados en las orejas. Los ratones muestran extensión tónica y/o flexión tónica de las extremidades y el cuerpo seguidos de clonias de 15 a 20 segundos de duración. Se observa una actividad 10 concomitante de baja amplitud y alta frecuencia en el EEG cortical durante la fase tónica, seguido de un estallido de descargas de pico y poli-pico durante la fase clónica. Las crisis inducidas por electrochoque tienen la misma reactividad que las crisis tónico-clónicas en los pacientes y se suprimen con fármacos antiepilepticos (AEDs) como 15 la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, benzodiazepinas y valproato. Los ratones (n=8 por grupo) recibieron el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (100 mg/kg, por vía oral) o solución salina. Se aplicó la prueba de electrochoque 60 minutos después de la inyección y se determinó la duración de cada crisis.

Crisis del lóbulo temporal inducida por kainato en ratones [Ribas et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 112, 101-111].

20     La inyección unilateral de ácido kaínico (1 nmol en 50 ml) en el hipocampo dorsal de los ratones induce un estatus no convulsivo que produce crisis focales recurrentes espontáneas después de 2 a 3 semanas. Las crisis (de 5 a 20 veces por hora en ratones tranquilos) se caracterizan por un comportamiento de parada y/o estereotipos, concomitante con descargas de pico y poli-pico registradas en el hipocampo inyectado. Todos los AEDs probados en este modelo (valproato, carbamazepina, fenitoína, levetiracetan) no tienen efectos significativos, excepto las benzodiazepinas que 25 suprimen las crisis de forma transitoria. Este modelo reproduce las características de comportamiento, EEG, farmacológicas e histológicas de la epilepsia del lóbulo temporal mesial, una forma de epilepsia que es a menudo resistente a los fármacos en los seres humanos. Después de un periodo de recuperación, los ratones implantados (para el registro de EEG) se inyectaron con el ácido kaínico. Se registraron los EEG al menos 3 semanas después de la inyección para seleccionar los animales con crisis consistentes del hipocampo. A continuación, después de un periodo de registro de referencia de 20 minutos, los ratones seleccionados recibieron o el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (10 o 20 mg/kg, por vía intraperitoneal) o solución salina y se continuó el registro durante 30 60 minutos. Se administraron los tratamientos en orden inverso balanceado (después de un periodo de lavado de una semana entre las dos sesiones).

35     Resumen del efecto del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en modelos de epilepsia:

40     El monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina disminuye significativamente tanto el número como las duraciones acumulativas de descargas de pico y onda en ratas GAERS, 20, 40 y 60 minutos después de la administración del producto (20 mg/kg por vía intraperitoneal). La duración acumulativa de las descargas de pico y onda se redujo en 25 y 77% a dosis de 5 y 20 mg/kg, respectivamente, comparada con la solución salina ( $p<0,05$ , versus salina).

45     En el modelo de crisis de electrochoque máximo, se observó una protección completa.

50     En las crisis del hipocampo inducidas por la kainita, el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (10 mg/kg, vía intraperitoneal) redujo la duración acumulada y el número de descargas del hipocampo durante los primeros 40 minutos después de la administración ( $p<0,05$ , versus salina). A la dosis de 20 mg/kg por vía intraperitoneal, la duración acumulada de las descargas del hipocampo se redujo también ( $p<0,05$ , a 60 minutos).

55     Los efectos antiepilepticos del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina no estuvieron asociados con cambios significativos de la actividad de fondo del EEG, como se reveló con el análisis espectral de los períodos interictales.

55      Ejemplo 7

*Interacciones farmacodinámicas con fármacos antiepilepticos (AEDs)*

Puesto que la indicación clínica para el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina es la 60 epilepsia, se han estudiado las interacciones con fármacos antiepilepticos (AEDs).

*Interacción con AEDs en la prueba de rotarod en el ratón*

65     La finalidad de este trabajo fue investigar las interacciones farmacodinámicas posibles después de la administración conjunta del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina y varios antiepilepticos y otros fármacos que actúan en GABA en un modelo estándar de coordinación motora, o sea la prueba de rotarod en el ratón.

Métodos: se administraron por vía intraperitoneal en una dosis única el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (10 mg/kg), carbamazepina (25 mg/kg), valproato sódico (200 mg/kg), fenitoína (25 mg/kg), diazepam (2 mg/kg) y fenobarbital (15 mg/kg), solos y en combinación con el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina. La administración conjunta se realizó administrando el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina 15 minutos antes de la administración de los AEDs. Un grupo de animales, usados como controles, fueron inyectados sólo con el vehículo.

Los resultados muestran que no se detectó disminución de la coordinación motora en los grupos tratados comparados con los animales de control. Además, en estas condiciones experimentales, el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina no induce ninguna interacción farmacodinámica que conduzca a una descoordinación motora cuando se administra con los compuestos mencionados anteriormente.

Conclusión: puede concluirse que la administración conjunta con el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina no induce cambios en el patrón de comportamiento motor descrito para los antiepilepticos y los fármacos que actúan sobre GABA.

#### Ejemplo 8

##### *20 Efectos sobre el sueño/alerta y sobre el electroencefalograma (EEG) y electromiograma (EMG)*

Se han investigado los efectos del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en el control del ciclo de sueño/alerta en gatos y ratones en movimiento libre.

25 Métodos: se usó una aproximación experimental similar en ambos estudios de gatos y ratones. Se implantaron los animales crónicamente con electrodos corticales y musculares para registrar el EEG y EMG respectivamente, a fin de permitir la monitorización de sus ciclos de sueño/alerta. Después de la recuperación de la cirugía, se estabularon los animales individualmente en una habitación de registro a prueba de ruido que se mantuvo a la temperatura ambiente apropiada en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Los registros poligráficos se realizaron durante 4 días para recoger 30 datos de referencia cualitativos y cuantitativos de control de sueño/alerta de cada individuo. A continuación, se realizó la evaluación farmacológica en sesiones de 24 horas y se analizó por períodos sucesivos de 30 segundos. Se identificaron los estados de sueño y alerta como se ha descrito anteriormente para los gatos [Petitjean et al., *Brain Res.*, 1975, 88: 439-53] y ratones [Valatx y Bugat, *Brain Res.*, 1974, 69:315-30].

##### *35 1. Estudio del ciclo sueño/despertar en gatos*

Se iniciaron los registros poligráficos 7 días después de la cirugía. Los criterios de registro del sueño-despertar incluían estado de alerta (W), sueño ligero de onda lenta (SWS1), SWS profundo (SWS2) y sueño paradójico (PS). El análisis de espectro del EEG se realizó por transformación de Fast Fourier en las bandas de frecuencia de 0,8-2,5 Hz (ondas lentas 6), 8-15 Hz (husos) y 20-45 Hz (ondas rápidas y y). Se administró el compuesto monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina por vía oral a dosis de 5 o 10 mg/kg.

##### *2. Estudio del ciclo sueño/despertar en ratones*

45 Se iniciaron los registros poligráficos 15 días después de la cirugía (5 días de recuperación más 10 días de aclimatación a los cables de registro). Los criterios de registro del sueño-despertar incluían estado alerta (W), sueño de onda lenta (SWS) y sueño paradójico (PS). El análisis de espectro del EEG se realizó por transformación de Fast Fourier en las bandas de frecuencia de 0,8-2,5 Hz, 8-15 Hz y 30-60 Hz. Se administró el compuesto monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina por vía oral a dosis de 2,5, 5, 10 o 20 mg/kg.

#### *50 Resultados*

La administración del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina por vía oral a gatos causó un aumento dependiente de la dosis en el despertar a costa del SWS, en particular de SW2, y de PS. A 10 mg/kg, el efecto de despertar ocurrió tan pronto como la primera hora después del tratamiento, los animales estaban casi permanentemente despiertos durante 6-12 horas. La potencia del efecto de despertar del producto se confirmó con el análisis de espectro del EEG neocortical. De hecho se observaron disminución/supresión de ondas lentas ( $\delta$ , 0,8-2,5 Hz) y 8-15 Hz. No se observó ningún cambio importante en el comportamiento de los animales después del tratamiento.

60 En ratones, la administración oral del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina causó un aumento similar dependiendo de la dosis en el despertar (W). Este efecto fue a costa de SWS y PS. Este efecto se confirmó con una disminución/supresión de ondas  $\delta$  lentas y husos de 8-15 Hz y un gran aumento en los ritmos rápidos (frecuencias  $\beta$  y  $\gamma$ ) del análisis del espectro de EEG. No se observaron cambios de comportamiento en los ratones tratados.

65 Se observaron aumentos significativos en la duración de W en ambas especies animales tratadas con el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina. En los gatos, 10 mg/kg del producto causó un aumento

# ES 2 309 948 T3

del 79% en la duración de W durante un periodo de registro de 6 horas ( $p<0,01$ ). Se observaron resultados similares en los ratones tratados con 10 y 20 mg/kg del producto (aumentos del 29 y 69%, respectivamente,  $p<0,01$ ).

Conclusión: estos resultados demuestran que el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina aumentó de forma marcada la duración del despertar en dos especies animales. Además, los resultados del EEG sugieren que este compuesto podría mejorar la calidad del despertar, por ejemplo reenforzando el nivel de vigilancia y atención, en ausencia de ningún cambio de comportamiento perceptible.

## Ejemplo 9

### 10 *Efectos sobre el aprendizaje*

Los efectos a favor del aprendizaje del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina se investigaron en ratones en el paradigma de reconocimiento de objetos en dos pruebas. Este paradigma de aprendizaje 15 y memoria está basado en la actividad exploratoria espontánea de los roedores y se ha mostrado que es sensible a los efectos del envejecimiento y la disfunción colinérgica [Scali *et al.*, *Neurosci. Lett.*, 1994, 170, 117-120; Bartolini *et al.*, *Biochem. Nehav.*, 1996, 53, 277-283].

#### 20 1. Efecto del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en el déficit de aprendizaje inducido por la escopolamina

Métodos: se permitió a los ratones explorar una caja durante 30 minutos en presencia de dos objetos. Al día 25 siguiente, se sometió a los ratones a dos pruebas espaciadas por un intervalo de 60 minutos. Durante la primera prueba (T1), se colocó a los ratones en la caja que contenía los dos objetos idénticos y se determinó el tiempo requerido para cada animal para completar 20 segundos de exploración de los objetos. Se consideró una exploración el dirigir la nariz al objeto a una distancia más cerca de 2 cm y/o tocar el objeto. Para la segunda prueba (T2), se reemplazó uno de los objetos presentados en la primera prueba con un objeto nuevo desconocido. Se colocaron los ratones en la caja durante 5 minutos y se determinó la exploración de cada objeto junto con la actividad motora. Se midieron los siguientes parámetros.

30 Tiempo requerido para conseguir 20 segundos de exploración del objeto en T1,

Tiempo empleado en la exploración activa del objeto familiar en T2,

35 Tiempo empleado en la exploración activa del objeto nuevo en T2,

Actividad motora en T2.

Se investigó la habilidad del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (5 y 15 mg/kg, 40 administración intraperitoneal, 40 minutos antes del enfrentamiento) para invertir la amnesia experimental inducida por la escopolamina (0,3 mg/kg, administración intraperitoneal, 30 minutos antes del enfrentamiento).

Resultados: la amnesia inducida por la escopolamina es invertida significativamente ( $p=0,0056$ ) por el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina a dosis de 15 mg/kg. A la dosis baja (5 mg/kg) apareció una tendencia a la inversión que no fue significativa. Además, el aumento en la actividad motora observada en los ratones tratados con escopolamina no es modificada significativamente por el producto. La dosis de 5 mg/kg no modificó el tiempo necesario para que los ratones alcanzaran el criterio de aprendizaje de la primera prueba mientras que este tiempo fue aumentado significativamente con la dosis mayor.

#### 50 2. Efecto del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en el olvido "natural"

Métodos: se sometió a los ratones a la primera prueba (T1), se colocó a los ratones en la caja que contenía los 55 dos objetos idénticos y se determinó el tiempo requerido para cada animal para completar 8 segundos de exploración de los objetos. Se consideró una exploración el dirigir la nariz al objeto a una distancia de menos de 2 cm y/o tocar el objeto. Inmediatamente después de la primera prueba se trajeron los ratones con vehículo o tacrina (0,25 mg/kg, administración intraperitoneal). Tres horas más tarde se realizó la segunda prueba (T2) introduciendo al ratón en la caja con uno de los objetos presentados en la primera prueba reemplazado con un objeto nuevo desconocido. Se colocaron los ratones en la caja durante 5 minutos y se determinó la exploración de cada objeto junto con la actividad motora. Se midieron los siguientes parámetros.

60 Tiempo requerido para conseguir 8 segundos de exploración del objeto en T1,

Tiempo empleado en la exploración activa del objeto familiar en T2,

65 Tiempo empleado en la exploración activa del objeto nuevo en T2,

Actividad motora en T2.

# ES 2 309 948 T3

Se investigó la habilidad del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (15 mg/kg, administración intraperitoneal, 30 minutos antes de T1) para modular el olvido natural en presencia o ausencia del tratamiento con tacrina.

5 Resultados: la duración de la fase de adquisición (T1) se redujo a 8 segundos de exploración de los objetos comparada con la duración de esta fase (20 segundos) observada en el modelo de la amnesia inducida por escopolamina. En estas condiciones, la duración de T1 en los ratones tratados fue aumentada significativamente comparada con los ratones de control. A pesar de una fase de adquisición más corta, el olvido “natural” es reducido significativamente por el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina a dosis de 15 mg/kg y por la tacrina sin cambios  
10 en el efecto de la tacrina cuando el inhibidor de la acetilcolinesterasa está asociado con el antagonista/agonista inverso de los receptores H3. Además, se observó un ligero aumento de la actividad motora en los ratones tratados.

Estas observaciones de una inversión producida por el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina del olvido “natural” y del déficit de aprendizaje inducido por la escopolamina son consistentes con una  
15 gran variedad de observaciones obtenidas con otros antagonistas/agonistas inversos de los receptores H3, incluyendo el fármaco prototípico tioperamida.

## Ejemplo 10

### *Toxicología animal y farmacología de seguridad*

#### *Toxicidad aguda en el ratón y la rata*

Se ha evaluado la toxicidad aguda del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina por  
25 vía oral e intravenosa en ratones y ratas.

El monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina mostró un perfil de seguridad bueno en los roedores. En los ratones, la dosis sin efecto fue >30 mg/kg por vía oral y >5 mg/kg por vía intravenosa, con una  
30 dosis no letal máxima de 100 mg/kg. Las dosis mínimas letales fueron 150 mg/kg por vía oral y 10 mg/kg por vía intravenosa. En las ratas, la dosis sin efecto fue >50 mg/kg por vía oral y 12 mg/kg por vía intravenosa, con una dosis oral no letal máxima de 100 mg/kg (expresadas como dosis únicas).

#### *Estudios de dosis múltiples por vía oral en la rata y el mono*

35 En las ratas, un estudio de dosis múltiples de 13 semanas mostró una tolerabilidad satisfactoria del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina hasta 30 mg/kg/día, la dosis que puede definirse como la NOAEL (nivel en que no se observaron efectos adversos) en la rata.

En los monos, un estudio de dosis múltiples de 13 semanas no mostró efectos adversos del monohidrocloruro de  
40 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina hasta 5 mg/kg/día. Esta dosis se definió como la NOAEL en el mono.

#### *Farmacología de seguridad*

La relación entre la NOAEL definida en los estudios de dosis múltiples de la rata y el mono y las dosis farmacológicamente activas sugiere que el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina puede actuar  
45 como un fármaco con un margen de seguridad satisfactorio.

Se ha encontrado que el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina no es genotóxico *in vitro* o *in vivo*.

## Ejemplo 11

### *Eficacia clínica en la epilepsia*

55 La fotosensibilidad, que se describe como una reacción epileptiforme generalizada a la estimulación fótica intermitente (IPS) que dura más allá del tren de estímulo se haya en alrededor de 5% de los pacientes epilépticos [Kastelein-Nolst Trenité DGA. *Acta Neurol. Scand.*, 1989; 80:1-149]. Al contrario que con otras epilepsias, la epilepsia de fotosensibilidad es una epilepsia de reflejo y las descargas epileptiformes pueden ser inducidas en cualquier momento en el laboratorio por IPS. Por medio de la determinación de ambos límites alto y bajo de sensibilidad (frecuencias por estallido) puede determinarse un así llamado intervalo de fotosensibilidad. El intervalo está relacionado con el riesgo de crisis en la vida diaria del paciente. Este intervalo de fotosensibilidad es relativamente estable para cada paciente y puede disminuirse o hacerlo desaparecer con la medicación antiepileptica. Así, la técnica de usar el intervalo de fotosensibilidad resultó ser un buen modelo para estudiar las propiedades epilépticas de una dosis única de un fármaco experimental en los seres humanos.

65 Por lo tanto, el objetivo de este estudio ciego sencillo era evaluar el efecto anti-epiléptico del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina (en dosis única) en este modelo humano que predice la epilepsia ausente generalizada. El diseño de ciego sencillo se eligió a fin de reducir el sesgo de la comparación de la respuesta

# ES 2 309 948 T3

IPS observada después del tratamiento con la administración del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en el día 2 con la evaluación del placebo en el día 1.

- Se han reclutado doce pacientes. Cuatro pacientes recibieron la dosis de 20 mg. Entre ellos un paciente mostró supresión total de la respuesta foto paroxística (PPR) que duró 6 horas. Cuatro pacientes recibieron la dosis de 40 mg. Entre ellos uno mostró supresión parcial de PPR y uno supresión total de PPR. Cuatro recibieron la dosis de 60 mg, con respuesta clínica en los cuatro pacientes. Además, dos pacientes mostraron supresión total de PPR. El efecto aparece 1-2 horas después de la administración y dura más de 8 horas hasta 36 horas (un paciente, tabla 10).

10

TABLA 10

*Efecto del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en PPR en pacientes epilépticos*

Nº de paciente	Dosis	Supresión de PPR	Retraso de la aparición	Duración del efecto	AED(s) concomitantes
1	20 mg	No	-	-	Carbamazepina 400 mg
2	20 mg	No	-	-	Topiramato 50 mg
3	20 mg	No	-	-	Ninguno
4	20 mg	Total	2 horas	6 horas	Valproato sódico 750 mg Levatiracetán 100 mg
5	40 mg	No	-	-	Ninguno
6	40 mg	Total	< 1 hora	> 8 horas	Valproato sódico 1000 mg
7	40 mg	Parcial	2 horas	26 horas	Valproato sódico 1000 mg Levatiracetan 1000 mg
8	40 mg	No	-	-	Valproato sódico 500 mg
9	60 mg	Parcial	2 horas	> 8 horas	Valproato sódico 500 mg
10	60 mg	Total	< 1 hora	> 36 horas	Ninguno
11	60 mg	Parcial	< 1 hora	> 8 horas	Valproato sódico 1000 mg
12	60 mg	Total	< 1 hora	26 horas	Lamotrigina 300 mg Levatiracetan 1000 mg

50 Ejemplo 12

## *Interacción con la olanzapina: análisis de la saciedad subjetiva*

- 55 Se realizó un estudio de fase I controlado con placebo de dosis única y etiqueta abierta en un único centro para evaluar la saciedad subjetiva en 6 voluntarios. Los voluntarios reclutados para el estudio sufrieron cinco períodos de un día de administración. Recibieron placebo en el periodo 1, olanzapina 5 mg en el periodo 2, el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina 60 mg en el periodo 3, olanzapina 5 mg + el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina 60 mg en el periodo 4 y olanzapina 2,5 mg + el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina 60 mg en el periodo 5.

60

Se dedujo un efecto significativo del tratamiento para la sensación de hambre, deseo de comer y consumición prospectiva.

- 65 Comparada con el placebo, la saciedad subjetiva disminuye significativamente después de 5 mg de olanzapina. Este efecto puede ser correlacionado con la ganancia de peso bien establecida en pacientes tratados con olanzapina. La comparación de la saciedad subjetiva después de 60 mg del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina versus placebo indica que está aumentada significativamente. El alcance de la disminución de la

## ES 2 309 948 T3

saciedad muestra una relación de respuesta a la dosis. Consecuentemente, la saciedad subjetiva es estadísticamente diferente entre ambos tratamientos, esto es 5 mg de olanzapina y 60 mg del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina. Más importante, la asociación de olanzapina 5 mg + el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina 60 mg muestra que este compuesto es capaz de contrarrestar el efecto de 5 olanzapina lo que conduce a una saciedad subjetiva que es igual a la del placebo.

### Ejemplo 13

#### *Efectos clínicos sobre el despertar y la vigilancia*

10 Se realizó un estudio aleatorio doble ciego controlado con placebo de dosis únicas ascendentes, de electroencefalografía en 36 voluntarios en un único centro. Los sujetos fueron consecutivamente reclutados en los grupos 1 a 6 (1, 5, 10, 20, 40 o 60 mg). Todos los sujetos de cada grupo de dosificación fueron asignados de forma aleatoria para recibir o el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina o placebo, de tal manera que 5 15 sujetos recibieron el producto y un sujeto recibió el placebo.

Según el análisis de espectro del EEG realizado antes del tratamiento, los sujetos del estudio podían estratificarse como microvoltados (66%) y normo o gran voltados (33%). La distribución entre aquellos sujetos con 30-40% de actividad lenta y 20-25% de actividad rápida (microvoltados), y aquellos con 10% de actividad lenta (normovoltados) 20 o 60-80% de actividad a (grancvoltados), explica que antes de la administración del fármaco se dedujeron diferencias significativas para las actividades de 20-30 Hz y las de 30-40 Hz.

25 Dos horas después de la administración única por vía oral de 40 mg y 60 mg del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina, se dedujo un aumento estadísticamente significativo de la actividad rápida (20-30 Hz en los cables anteriores y 16 a 40 Hz en los cables posteriores). Consistentemente, la posición mediana del pico (MPP) se desplazó en el eje de la frecuencia de 10 a 15-17 Hz y de 11 a 13-15 Hz. El aumento de actividades rápidas fue a costa de la actividad a de los cables posteriores. Cuatro horas después de la administración, todavía 30 había un aumento de la actividad rápida (20-30 Hz), mientras que la actividad a no volvió a los valores de antes de la dosificación. En conjunto, estas modificaciones, que son consistentes con datos animales previos, caracterizan un perfil de actividad de fármaco que mejora las actividades de despertar y cognitivas.

35 Se realizaron también pruebas psicométricas y de vigilancia en este estudio para evaluar un posible deterioro. En conjunto, no hubo un efecto estadísticamente significativo del fármaco en la auto percepción del sueño (LEEDS), agudeza mental, estado de contento y calma (Bond-Lader VAS) y tiempo de reacción de elección (CRT). Además, este estudio ha mostrado que no hubo tendencia o efecto estadísticamente significativo del fármaco en el ARCI 49.

Por el contrario, hubo un efecto estadísticamente significativo del fármaco en el umbral del parpadeo, el umbral 40 de la fusión y el umbral del parpadeo-fusión que fueron más altos después de la administración de una dosis única de 60 mg del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina que después de la administración de placebo. Estos resultados indican que la administración única por vía oral de 60 mg del producto aumentó la vigilancia 45 en los sujetos.

En conjunto, estos estudios han demostrado que en las condiciones del estudio, la administración de una dosis 45 única de 40 y 60 mg del monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina indujo un aumento de la actividad rápida del EEG consistentemente con un aumento de la vigilancia del sujeto como se deduce de los resultados de la prueba del parpadeo de fusión.

### Ejemplo 14

#### *Comprimidos recubiertos de 20 mg*

Monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina	20 mg
Dióxido de silicio coloidal	1 mg
Crospovidona	10 mg
Talco	10 mg
Estearato magnésico	3 mg
Celulosa microcristalina	81 mg
Peso total	125 mg

# ES 2 309 948 T3

Ejemplo 15

*Comprimidos recubiertos de 20 mg*

5	Monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina	20 mg
10	Almidón	10 mg
Ácido esteárico		1 mg
15	Manitol	15 mg
Lactosa		79 mg
Peso total		125 mg

20 Ejemplo 16

*Comprimidos recubiertos de 40 mg*

25	Monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina	40 mg
Dióxido de silicio coloidal		1 mg
Crospovidona		10 mg
30	Talco	10 mg
Esterato magnésico		3 mg
35	Celulosa microcristalina silificada	61 mg
Peso total		125 mg

40 Ejemplo 17

*Comprimidos recubiertos de 40 mg*

45	Monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina	40 mg
Dióxido de silicio coloidal		1 mg
Crospovidona		10 mg
50	Talco	3,75 mg
Esterato magnésico		1,25 mg
55	Celulosa microcristalina silificada	34,50 mg
Celulosa microcristalina		34,50 mg

60

65

# ES 2 309 948 T3

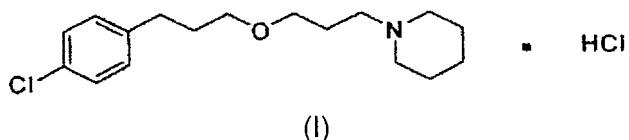
5	Peso total	125 mg
10	Excipientes de recubrimiento, en cantidad suficiente para obtener un recubrimiento uniforme que comprende los siguientes componentes:	8 mg
15	Copolímero de metacrilato butilado	
20	Laurilsulfato sódico	
25	Ácido esteárico	
30	Talco	
35	Dióxido de titanio	
40	Estearato magnésico	
45	Agua purificada	
50	Peso total (comprimidos recubiertos de película)	133 mg
55		
60		
65		

## REIVINDICACIONES

1. El monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino de fórmula (I)

5

10



15 y sus solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo los hidratos.

2. El monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino según la reivindicación 1, que tiene un difractograma de rayos X que comprende picos característicos (20) a 11,2°, 19,9°, 20,7° y 34,1° ± 0,2°.

20 3. El monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina cristalino según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que tiene un difractograma de rayos X que comprende picos característicos (20) a 11,2°, 15,4°, 16,3°, 16,9°, 17,8°, 19,9°, 20,7°, 21,0°, 21,8°, 22,6°, 24,5°, 24,6°, 25,0°, 25,5°, 26,3°, 28,3°, 30,3°, 34,1°, 35,8°, 40,0°, 46,0° ± 0,2°.

25 4. Un procedimiento para la producción del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende:

- 30 a) hacer reaccionar 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina con un reactivo seleccionado de cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado y aislar el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina precipitado; y
- b) cristalizar el monohidrocloruro de 1-[3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil]-piperidina en un disolvente adecuado.

35 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en donde el reactivo es cloruro de hidrógeno.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en donde el cloruro de hidrógeno se añade como cloruro de hidrógeno gaseoso.

40 7. El procedimiento de la reivindicación 4, en donde el disolvente adecuado de la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en acetona, metanol, etanol, propanol, agua, acetato de etilo, *i*-propanol, butanol, *i*-butanol, *s*-butanol, *t*-butanol, hexano, tolueno, *t*-butil-metil éter, tricloroetano, y mezclas de los mismos.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde el disolvente adecuado es el acetato de etilo.

45 9. El procedimiento de la reivindicación 4, en donde el disolvente adecuado de la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en acetona, metanol, etanol, propanol, agua, acetato de etilo, *i*-propanol, butanol, *i*-butanol, *s*-butanol, *t*-butanol, hexano, tolueno, *t*-butil-metil éter, tricloroetano, y mezclas de los mismos.

50 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde el disolvente adecuado es una mezcla de acetato de etilo e *i*-propanol.

11. El uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para tratar los trastornos del sistema nervioso central.

55 12. El uso según la reivindicación 11, para la preparación de un medicamento para tratar la epilepsia.

13. El uso según la reivindicación 11, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Alzheimer y los trastornos de atención, alerta y memorización.

60 14. El uso según la reivindicación 11, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en déficit cognitivos en patologías psiquiátricas.

15. El uso según la reivindicación 11, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en trastornos en personas de edad, y estados depresivos y asténicos.

65 16. El uso según la reivindicación 11, en donde el trastorno del sistema nervioso central se selecciona del grupo que consiste en el vértigo y el mareo.

## ES 2 309 948 T3

17. El uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para tratar la obesidad.
- 5    18. El uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para tratar trastornos psicosomáticos, condiciones respiratorias, alérgicas, inflamatorias, cardíacas, gastrointestinales, condiciones del sistema genitourinario, y condiciones del sistema cutáneo.
- 10    19. El uso según la reivindicación 18, para la preparación de un medicamento para tratar trastornos del sueño, apnea del sueño, apnea inducida por el sueño, somnolencia diurna, estrés, migraña, dolor de cabeza, dolor, trastornos psicotrópicos, asma, bronquitis, rinitis, traqueítis, úlceras gástricas, úlceras del duodeno, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable, cistitis, metritis, incontinencia urinaria y fecal, urticaria, picor, artritis, conjuntivitis, síndrome premenstrual, inflamaciones de la próstata, trastornos genitales, condiciones reumáticas y oculares, sialorrea, convulsiones, depresión, trastornos de la secreción hipotalámica hipofisaria, la circulación cerebral y el sistema inmune.
- 15    20. El uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para prevenir los efectos secundarios indeseados producidos por agentes antipsicóticos o antidepresivos.
- 20    21. El uso según la reivindicación 20, en donde el agente antipsicótico se selecciona del grupo que consiste en aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, y sertindol.
- 25    22. El uso según la reivindicación 20, en donde el agente antidepresivo se selecciona del grupo que consiste en mirtazapina, amitriptilina y paroxetina.
- 30    23. El uso según la reivindicación 20, en donde los efectos secundarios indeseados producidos por agentes antipsicóticos o antidepresivos son al menos uno seleccionado de aumento de peso, somnolencia, y deterioro de la memoria.
- 35    24. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, junto con excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 40    25. La composición según la reivindicación 24, que comprende además un agente antipsicótico.
26. La composición según la reivindicación 25, en donde el agente antipsicótico se selecciona del grupo que consiste en aripiprazol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, y sertindol.
27. La composición según la reivindicación 24, que comprende además un agente antidepresivo.
28. La composición según la reivindicación 27, en donde el agente antidepresivo se selecciona del grupo que consiste en mirtazapina, amitriptilina y paroxetina.

45

50

55

60

65

# ES 2 309 948 T3

Figura 1.

