

# CAVELIER.

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com  
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

Señora Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00041546 00000003

Folios: 2

Fecha (AMD): 2003-01-23 16:41:22

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TRÁMITE : 002

EVENTO : 001

ACTUACIÓN : 538

Referencia : Expediente No. 00-041546

Asunto : Solicitud de patente para: DERIVADOS DE  
INDOLILPIPERIDINA COMO AGENTES ANTIHISTAMINICOS  
Y ANTIALERGICOS.

Solicitante : ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

Fecha de solicitud : 2 de junio de 2000

Publicada en : la Gaceta No. 518 del 30 de julio de 2002

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo No. 03-2,534 por valor de \$335.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 41687 del 24 de diciembre de 2002.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo, para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 23 ENE 2003  
Señora Jefe,

  
EMILIO FERRERO  
T.P.A. No. 31.929

COLO 11194 801 005 8  
MRE/JFR/ID-000101/WPC11194



NIT : 200070000-1

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00041546 00000003

Folios: 2 **io**

Fecha (AMD): 2003-01-23 16:41:22

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION A

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FECHA ORIGINAL DE DADA : 03 - 0.534  
FECHA : ENERO 14 DE 2003

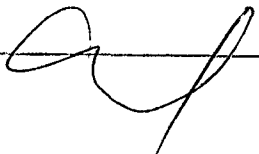
## \*\*\*\*\* CONDICIONADO \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE      | TIPO DADO    | BANCO         | CUENTA    | Nº. DADO | FECHA DADO | Nº. DADO      |
|------------------|--------------|---------------|-----------|----------|------------|---------------|
| EMELIO RODRIGUEZ | CONDICIONADO | BANCO POPULAR | 000000000 | 712000   | 14-01-2003 | 00,000,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTOS \*\*\*\*\*

| CONCEPTO                 | CONCEPTO                                 | TOTAL CONCEPTOS |
|--------------------------|------------------------------------------|-----------------|
| 1. PAGOS DE LA SOLICITUD | DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVENCION | 335,000.00      |
|                          | TOTAL :                                  | 335,000.00      |

CONCEPTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

MONTO DE DADA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

Cdo 11194-801-005-8

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador 382 0840  
Fax 350 5220  
E-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

165  
168  
2005-07-07  
375

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Doctor  
EMILIO FERRERO  
(Apoderado)

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 00041546 |
|        | Trámite    | 002      |
|        | Evento     | 001      |
|        | Actuación  | 430      |
|        | Oficio     |          |
|        | Folios     | 010      |

05636

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**Documentos estudiados:**

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 2 a 96) y las reivindicaciones 1 a 18 (Folios: 97 a 111).

La presente solicitud reivindica prioridad española N° ES9901232 de 04 de junio de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

**Objeto de invención:**

La presente solicitud se titula: "Derivados de indolilpiperidina como agentes antihistamínicos y antialérgicos".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos y sus correspondientes sales farmacológicamente aceptables que tienen actividad antihistamínica y antialérgica y son útiles como medicamentos para el tratamiento del asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis, dermatosis, urticaria y enfermedades semejantes.

Según la descripción, son conocidos varios agentes antihistamínicos y antialérgicos que tienen estructuras de indolilpiperidina. Como compuestos útiles para el tratamiento del asma alérgico, EP 224919 se refiere a ejemplos de compuestos que están caracterizados como agentes antialérgicos útiles para el tratamiento del asma alérgico, rinitis, conjuntivitis y urticaria. Desde el punto de vista de su seguridad, los antihistamínicos actuales no pueden ser considerados totalmente satisfactorios y existen problemas con respecto a sus reacciones adversas tales como somnolencia, sedación, hidrodipsia, midriasis, palpitaciones y arritmias debido a su indeseable penetración en el sistema nervioso central, actividad anticolinérgica, actividad sobre el sistema cardiovascular o sistemas relacionados. Por consiguiente, continúan existiendo las necesidades clínicas de disponer de agentes antihistamínicos y antialérgicos que eviten en gran medida los efectos secundarios de sedación y cardiovasculares.

De acuerdo con la presente solicitud, los compuestos que se quieren proteger son derivados de indolilpiperidina con actividad mejorada antihistamínica y antialérgica. También se refiere a compuestos que son incapaces de penetrar en el cerebro y por tanto carecen de efectos secundarios sedantes. También tienen reducidos efectos secundarios cardiovasculares.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

Un compuesto de indolilpiperidina de fórmula I (ver folio: 97) y sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/475, 31/445.

#### **Claridad de la solicitud:**

*El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."*

*Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."*

De acuerdo con lo anterior, los términos "alquilo", "alquileo", "arilalcoxi", "alquenileno", "cicloalquilo", entre otros, son muy generales puesto que no especifican el número de carbonos que tienen. De otro lado, la reivindicación 15 (folio: 111) no es clara puesto que no tiene preámbulo ni parte característica y, tal como está presentada, no depende de otra reivindicación relacionada.

#### **Reivindicaciones de uso:**

*El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".*

De acuerdo con lo anterior, la(s) reivindicación(es): 18 (Folio: 111), que se refieren a el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13, no se encuentran dentro del campo de la patentabilidad nombrado en el artículo 14.

#### **Determinación del estado de la técnica:**

*El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

*Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".*

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 04/06/1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

| Nº | Documento  | Título                                                                                                           | Fecha de Publicación |
|----|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1  | EP 0224919 | New thiazole compounds, processes for the preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same | 10 de junio de 1987  |
| 2  | EP 0648759 | Antihistaminic compounds, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them          | 19 de abril de 1995  |
| 3  | US 5650416 | Piperidinyll thiacyclic derivatives                                                                              | 22 de Julio de 1997  |

#### **Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:**

*El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".*

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

#### **Evaluación de Nivel Inventivo:**

*El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".*

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

El documento **EP 0224919** (folios: 172 y 173) menciona compuestos derivados de tiazol cuya estructura es muy semejante a los compuestos de la presente solicitud de patente, puesto que la diferencia está en que en la presente solicitud hay un tetrazol mientras que en esta anterioridad el grupo correspondiente es un tiazol. El

documento **EP 0648759** (folios: 174 y 175) menciona compuestos antihistamínicos que también guarda semejanza con los compuestos de la presente solicitud. En dicha anterioridad hay un grupo Ph unido a una piperidina, mientras que en la presente solicitud hay un indol. El documento **US 5650416** (folios: 176 y 177) menciona derivados de piperidinil tiacíclicos que tienen actividad antihistamínica y la diferencia estructural con respecto a los compuestos de la presente solicitud se encuentra en que en esta anterioridad hay un anillo tiacíclico y en la actual solicitud hay un indol.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades en mención.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| Nº | Documento  | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|------------|----------------------------|----------------------|
| 1  | EP 0224919 | 1 a 17                     | Nivel Inventivo      |
| 2  | EP 0648759 | 1 a 17                     | Nivel Inventivo      |
| 3  | US 5650416 | 1 a 17                     | Nivel Inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 7 JUL 2005

|                             |                                         |                                   |
|-----------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| CONCEPTO TÉCNICO<br>Nº: 660 | EXAMINADOR TÉCNICO<br>Código N°: 202005 | EXAMINADOR JURÍDICO<br>Código N°: |
|-----------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|

(12)

## EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 86116829.2

(22) Date of filing: 03.12.86

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: C 07 D 417/14  
 C 07 D 401/04, A 61 K 31/42-  
 5  
 A 61 K 31/445, A 61 K 31/40

(30) Priority: 05.12.85 JP 274465/85  
 03.10.86 JP 236879/86

(43) Date of publication of application:  
 10.06.87 Bulletin 87/24

(84) Designated Contracting States:  
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Applicant: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.  
 3, Doshomachi 4-chome Higashi-ku  
 Osaka-shi, Osaka 541(JP)

(72) Inventor: Ueda, Ikuo  
 No. 2-11-95, Uenohigashi  
 Toyonaka-shi Osaka 560(JP)

(72) Inventor: Matsuo, Masaaki  
 No. 5-2-1, Nakasakurazuka  
 Toyonaka-shi Osaka 560(JP)

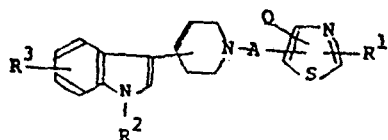
(72) Inventor: Manabe, Takashi  
 No. 3-8-2, Tokiwadai Toyono-cho  
 Toyono-gun Osaka 563-01(JP)

(72) Inventor: Matsuda, Hiroshi  
 No. 39-23, Kitamatsunoki-cho Higashikujo  
 Minami-ku Kyoto-shi Kyoto 601(JP)

(74) Representative: Türk, Gille, Hrabal  
 Bruckner Strasse 20  
 D-4000 Düsseldorf 13(DE)

(54) New thiazole compounds, processes for the preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same.

(57) A thiazole compound of the formula:



wherein R<sup>1</sup> is amino optionally having suitable substituent(s),

R<sup>2</sup> is hydrogen, lower alkyl or aryl,

R<sup>3</sup> is hydrogen, nitro, amino optionally having suitable substituent(s), hydroxy or lower alkoxy,

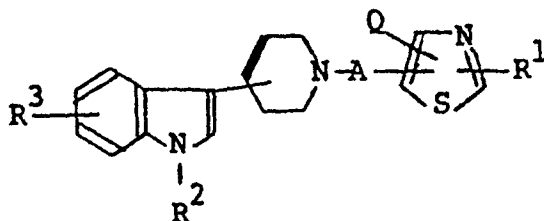
A is lower alkylene,

Q is hydrogen or halogen, and a heavy solid line means a single or double bond,

and a pharmaceutically acceptable salt thereof, processes for the preparation thereof and pharmaceutical composition comprising the same.

What we claim is:

1. A thiazole compound of the formula:



wherein  $R^1$  is amino optionally having suitable  
substituent(s),

$R^2$  is hydrogen, lower alkyl or aryl,

$R^3$  is hydrogen, nitro, amino optionally having  
suitable substituent(s), hydroxy or lower  
alkoxy,

A is lower alkylene,

Q is hydrogen or halogen, and

a heavy solid line means a single or double  
bond,

and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of claim 1,

wherein  $R^1$  is amino, lower alkylamino, acylamino or  
N-acyl-N-(lower)alkylamino, and

$R^3$  is hydrogen, nitro, amino, acylamino, hydroxy  
or lower alkoxy.

3. A compound of claim 2,

wherein a heavy solid line means a single bond.



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Publication number:

**0 648 759 A1**

12

## EUROPEAN PATENT APPLICATION

21 Application number: **94115981.6**

51 Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 401/10, A61K 31/445**

22 Date of filing: **11.10.94**

30 Priority: **15.10.93 IT MI932193**

43 Date of publication of application:  
**19.04.95 Bulletin 95/16**

84 Designated Contracting States:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

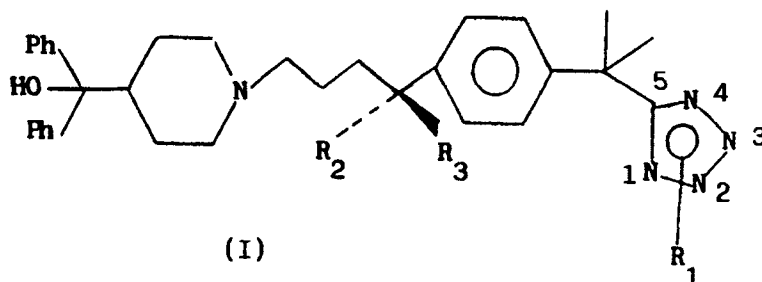
71 Applicant: **ERREGIERRE S.p.A.**  
**Via Montenapoleone, 27/E**  
**I-21021 Milan (IT)**

72 Inventor: **Pellicciari Roberto**  
**Via Ulisse Rocchi 60**  
**I-06100 Perugia (IT)**

74 Representative: **Gervasi, Gemma, Dr. et al**  
**NOTARBARTOLO & GERVASI Srl**  
**Viale Bianca Maria 33**  
**I-20122 Milano (IT)**

54 Antihistaminic compounds, process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.

57 The present invention relates to terfenadine derivatives of formula



where  $R_1$ , which is in position 1 or 2 of the tetrazole ring, stands for H, or a linear or branched alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms;  $R_2$  and  $R_3$ , different from one another, are selected between H and OH, and their pharmaceutically acceptable salts.

**B) TFZ activity towards acetylcholine-induced contractions**

With a view to estimating the antagonist specificity level of the molecule TFZ under examination and taking into account the anticholinergic activity often associated with antihistaminic molecules, the capability of TFZ of antagonizing the acetylcholine (ACh) contraction effect on guinea pig isolated ileum was tested. Therefore, a dose-effect curve was built testing increasing ACh doses in respect of a TFZ dose corresponding to the  $IC_{50}$  effective against histamine. The results obtained (Fig. 6) clearly show that TFZ possesses no inhibitory activity against said agonist.

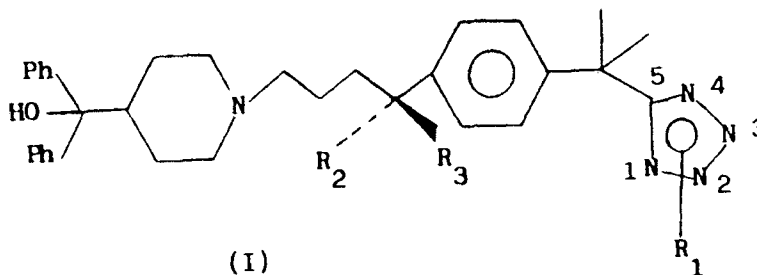
**10 CONCLUSIONS**

The following conclusions may be drawn from the aforementioned results.

- 1) Molecule TFZ proved to possess high affinity for the  $H_1$  receptor expressed on guinea pig cerebral cortex or ileum. This statement is supported by the results obtained through tests with radioligands, both in competitive displacement assays (Figs. 1 and 2) and in binding tests under saturation kinetics conditions (Fig. 3).
- 2) Comparative evaluation of the affinity level of TFZ towards for the  $H_1$  receptor in respect of terfenadine metabolite (MET I) provided evidence that the two molecules are characterized by a wholly comparable affinity level (see Table 1).
- 3) Compared with the two compounds previously described, terfenadine molecule (TER) proved to possess a quite higher affinity (Table 1).
- 4) Evaluation of the functional activity of molecule TFZ proved that the tested compound possesses a competitive antagonist activity towards histamine (Fig. 4), wholly comparable with that of compound MET I (Figs. 5A and 5B).
- 5) The antagonist activity of TFZ is specific towards  $H_1$  receptor, while it has not been evidenced towards the muscarinic cholinergic receptor at doses active towards  $H_1$  (Fig. 6).

**Claims**

1. A terfenadine derivative of formula (I)



where  $R_1$ , which is in position 1 or 2 of the tetrazole ring, stands for H, or a linear or branched alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms;  $R_2$  and  $R_3$ , different from one another, are selected between H and OH, and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. The derivative of formula (I) according to claim 1, wherein  $R_1$  is H, said derivative being selected from the group consisting of enantiomer S (where  $R_2 = H$  and  $R_3 = OH$ ), enantiomer R (where  $R_2 = OH$  and  $R_3 = H$ ), and any mixture thereof.
3. The derivative of formula (I) according to claim 2, as a racemic mixture.
4. A Process for the preparation of a derivative of formula (I)

## United States Patent [19]

Carr et al.

[11] Patent Number: 5,650,416

[45] Date of Patent: Jul. 22, 1997

176  
123

## [54] PIPERIDINYL THIACYCLIC DERIVATIVES

[75] Inventors: Albert A. Carr; John M. Kane;  
George D. Maynard; Hsien C. Cheng,  
all of Cincinnati; Mark W. Dudley,  
Somerville, all of Ohio

[73] Assignee: Merrell Pharmaceuticals Inc.,  
Cincinnati, Ohio

[21] Appl. No.: 449,615

[22] Filed: May 24, 1995

## Related U.S. Application Data

[62] Division of Ser. No. 281,943, Jul. 28, 1994, Pat. No. 5,476,861, which is a division of Ser. No. 201,149, Feb. 24, 1994, Pat. No. 5,371,093, which is a continuation of Ser. No. 76,268, Jun. 11, 1993, abandoned, which is a continuation of Ser. No. 835,658, Feb. 13, 1992, abandoned.

[51] Int. Cl.<sup>6</sup> ..... A61K 31/445; C07D 417/02[52] U.S. Cl. .... 514/321; 514/324; 514/326;  
546/198; 546/202; 546/209[58] Field of Search ..... 546/198, 202,  
546/209; 514/321, 324, 326

## [56] References Cited

## U.S. PATENT DOCUMENTS

|           |         |                  |           |
|-----------|---------|------------------|-----------|
| 2,526,319 | 10/1950 | Beatty et al.    | 549/80    |
| 2,739,969 | 3/1956  | Sperber et al.   | 546/192   |
| 2,838,516 | 6/1958  | Hoffman et al.   | 546/212   |
| 3,122,561 | 2/1964  | Cason et al.     | 549/77    |
| 3,806,526 | 4/1974  | Carr et al.      | 546/190   |
| 3,835,131 | 9/1974  | Strehle          | 546/209   |
| 3,878,217 | 4/1975  | Carr et al.      | 546/213   |
| 4,168,315 | 9/1979  | Rynbrandt et al. | 514/365   |
| 4,219,559 | 8/1980  | Janssen et al.   | 546/199   |
| 4,254,129 | 3/1981  | Carr et al.      | 546/239   |
| 4,283,405 | 8/1981  | Engel et al.     | 546/213   |
| 4,285,957 | 8/1981  | Carr et al.      | 546/239   |
| 4,310,465 | 1/1982  | Olson et al.     | 552/310   |
| 4,559,349 | 12/1985 | Stormi           | 514/318   |
| 4,680,296 | 7/1987  | Manoury et al.   | 514/259   |
| 4,695,575 | 9/1987  | Janssens et al.  | 514/322   |
| 4,810,713 | 3/1989  | Yanni et al.     | 514/317   |
| 4,879,301 | 11/1989 | Umio et al.      | 514/321   |
| 4,908,372 | 3/1990  | Carr et al.      | 514/322   |
| 4,950,674 | 8/1990  | Yanni et al.     | 514/317   |
| 5,006,536 | 4/1991  | Efland et al.    | 514/321   |
| 5,032,598 | 7/1991  | Baldwin et al.   | 514/318   |
| 5,064,840 | 11/1991 | Carr et al.      | 514/322   |
| 5,070,087 | 12/1991 | Teng et al.      | 514/212   |
| 5,380,731 | 1/1995  | Carr et al.      | 514/322   |
| 5,384,315 | 1/1995  | Lai et al.       | 514/231.5 |
| 5,385,916 | 1/1995  | Howard           | 514/321   |
| 5,432,175 | 7/1995  | Piowski et al.   | 514/252   |

## FOREIGN PATENT DOCUMENTS

|         |        |                    |
|---------|--------|--------------------|
| 2029275 | 5/1991 | Canada             |
| 0013612 | 1/1980 | European Pat. Off. |
| 0037265 | 3/1981 | European Pat. Off. |
| 0151826 | 8/1985 | European Pat. Off. |
| 0151826 | 9/1987 | European Pat. Off. |
| 0331511 | 3/1989 | European Pat. Off. |
| 0351194 | 7/1989 | European Pat. Off. |

|           |         |                    |
|-----------|---------|--------------------|
| 0377457   | 1/1990  | European Pat. Off. |
| 0381375   | 1/1990  | European Pat. Off. |
| 54-145673 | 11/1979 | Japan              |
| 60-45639  | 10/1985 | Japan              |
| 63-93779  | 4/1988  | Japan              |
| 10052776  | 2/1989  | Japan              |
| 1227987   | 10/1991 | Japan              |
| 9320063   | 10/1993 | WIPO               |

## OTHER PUBLICATIONS

Lipshutz et al., "More Highly Mixed, higher order cyanocurates . . .", *Journal of Organometallic Chemistry*, 285 (1985) pp. 437-447.

Molloy et al. 433908, "Organdtin Biocides . . .", *Index Chemicus* vol. 114, Issue 1340, 1989.

Donidoni et al., "A concise thiazole mediated synthesis of . . .", *Tetrahedron* Vol. 45, No. 16, pp. 5141 to 5150, 1989.

Xiaoming et al., "Room temperature stable 3-Lithiothiophene; a facile synthesis of 3-functional thiophenes" *Tetrahedron Letters*, vol. 35, No. 22 pp. 3673-3674, 1994.

Rohloff et al., "Enantioselective synthesis of 5-LO Inhibitors using a Gulofuranose auxiliary", *Tetrahedron Letters*, vol. 35, No. 7, pp. 1011-1014, 1994.

McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, (1973), p. 49.

Honkanen et al., "Synthesis and Antihypertensive Activity of Some New Quinazoline Derivatives", *J. Med. Chem.*, 26(10), 1433-1438 (1983).

Chemical Abstracts, 51:12151f (1957).

Maynard et al., "A convergent synthesis of 4-(2-benzothiazoyl)Piperidines with antihistaminic activity" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v.3, pp. 753-756 (1993).

Ohta et al., Synthesis and Application of Imidazole Derivatives. Synthesis and Acyl Activation of 2-Acyl-1-methyl-1H-imidazoles, *Chem. Pharm. Bull.* 34 (12) pp. 4916-4926 (1986).

Katritzky, Ed., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Part 4A, Pergamon Press 1984.

Katritzky et al., Synthesis of 2-Substituted Imidazoles and Benzimidazoles and of 3-Substituted Pyrazoles by Lithiation of N-(Dialkylamino)methyl Heterocycles, *J. Org. Chem.* 53 pp. 5685-5689 (1988).

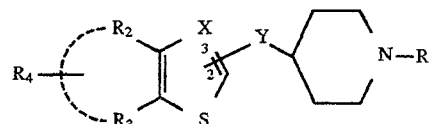
(List continued on next page.)

Primary Examiner—Ceila Chang

Attorney, Agent, or Firm—William R. Boudreaux

## [57] ABSTRACT

Piperidinyl thiacyclic derivatives of the formula



wherein X, Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are defined in the specification, are useful in the treatment of allergic diseases and diseases responding to antagonism of 5HT<sub>2</sub> receptors. Pharmaceutical compositions and methods of treatment using these compounds are also disclosed.

8 Claims, No Drawings

human. The route of administration may be by any appropriate method known to those skilled in the art such as oral, buccal, sublingual, parenteral, topical, ophthalmic or by inhalation.

Pharmaceutical compositions can be manufactured utilizing techniques known in the art. Typically an effective amount of the compound to treat a specified disease will be admixed with a pharmaceutically acceptable carrier.

For oral administration, the compounds can be formulated into solid or liquid preparation such as capsules, tablets, lozenges, powders, suspensions or emulsions. Solid unit dosage forms can be capsules of the ordinary gelatin type containing, for example, surfactants, lubricants and inert fillers such as lactose, sucrose, and cornstarch or they can be sustained release preparations. In another embodiment, the compounds of Formula I can be tableted with conventional tablet bases such as lactose, sucrose, and cornstarch in combination with binders, such as acacia, cornstarch, or gelatin, disintegrating agents such as potato starch or alginic acid, and a lubricant such as stearic acid or magnesium stearate. Liquid preparations are prepared by dissolving the active ingredient in an aqueous or non-aqueous pharmaceutically acceptable solvent which may also contain suspending agents, sweetening agents, flavoring agents and preservative agents as are known in the art.

For parenteral administration the compounds may be dissolved in a physiologically acceptable carrier and administered as either a solution or a suspension. Illustrative of suitable pharmaceutical carriers are water, saline, dextrose solutions, fructose solutions, ethanol or oils of animal, vegetable or synthetic origin. The pharmaceutical carrier may also contain preservatives, buffers, etc., as are known in the art.

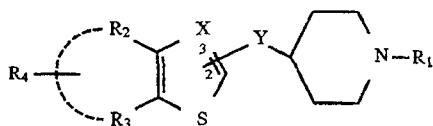
For nasal administration, the compounds may be dissolved in a physiologically acceptable pharmaceutical carrier and administered as a solution. Illustrative of suitable pharmaceutical carriers are water, saline, and aqueous alcoholic solutions. The pharmaceutical carrier may also contain preservatives, buffers, etc., as are known in the art.

For topical administration, the compounds can be incorporated into a suitable topical carrier using techniques well known in the art. Examples of suitable topical carriers include oleaginous bases such as white petrolatum, absorption bases such as hydrophilic petrolatum, emulsion bases such as lanolin, and water soluble bases such as polyethylene glycol ointment. The topical carrier may also contain preservatives, buffers, etc., as are known in the art.

For inhalation therapy, the compounds can be incorporated into an aqueous alcoholic solution containing a fluorinated hydrocarbon propellant and packaged into a suitable administration device as known in the art.

What is claimed is:

1. A compound of the formula



an optical isomer or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein

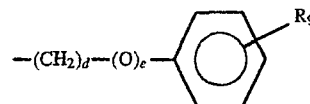
Y is  $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ ,

wherein

Y is attached at the heterocycle position 2 or 3;

X is carbon, CH or nitrogen, provided that when Y is attached at the 3 position X is carbon, and when Y is attached at the 2 position X is CH or nitrogen;

R<sub>1</sub> is  $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}-(\text{CH}_2)_m\text{COR}_5$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$  or



R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are taken together, with the atoms to which R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are respectively attached, to form a phenyl moiety substituted with R<sub>4</sub>;

Z is a bond, O, or S;

R<sub>4</sub> is hydrogen, chloro, fluoro, C<sub>1-4</sub> alkyl, or C<sub>1-4</sub> alkoxy;

R<sub>5</sub> is OH, C<sub>1-4</sub> alkoxy or  $-\text{NR}_6\text{R}_7$ ;

R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> are the same or different and are H or C<sub>1-4</sub> alkyl;

R<sub>8</sub> is C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy;

R<sub>9</sub> is H, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, OH, chloro, bromo, fluoro,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_{10}$ , or  $\text{CO}_2\text{R}_{11}$ ;

R<sub>10</sub> is C<sub>1-4</sub> alkyl or C<sub>1-4</sub> alkoxy;

R<sub>11</sub> is hydrogen or C<sub>1-4</sub> alkyl;

n is an integer from 0-3 provided that when Z is not a bond, n is an integer from 2-3;

m is an integer from 1 to 3;

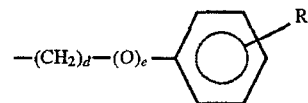
d is an integer from 1-5; and

e is zero or 1, provided that when e is 1:

d is an integer from 2 to 5.

2. The compound of claim 1 wherein X is nitrogen.

3. The compound of claim 1 wherein R<sub>1</sub> is



4. The compound of claim 3 wherein d is 2, e is 0 and R<sub>9</sub> is  $\text{CO}_2\text{R}_{11}$ .

5. The compound of claim 1 wherein X is CH or carbon.

6. A compound of claim 1 which is 2-[1-[1-[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-4-piperidinyl]ethenyl]benzothiazole.

7. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

8. A method of treating a patient having an allergic disease with an effective amount of the compound of claim 1.

\* \* \* \* \*

# CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com  
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72-35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611  
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 540-0860

Señora Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

Radicación : 00041546 00000204

Folios: 2

Fecha (RSD): 2005-09-28 16:41:38

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 467 SOLICITUD

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TRAMITE: 002  
EVENTO: 001  
ACTUACION: 467

Referencia : Expediente No. **00041546**  
Asunto : Solicitud de patente para **DERIVADOS DE INDOLILPIPERIDINA  
COMO AGENTES ANTIHISTAMINICOS YANTIALERGICOS.**  
Solicitante : **ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.**  
Fecha de Solicitud : Junio 02 de 2000

1. Yo, Emilio FERRERO, como apoderado del solicitante, en el asunto antes identificado, atentamente solicito a Usted se sirva concederme un plazo de treinta (30) días, para atender el oficio No. 05636 notificado por fijación en lista del 7 de Julio de 2005.

2. Presento con este memorial, el recibo No. 05-69,166 expedido por el Fondo Especial de la Superintendencia de Industria y Comercio, en donde costa el pago hecho por valor de \$66.000 en conformidad con lo dispuesto en la resolución No. 31980 del 24 de diciembre de 2004.

Bogotá, **28 SET. 2005**  
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO  
T.P.A. No. 31.929

COLO 11194-801-005-8  
JDF/ID-000152/WPC11194

179  
176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 05041546 05020004 Folios: 2  
Fecha (ARO): 2005-09-28 16:41:30  
Franje : 002 PATENTES D 1 REGISTRO 467 SOLICITUD  
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 69,166  
FECHA : SEPTIEMBRE 9 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 31556009 | 09/09/2005 | 5,360,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-08 | PRORROGA DE TERMINOS    | 66,000.00      |
|       |             | 31 PRORROGA DE TERMINOS | 66,000.00      |
|       |             | TOTAL :                 | \$ 66,000.00   |

SON: SESENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Boleto 11194-801-005-8

# CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72-35  
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com  
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611  
TELEFAX: (57) (1) 211-8650 (57) (1) 540-0860

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion: 00041546 00000005

Folios: 31

Fecha (AMD): 2005-11-11 17:27:49

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 002

Evento: 001

Actuación: 444

Referencia : Expediente No. 00.041.546  
Asunto : Solicitud de patente para: DERIVADOS DE  
INDOLILPIPERIDINA COMO AGENTES  
ANTIHIISTAMINICOS Y ANTIALERGICOS.  
Solicitante : ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.  
Fecha de Solicitud : 2 de Junio de 2000

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio número 05636, notificado por fijación en lista el 7 de Julio de 2005.

2. Mediante el oficio número 05636 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las siguientes observaciones hechas por su Despacho sobre el examen de fondo de la presente solicitud de patente:

## 2.1. Claridad de la solicitud

Considera su Despacho que los términos "alquilo" "alquilenos" "arilalcoxi" "alquilenos", "cicloalquilo", entre

181  
178

otros son muy generales puesto que no especifican el número de carbonos que tienen. De otro lado, la reivindicación 15 no es clara puesto que no tiene preámbulo ni parte caracterizante, y tal como está presentada no depende de otra reivindicación relacionada.

## **2.2. Reivindicaciones de uso**

Considera su Despacho que la reivindicación 18 que se refiere al uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 13 no se encuentra dentro del campo de la patentabilidad.

## **2.3 Nivel inventivo**

Por otro lado, el documento **EP0224919** menciona compuestos derivados de tiazol cuya estructura es muy semejante a los compuestos de la presente solicitud de patente, puesto que la diferencia está en que en la presente solicitud hay un tetrazol mientras que en la anterioridad el grupo correspondiente es un tiazol. El documento **EP0648759** menciona compuestos antihistamínicos que también guardan semejanza con los compuestos de la presente solicitud. En dicha anterioridad hay un grupo Ph unido a una piperidina, mientras que en la presente solicitud hay un indol. El documento **US5650416** menciona derivados de piperidinil tiacíclicos que tienen actividad antihistamínica y la diferencia estructural con respecto a los compuestos de la presente solicitud se encuentra en que en ésta anterioridad hay un anillo tiacíclico y en la actual solicitud hay un indol. La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de las anterioridades en mención.

3. Atiendo a las observaciones realizadas mediante el oficio número 05636 de la manera siguiente:

**3.1. Claridad de la solicitud**

En respuesta a esta objeción, las reivindicaciones han sido modificadas de tal forma que los sustituyentes ya no son generales. Los sustituyentes modificados especifican el número de átomos de carbono presentes en cada grupo sustituyente. De acuerdo a lo anterior, las modificaciones a las reivindicaciones ahora están relacionadas a un grupo de compuestos bien limitados y claramente definidos.

Por otro lado, la reivindicación 15 ha sido eliminada de modo que la objeción sobre esta reivindicación ya no aplica.

**3.2. Reivindicaciones de uso**

La reivindicación 18 ha sido eliminada, por lo tanto esta objeción se debe tener por superada.

**3.3. Nivel inventivo**

En cuanto al nivel inventivo de la presente solicitud quiero aclarar, que la modificación de los compuestos de D1, D2 y D3 para llegar a los compuestos de la presente invención implicaría la combinación del sustituyente 1-piperidinil de los documentos D2 y D3 junto con el sustituyente 4-piperidinil del documento D1. Sin embargo, quiero anotar que ninguno de los documentos del estado de la técnica sugiere o proporciona motivación alguna para que una persona versada en la materia realizara tal combinación.

182  
180

Por otro lado, quiero resaltar que el objeto de la presente invención es proporcionar nuevas piperidinas que contienen compuestos antihistamínicos los cuales tienen actividad antialérgica sin presentar efectos adversos. Este objetivo se logra en la presente invención mediante la disposición de compuestos de acuerdo a la reivindicación 1 los cuales presentan la combinación de dos características técnicas específicas como explico a continuación:

En primer lugar, estos compuestos comprenden un grupo ácido (representado por un grupo carboxilo o tetrazolilo) el cual se une mediante un enlace a la posición 1 del anillo de piperidina. En segundo lugar, estos compuestos presentan un grupo 1H-indol-3-il en la posición 4 del anillo de piperidina.

Como se ha demostrado en la descripción de ésta invención mediante datos experimentales los cuales se presentan en las tablas 1 y 2 que se anexan al presente memorial, únicamente los compuestos que presentan las anteriores características técnicas producen el efecto técnico inesperado, esto es, la actividad antialérgica desprovista de efectos adversos, logrando así el objeto de la presente invención.

Siguiendo la práctica común de la evaluación farmacológica de nuevos medicamentos, la incidencia de efectos adversos de la composición acá reivindicada se determino mediante la evaluación de la selectividad y la potencia de sus compuestos, así:

La tabla 1 muestra la selectividad y potencia superior de nueve compuestos de acuerdo a la presente invención. La tabla 2 muestra la selectividad y la potencia de dos de los compuestos representativos de D3, y otro representativo de D1 dada su similitud estructural con los compuestos de la invención.

### Selectividad

La selectividad se muestra por el valor IC 50 (Concentración Inhibitoria 50) en nM para los siguientes receptores: Histamina H1, serotonina 5HT2, alfa adrenérgico 1. Cabe resaltar en este punto, que un compuesto selectivo antialérgico debería tener un IC50 bajo para los receptores H1 y elevado para los receptores 5HT2 y alfa 1.

Todos los compuestos evaluados en las tablas 1 y 2 presentan un IC50 bajo para los receptores H1, dentro del rango nanomolar. Lo anterior indica, que todos los compuestos pueden ser considerados como agentes antihistamínicos y por lo tanto se espera que presenten actividad antialérgica.

Sin embargo, los compuestos encontrados en el estado de la técnica (tabla 2) presentan un IC50 bajo para los receptores 5HT2 y alfa 1, lo cual indica que estos compuestos no son selectivos y por lo tanto van a presentar los efectos adversos indeseados mediados por estos receptores y comúnmente conocidos. Esto es, efectos adversos cardiovasculares los cuales son muy comunes en la mayoría de los antihistamínicos comerciales no selectivos, lo cual, como bien se sabe limita su utilidad en la práctica clínica.

Como se muestra en la tabla 1, los compuestos de la presente invención presentan un IC50 mucho más alto para éstos 2 receptores. Así, el IC50 para los receptores 5HT2 es siempre mayor de 2400nM y el IC50 para receptores alfa 1 es en todos los casos mayor de 10000 nM. Desde el punto de vista farmacológico, estos valores elevados de IC50 indican que los compuestos de la presente invención son antagonistas selectivos de H1 y por lo tanto no producen los efectos cardiovasculares indeseados mediados por los receptores 5HT2 y alfa 1. La ausencia de efectos adversos se

105  
182

confirmó experimentalmente como se demuestra en la descripción de la presente solicitud (Pág. 30, línea 26 a Pág. 31 línea 28).

### Potencia

Por otro lado, la potencia de los compuestos fue evaluada a una dosis de 3mg/Kg de acuerdo con el método descrito en la página 29 de la descripción como porcentaje de inhibición de reacción cutánea inducida por histamina después de 4 horas.

Los resultados de las tablas indican que mientras los compuestos de la presente invención producen una inhibición de al menos 58 % a una dosis de 3 mg/Kg (tabla 1), los compuestos presentados en el estado de la técnica (tabla 2) presentan una potencia baja a la misma dosis (porcentaje de inhibición entre 0 y 7%).

Esto implica que los compuestos de la presente invención se pueden administrar a dosis muy bajas lo cual garantiza la ausencia de efectos adversos. Por el contrario, los compuestos mencionados por el examinador tendrían que ser administrados a dosis mucho más altas con el fin de obtener el efecto antialérgico terapéutico, incrementando así la presencia de efectos adversos.

En conclusión, los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención no presentan las mismas propiedades cualitativas de los compuestos encontrados en el estado de la técnica. Por el contrario, los compuestos de la presente invención muestran propiedades inesperadas (mayor potencia y selectividad) lo cual implica una ausencia completa de efectos adversos y por lo tanto, representan una clara ventaja

136  
133

para su uso en el tratamiento de enfermedades alérgicas logrando así el objeto de la presente invención.

Este efecto inesperado es precisamente el que le otorga nivel inventivo a la presente invención en los términos del Manual Andino de Patentes:

"¿cuando un compuesto químico o composición química tiene nivel inventivo?"

- El compuesto tiene una estructura inesperada.
- Presenta un efecto inesperado. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados."

En este caso el efecto inesperado se refleja en la mayor selectividad de la composición con la consiguiente disminución de efectos adversos que en mayor medida presentaban los compuestos descritos en el estado de la técnica.

Dicha ventaja es precisamente la que se reivindica en esta solicitud, pues en el capítulo descriptivo de la misma se mencionó expresamente como estado del arte próximo el documento EP224919, que ahora cita el examinador, para ejemplificar los efectos adversos que las composiciones antihistamínicas como la allí reivindicada presentaban al ser usadas en pacientes.

En consecuencia, es claro que el objeto de la presente invención no es el mismo reivindicado en EP224919 pues no se trata de una simple composición antihistamínica, sino de una composición de tales características que al ser usada en pacientes no presenta

187  
184

los efectos adversos que este tipo de composiciones (EP224919) venían presentando.

Por lo tanto, al superar la presente invención el problema técnico de la selectividad asociada con presencia de efectos adversos que presentaba la composición de EP224919, este documento no puede ser considerado como una anterioridad válida para afectar el nivel inventivo de la misma.

Por otro lado quiero resaltar que los compuestos de la presente invención no son obvios, ya que una persona versada en la materia no habría modificado la estructura de los compuestos de D1 y D3 para llegar a los compuestos de la presente invención, y además previendo que tales compuestos tuvieran actividad antialérgica sin presentar efectos adversos.

Además, no existe ninguna sugerencia en esos documentos que permitieran a una persona versada en la materia llegar a la conclusión de que la inclusión de algún tipo de sustituyentes en las posiciones 1 a 4 del anillo de piperidina resultara en un compuesto de actividad antialérgica sin la existencia de efectos adversos. Es más, los datos comparativos de la tabla 2 demuestran claramente que este no es el caso.

Finalmente, para obtener los compuestos de la invención una persona versada en la materia tendría que haber llevado a cabo dos selecciones simultáneas de todos los posibles sustituyentes capaces de unirse a las posiciones 1 y 4 del anillo de piperidina. Por lo tanto, en ausencia de algún tipo de indicio en el estado de la técnica que llevara a una persona versada en la materia a concluir que un grupo indolil en la posición 4 o un grupo ácido terminal en la posición 1 de una piperidina fuera a resultar en compuestos antialérgicos con menos efectos adversos, es concluyente que la combinación de las características de los

188  
185

compuestos de la presente invención no puede ser considerada como una solución obvia al problema planteado.

En conclusión, la presente invención tiene nivel inventivo sobre los documentos del estado de la técnica.

Teniendo en cuenta que de esta manera he atendido a cabalidad las objeciones planteadas por su Despacho a la presente solicitud respetuosamente solicito que se otorgue el privilegio de protección de patente.

4. DOCUMENTOS ADJUNTOS: Junto con este memorial presento los siguientes documentos:

- 4.1. Formulario de modificaciones.
- 4.2. Recibo de pago por valor de \$91.000.
- 4.3. Nuevo capítulo reivindicatorio.
- 4.4. Tablas I y II.

Bogotá,  
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

007 COLO 11194-801-005-8  
JDF/JDF/ID-000155/WPC11194

1809  
186**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES  
2000-F03**

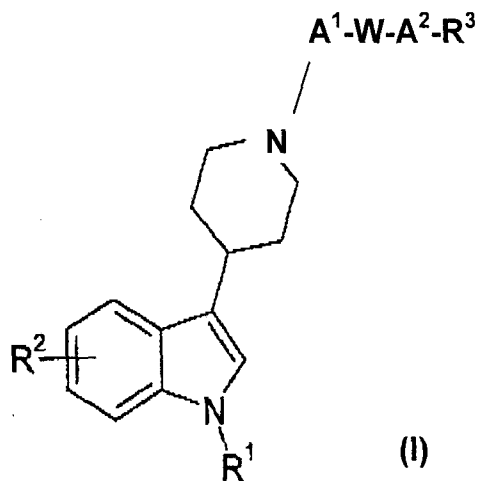
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                         | <b>SOLICITUD DE:</b><br><input type="checkbox"/> Corrección de Error Material <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una solicitud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>2</b><br><b>SOLICITANTE</b>                   | <b>Nombre:</b> ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.<br><b>Dirección:</b> Ronda del General Mitre<br>151, 08022 Barcelona<br>España<br><b>Nacionalidad o Domicilio:</b> Barcelona, España<br><b>Lugar de Constitución:</b> sociedad constituida y<br>existente bajo las leyes de España<br><b>Teléfono:</b> 546 09 70 <b>Fax:</b> 547 31 70<br><b>E-mail:</b> clientes@camyp.com                                                                                                                             | <b>IDENTIFICACION</b><br><b>C.C.</b> <input type="checkbox"/> <b>NIT</b> <input type="checkbox"/><br><b>C.E.</b> <input type="checkbox"/> <b>Otro</b> <input type="checkbox"/><br><b>Número:</b> _____                        |
| <b>3</b><br><b>REPRESENTANTE<br/>O APODERADO</b> | <b>Nombre:</b> Emilio FERRERO<br><b>Dirección:</b> Carrera 4ª No. 72-35<br><b>Teléfono:</b> 347 36 11 <b>Fax:</b> 211 86 50<br><b>E-mail:</b> cavelier@cavelier.com                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>IDENTIFICACION</b><br><b>C.C.</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>NIT</b> <input type="checkbox"/><br><b>C.E.</b> <input type="checkbox"/> <b>Otro</b> <input type="checkbox"/><br><b>Número:</b> 438.019 TP 31.929 |
| <b>4</b>                                         | <b>Número de expediente:</b> 00.041.546                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>5</b>                                         | <b>Descripción de la corrección o modificación solicitada:</b><br><br>Presento nuevo capítulo reivindicatorio con 14 reivindicaciones que reemplazan las 18 actualmente en estudio. La nueva reivindicación 1 incluye la materia objeto de las reivindicaciones anteriores 1, 2 y 9, las cuales han sido eliminadas junto con las reivindicaciones 15 y 18. Adicionalmente, presento las tablas I y II, que sustentan el efecto técnico nuevo de la presente invención frente al estado del arte. |                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>6</b>                                         | <b>Comprobante de pago No.</b> 05-78.232 <b>Fecha:</b> 10 de octubre de 2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>7</b>                                         | <b>Anexos</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por \$ 91.000<br><input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso<br><input type="checkbox"/> Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>8</b>                                         | <b>NOMBRE:</b> EMILIO FERRERO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>FIRMA:</b><br><b>C.C.</b> 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929                                                                                                                                                                 |

JDF

190  
187

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



En donde:

A<sup>1</sup> representa un grupo alquileo, alquilenoxi, alquilenotio, alcanoil o hidroxialquileo que tiene hasta 7 átomos de carbono;

A<sup>2</sup> representa un enlace sencillo o un grupo alquileo o alquenileno que tiene hasta 7 átomos de carbono;

W representa un enlace sencillo o un grupo fenileno o furanileno que es no sustituido o sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxi que tienen hasta 7 átomos de carbono y/o grupos alquilo que tienen hasta 7 átomos de carbono;

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo o alquinilo, un grupo alcoxialquilo C<sub>2-5</sub>, un grupo alquenoxi-alquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo alquinoxialquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo alcoxi-alcoxialquilo C<sub>3-7</sub>, un grupo benzilo o feniletilo que está

12  
194  
188

no sustituido o sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1-4</sub>, metoxi o benziloxi o un grupo cicloalquilalquilo en donde el grupo cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o decalinilo que no es sustituido o es sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos alquilo C<sub>1-4</sub> o metoxi y la parte alquilo del grupo cicloalquilalquilo es metileno, etileno, propileno o butileno;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi que tiene hasta 7 átomos de carbono; y

R<sup>3</sup> representa un grupo carboxilo o un grupo tetrazolilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde A<sup>1</sup> representa un grupo alquileno, alquilenoxi, hidroxialquileno o alquilenotio.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde A<sup>1</sup> representa un grupo metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, etilenoxi, propilenoxi, hidroxibutileno, etilsulfanilo o butilsulfanilo.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde W representa un grupo furanileno o un grupo fenileno que es no sustituido o sustituido por uno o dos átomos de flúor, cloro o bromo, grupos metilo o grupos metoxi.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde W representa un grupo furanileno no sustituido, fenileno no sustituido, fluorofenileno, dibromofenileno, metilfenileno o metoxifenileno.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $A^2$  representa un enlace sencillo, un grupo alquileo  $C_{1-4}$  o un grupo alquenileno  $C_{2-5}$ .
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde  $A^2$  representa un enlace sencillo o un grupo metileno, etileno, propileno, metiletileno, butileno o etenileno.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo propilo, butilo, isobutil pentilo, hexilo, heptilo, 2-metilpropilo, 3-metilbutilo, alilo, propenilo, propinilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, propoxietilo, iso-propoxietilo, prop-2-iniloxietilo, prop-2-eniloxietilo, metoxietoxietilo, 4-fluorobenzilo, 4-metoxibenzilo, 4-(*terc*-butil)-benzilo, 4-benziloxibenzilo, 4-metoxifeniletilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo o ciclohexilpropilo.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro o bromo o un grupo metilo o metoxi.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene actividad antihistamínica o antialérgica con efectos colaterales reducidos del sistema nervioso central o cardiovascular.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

Ácido 2-(2-{4-[1-(4-fluoro-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico

Ácido 4-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-butírico

Ácido 3-(3-{4-[1-(4-fluoro-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-propoxi)-benzoico

Ácido 4-(3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi)-benzoico

Ácido 2-[2-(4-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-3-il}-piperidin-1-il)-etoxi]-benzoico

Ácido 3-[2-(4-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-3-il}-piperidin-1-il)-etoxi]-benzoico

Ácido 3-(2-{4-[1-(4-fluoro-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 3-{2-(4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il)-etoxil}-benzoico

Ácido 3-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-

~~194~~  
191

3-il)-piperidin-1-il)-etoxi]-benzoico

Ácido 4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-  
etoxi]-benzoico

Ácido 2-[3-(4-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]  
-1H-indol-3-il}-piperidin-1-il)-propoxi]-benzoico

Ácido 2-(3-{4-[1-(4-fluoro-benzil)-1H-indol-3-il]-  
piperidin-1-il}-propoxi)-benzoico

Ácido 2-{3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-  
il]-propoxi]-benzoico

Ácido 2-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-  
1-il}-propoxi)-benzoico

Ácido 3-[3-(4-(1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-3-il)-  
piperidin-1-il)-propoxi]-benzoico

Ácido 3-(3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-  
propoxi)-benzoico

Ácido 3-(3-{4-(1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-  
1-il}-propoxi)-benzoico

Ácido 4-[3-(4-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-3-il)-  
piperidin-1-il)-propoxi]-benzoico

Ácido 4-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-  
1-il}-propoxi)-benzoico

Ácido 3-(4-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-3-il}-  
piperidin-1-il)-propiónico

Ácido 3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propiónico

Ácido 4-(4-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-3-il}-  
piperidin-1-il)-butírico

Ácido 4-[4-[1-(4-fluoro-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-butírico

Ácido 4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-butírico

Ácido 3-(4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-3-il}-piperidin-1-il)-etil]-fenil)-propiónico

Ácido 3-(4-[1-(4-fluoro-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il)-propiónico

Ácido 3-[4-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-etil)-fenil]-propiónico

Ácido 3-(4-[2-(4-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-3-il}-piperidin-1-il)-etil]-fenil)-acrílico

Ácido 3-(4-{2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il)-etil]-fenil)-acrílico

Ácido 3-[4-(2-(4-[1-(2-e-toxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il)-etil)-fenil]-acrílico

Ácido 2-{4-[1-hidroxi-4-(4-{1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-butil]-fenil}-2-metil-propiónico

Ácido 2-(4-{1-hidroxi-4-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-butil}-fenil)-2-metil-propiónico

Ácido 2-[4-(4-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-1-hidroxi-butil)-fenil]-2-metil-propiónico

Ácido [2-(4-(1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il)-etoxi]-acético

Ácido (2-{4-[1-(4-fluoro-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-acético

Ácido {2-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-

acético

Ácido (2-(4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-acético

Ácido 5-(4-(1-[2-(2-metoxi-etoxi)-etil]-1H-indol-3-il}-piperidin-1-il-metil)-furan-2-carboxílico

Ácido 5-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il-metil]-furan-2-carboxílico

Ácido 5-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il-metil}-furan-2-carboxílico

Ácido 5-{4-[1-(4-fluoro-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il-metil}-furan-2-carboxílico.

Ácido 2-[4-(4-{4-[1-(4-fluoro-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-1-hidroxi-butil)-fenil]-2-metil-propiónico

Ácido 2-{2-[4-(1-heptil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico

Ácido 2-(2-(4-[1-(4-terc-butil-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il)-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-(4-[1-(4-metoxi-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il)-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(4-benziloxi-benzil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-{2-[4-(1-iso-butil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico

Ácido 2-[2-(4-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-1H-indol-3-il}-piperidin-1-il)-etoxi]-benzoico

Ácido 2-(4-{2-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-

fenil)-2-metil-propiónico

Ácido 2-(4-{4-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-butiril}-

fenil)-2-metil-propiónico

Ácido 2-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico

Ácido 3-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico

Ácido 4-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico

Ácido (3-{2-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-

fenil)-acético

Ácido (3-{3-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-

fenil)-acético

Ácido (4-{2-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-

fenil)-acético

Ácido (4-{3-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-propoxi}-

fenil)-acético

3-(1-{3-[3-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-propil}-

piperidin-4-il)-1H-indol

Ácido 2-metil-2-[4-(2-{4-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il]-etil)-fenil]-propiónico

Ácido 2-[4-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il]-etil)-fenil]-2-metil-propiónico

Ácido 2-metil-2-[4-(4-{4-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il]-butyryl)-fenil]-propiónico

Ácido 2-{4-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-

ilmetil]-benzoico

Ácido 2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-

ilmetil]-benzoico

Ácido 3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-

ilmetil}-benzoico

Ácido 4-{4-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-

ilmetil}-benzoico

Ácido [3-(2-{4-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-etoxi)-fenil]-acético

Ácido [3-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-etoxi)-fenil]-acético

Ácido [3-(3-{4-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-propoxi)-fenil]-acético

[3-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-propoxi)-fenil]-acético

Ácido [4-(2-{4-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-etoxi)-fenil]-acético

Ácido [4-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-etoxi)-fenil]-acético

Ácido [4-(3-{4-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-propoxi)-fenil]-acético

Ácido [4-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il)-propoxi)-fenil]-acético

Ácido 2-{2-[4-(1-prop-2-inil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-

etoxi}-benzoico

Ácido 2-metil-2-[4-(4-{4-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-butiril)-fenil]-propiónico

1-(2-etoxi-etil)-3-(1-{3-[2-(2H-tetrazol-5-il)-

fenoxi]-propil}-piperidin-4-il)-1H-indol

1-(3-metil-butil)-3-(1-(3-[2-(2H-tetrazol-5-il)-

fenoxi]-propil)-piperidin-4-il)-1H-indol

1-(3-metil-butil)-3-(1-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-

fenoxi]-propil}-pipeiridin-4-il)-1H-indol

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il-etoxi)-6-fluoro-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-6-fluoro-benzoico

Ácido 2-{2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il)-etoxi)-6-fluoro-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-6-fluoro-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-6-fluoro-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-6-fluoro-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-etoxi)-6-fluoro-benzoico

Ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-5-metoxi-1H-

indol-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-5-fluoro-1H-

indol-3-il]-piperidin-1-il)-etoxi)-benzoico

Ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-6-fluoro-1H-

indol-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-

indol-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-

indol-3-il]-piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 3,5-dibromo-2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-5-metil-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-5-metil-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-4-metoxi-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-4-metoxi-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-4-metoxi-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-4-metoxi-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-4-metoxi-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-5-metoxi-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-6-fluoro-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[5-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-5-metil-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[5-cloro-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-{2-[4-(1-propil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-  
etoxi}-benzoico

Ácido 2-(2-{4-(1-(2-iso-propoxi-etil)-1H-indol-3-il)-  
piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(3-metoxi-propil)-1H-indol-3-il]-  
piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]-  
piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]-  
piperidin-1-il}-etoxi)-5-metil-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-4-fluoro-1H-indol-3-il]-  
piperidin-1-il}-etoxi)-4-metoxi-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-  
piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-  
piperidin-1-il}-etoxi)-5-metil-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[4-fluoro-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-  
piperidin-1-il}-etoxi)-4-metoxi-benzoico

Ácido 5-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-  
il}-pentanoico

Ácido 6-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-  
il}-hexanoico

Ácido 7-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-  
il}-heptanoico

Ácido 3-(3-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-  
1-il}-propoxi)-propiónico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-

207  
199

piperidin-1-il}-etoxi)-5-metil-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[6-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-  
piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[6-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-  
piperidin-1-il}-etoxi)-5-metil-benzoico

Ácido (2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-  
1-il}-etilsulfanil)-acético

Ácido (4-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-  
1-il}-butilsulfanil)-acético

Ácido (3-{3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)-  
piperidin-1-il]-propoxi}-fenil)-acético

Ácido (4-(2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)-  
piperidin-1-il]-etoxi)-fenil)-acético

Ácido (3-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)-  
piperidin-1-il]-etoxi}-fenil)-acético

Ácido 3-[4-(1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-ilmetil]-  
benzoico

Ácido 5-(4-{6-fluoro-1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-  
ilmetil]-furan-2-carboxílico

Ácido 3-[4-(6-fluoro-1-pentil-1H-indol-3-il)-piperidin-  
1-ilmetil]-benzoico

Ácido 2-(4-(4-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)-  
piperidin-1-il]-butiril)-fenil)-2-metil-propiónico

Ácido 3-{3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-  
il]-propoxi}-benzoico

Ácido 2-{2-[4-(1-ciclohexilmetil-1H-indol-3-il)-  
piperidin-1-il]-etoxi)-benzoico

203  
200

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-aliloxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-prop-2-iniloxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-propoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 4-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il}-

etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il)-

etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-

1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-(1-alil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il}-

etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-(1-(2-etoxi-etil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-

piperidin-1-il}-etoxi)-5-metil-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il)-etoxi)-5-metil-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[7-bromo-1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-5-metil-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-5-fluoro-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-4-metoxi-benzoico

Ácido 2-(2-{4-[1-(2-etoxi-etil)-7-metil-1H-indol-3-il]-

piperidin-1-il}-etoxi)-benzoico

Ácido 2-{2-[4-(1-butil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-  
etoxi}-benzoico

Ácido 2-{2-[4-(1-hexil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-  
etoxi}-benzoico

Ácido 2-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-6-fluoro-1H-indol-3-il)-  
piperidin-1-il]-etoxi}-benzoico

Ácido 2-{2-[4-(1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-  
benzoico

Ácido 3-(4-[1-(2-etoxietil)-1H-indol-3-il]-piperidin-1-il)-  
propiónico

Ácido 2-(2-(4-[1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il]-piperidin-  
1-il)-etoxi)-5-metil-benzoico

Ácido 2-[4-(4-{4-(1-(2-etoxi-etil)-1H-indol-3-il)-  
piperidin-1-il}-butiril)-fenil]-2-metil-propiónico

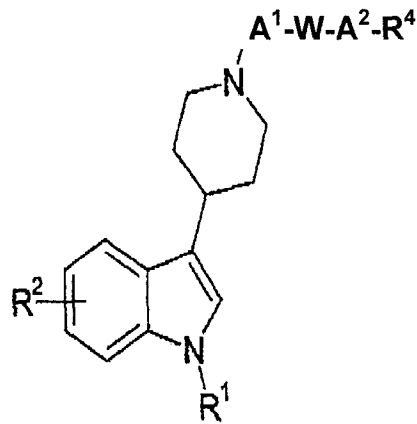
1-(2-etoxi-etil)-3-(1-{3-[4-(2H-tetrazol-5-il)-  
fenoxi]-propil}-piperidin-4-il)-1H-indole

Ácido 2-{2-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)-piperidin-  
1-il]-etoxi)-benzoico

Ácido 3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)-piperidin-1-  
ilmetil]-benzoico

Ácido (4-{3-[4-(1-ciclopropilmetil-1H-indol-3-il)-piperidin-  
1-il]-propoxi}-fenil)-acético

12. Un proceso para preparar un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, proceso el cual comprende (a) hidrolizar un compuesto de fórmula (VI)

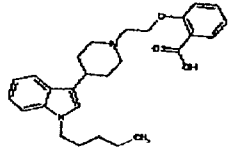
205  
202

(VI)

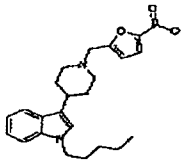
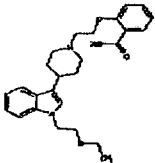
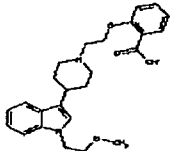
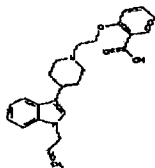
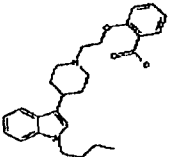
En donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  y  $W$  son como se definió en la reivindicación 1 y  $R^4$  es un grupo  $-\text{COOR}^5$  donde  $R^5$  es un grupo Alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , o (b) hacer reaccionar con una azida un compuesto de fórmula (VI) en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  y  $W$  son como se definió en la reivindicación 1 y  $R^4$  es un grupo nitrilo.

13. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 mezclado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una composición de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

TABLA 1

| Estructura                                                                        | H1 (nM) | 5HT2 (nM) | $\alpha 1$ (nM) | % inh 4h de<br>Infección<br>(3 mg/kg) | Documento  | Descripción |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|-----------------|---------------------------------------|------------|-------------|
|  | 57      | 2426      | >10000          | 74%                                   | Aplicación | Ejemplo 2   |

206

|                                                                                     |     |        |         |     |            |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|---------|-----|------------|-------------|
|    | 111 | 6150   | >10000  | 83% | Aplicación | Ejemplo 41  |
|    | 86  | 3272   | 10000   | 87% | Aplicación | Ejemplo 138 |
|    | 83  | >10000 | >10000  | 61% | Aplicación | Ejemplo 140 |
|   | 97  | >10000 | >10000  | 58% | Aplicación | Ejemplo 141 |
|  | 127 | 16550  | > 10000 | 80% | Aplicación | Ejemplo 148 |

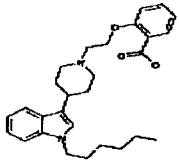
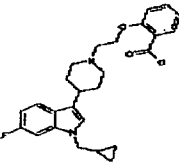
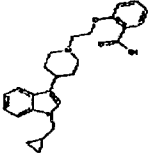
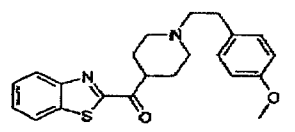
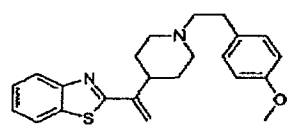
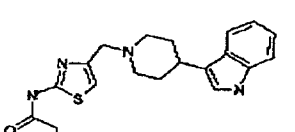
|                                                                                    |     |         |         |     |            |             |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|---------|-----|------------|-------------|
|   | 142 | 3625    | >10000  | 79% | Aplicación | Ejemplo 149 |
|   | 121 | > 10000 | >10000  | 89% | Aplicación | Ejemplo 150 |
|  | 140 | >10000  | > 10000 | 95% | Aplicación | Ejemplo 157 |

TABLA 2

| Estructura                                                                           | H1 (nM) | 5HT2 (nM) | $\alpha$ 1 (nM) | % inh 4h de Infección (3 mg/kg) | Documento | Descripción |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|-----------------|---------------------------------|-----------|-------------|
|    | 7.5     | 285       | 150             | 7%                              | D3        | Ejemplo 44  |
|    | 11      | 475       | 146             | 6%                              | D3        | Ejemplo 34  |
|  | 55.4    | 44        | 265             | 0%                              | D1        | Compuesto D |

Handwritten signature or mark.