

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

S.S.

Delegatura de Propiedad Industrial
Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-39958

21 **EXPEDIENTE No** _____

54 **TITULO** DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA
REABSORCION DE LA SEROTONINA

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71 **SOLICITANTE** H LUNDBECK A/S

DOMICILIO Valby-Copenagen Dinamarca

74 **APODERADO** EMILIO FERRERO

Código No 1092

22 **BOGOTA, D C,** _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 04839956 032-223

Folios: 91 on

Fecha (AGB): 2004-04-08 16:59:46

Tramite: 011 PAT-PATENT 3/9 FASE NACI 411 PATENTAC

Dependencia: 2023 DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1



Patente de Invención.

SOLICITUD DE:



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **H. LUNDBECK A/S**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de DinamarcaDirección: 8, Ottilavej,
DK-2500 Valby-Copenhagen,
DinamarcaDomicilio: Valby-Copenhagen,
Dinamarca**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax:: 217 92 11

E-mail: clientes@camyp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Thomas RUHLAND**Møllehusene 15,
DK-4000 Roskilde,
Dinamarca2. **Paul Garrick SMITH**Æblehaven 10,
DK-2500 Valby,
Dinamarca3. **Benny BANG-ANDERSEN**Lillegrund 33,
DK-2300 Copenhagen S,
Dinamarca4. **Ask PÜSCHL**Holger Danskes Vej 20, 4. sal,
DK-2000 Frederiksberg,
Dinamarca5. **Knud Ejner MOLTZEN**Tofteskærsvej 29,
DK-2820 Gentofte,
Dinamarca6. **Kim ANDERSEN**744 Fernwood Ct,
Ridgewood,
New Jersey 07450,
Estados Unidos de América

5

PCT (88)Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00859Fecha: 02 de octubre de 2002Publicación Internacional No. WO 03/029232 A1Fecha: 10 de abril de 2003

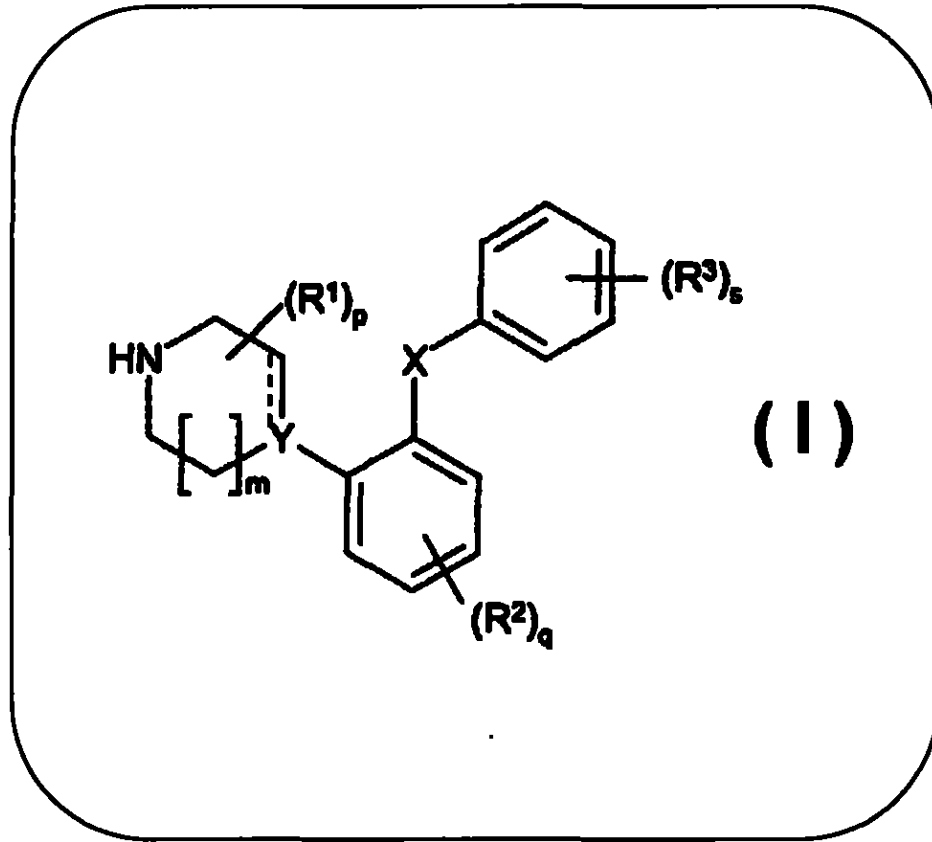
6

Título (54)**DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE
LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA**

7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 235/096, 241/04, 243/08, 211/20, 211/70</u> <u>A61K 31/44, 31/4965, A61P 25/00</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DK</u>	(32) Fecha <u>04 de octubre de 2001</u>
			(31) Número de Solicitud <u>PA 2001 01466</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>04-28.811</u> Fecha: <u>12 de abril de 2004</u>		
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.		
☐	Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
☒	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.		
☒	Poderes, si fuere el caso.		
☐	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
☐	Declaraciones.		
☒	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)		
☒	Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☒	Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.		
☐	De ser el caso, copia del contrato de acceso.		
☐	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.		
☐	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.		
☒	Arte final 12x12		
☐	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.		
☒	Otros: Formatos PCT/IB/306 Notificando el cambio de dirección de tres inventores, Thomas RUHLAND, Benny BANG-ANDERSEN, y Kim ANDERSEN.		

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

BOGOTÁ, COLOMBIA
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottillavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

03003

06049

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y al se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general, los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both, of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious, and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instigated by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11 June 1998

In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Mejdahl Petersen
Signature
John Mejdahl Petersen
Patent Department

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

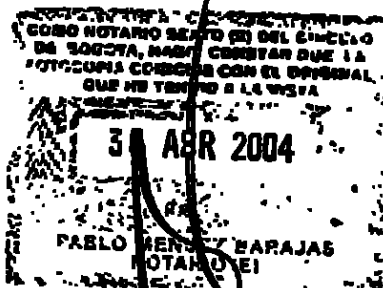
164033 06 0001.2101 12.06.95 RA

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para dárselo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

5

La suscrita Ilse Greby notario público de Copenhague Dinamarca certifica que el señor

John Meidahl Petersen

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento está autorizado según documentos justificativos que juzgo suficientes para usar la firma de la sociedad denominada

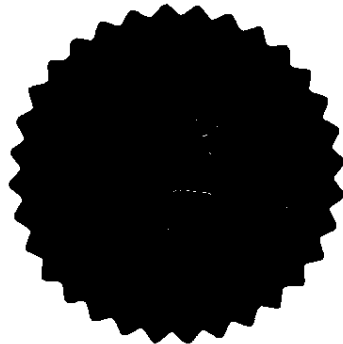
H LUNBECK A/S

domiciliada en 9 Ottilliavej DK-2500 Copenhague Dinamarca y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial

Notaría de Copenhague a 11 de Junio de 1998


Ilse Greby
notario público

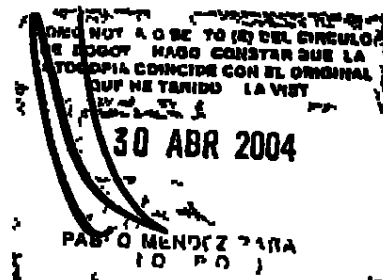


Derechos 200 - DKK



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE
ILSE GREBY
COPENHAGUE EL 11 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P A


P.A. ELGAARD

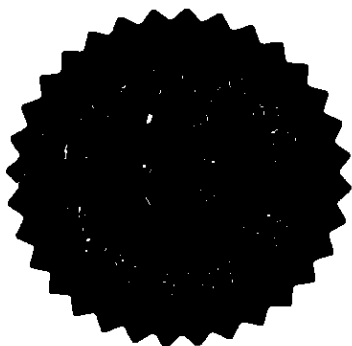




The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered
porated under the provisions of the Company Legislation
Kingdom of Denmark.



Copenhagen

Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

P. S. SØDEQUIST

14 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

INGRIF BILHART

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejerce legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

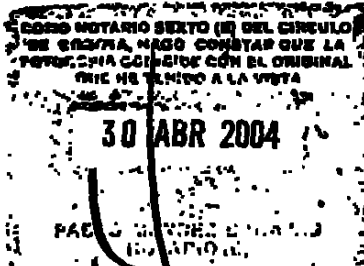
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

651248

98 JUL -1 PM 4:40

Paula Pineda
CUBA
CUYAS FIRMAS APARECEN EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



8

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por 30 JUN 1998, cual
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMAN CAVELIER,
GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado
y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0

WPCL3003- ID # 19

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

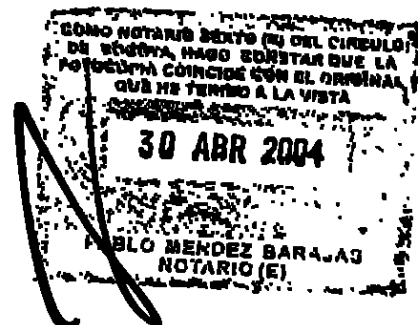
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

054833

054833

CI VALERIA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Bm 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



COMO NOTARIO SEÑAL DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMADO(S)
Leone A. Geronimo
 CONCORDAN CON LA FAMILIA REGISTRADA POR
 EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
 SANTAFE DE BOGOTA, 14 JUL 1998



COMO NOTARIO SEÑAL DEL CIRCULO DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
 QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
 30 ABR 2004



REPUBLICA DE COLOMBIA
 DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
 NOTARIA PUBLICA DE BOGOTA

18 JUL 1998

18 JUL 1998

REPUBLICA DE COLOMBIA
 DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
 NOTARIA PUBLICA DE BOGOTA

020033

02 JUL 1998

CAVELIER

ABOGAD S

WEB SITE: www.caveller-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomsat.net.co

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

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

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

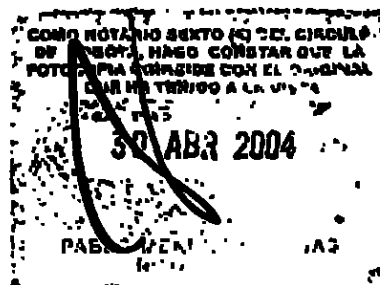
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

14 AGO. 1998

Ante mí, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO EMPLEADO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron)

[Signature]
2899424
438079

832-37429

El/los notado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(en) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En consecuencia se firma esta Diligencia.

36 AGO 2000

[Signature]

[Signature]
PABLO MENDEZ
NOTARIO

PATENT COOPERATION TREATY

12

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottillavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Date of mailing (day/month/year) 25 April 2003 (25.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 388 WO	
International application No. PCT/DK02/00659	International filing date (day/month/year) 02 October 2002 (02.10.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

RUHLAND, Thomas
Østergaards Allé 16
DK-2500 Valby
Denmark

State of Nationality

DE

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

RUHLAND, Thomas
Møllehusene 15
DK-4000 Roskilde
Denmark

State of Nationality

DE

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8748
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

13

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottillavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Date of mailing (day/month/year) 25 April 2003 (25.04.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 388 WO	
International application No. PCT/DK02/00659	International filing date (day/month/year) 02 October 2002 (02.10.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☒ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address BANG-ANDERSEN, Benny Æglrsgade 50, 2 th DK-2200 Copenhagen N Denmark	State of Nationality DK	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person
 ☐ the name
 ☒ the address
 ☐ the nationality
 ☐ the residence

Name and Address BANG-ANDERSEN, Benny Lillegrund 33 DK-2300 Copenhagen S Denmark	State of Nationality DK	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
 ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority
 ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority
 ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.70	Authorized officer Elisabeth KÖNIG (Fax 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8748
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

388 WO
H

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottillavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Date of mailing (day/month/year)

09 February 2004 (09.02.2004)

Applicant's or agent's file reference

388 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/DK2002/000659

International filing date (day/month/year)

02 October 2002 (02.10.2002)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ANDERSEN, Kim
Ringerbakken 22
DK-2830 Virum
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ANDERSEN, Kim
744 Fernwood Ct
Ridgewood, NJ 07450
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.71.30

Authorized officer

Marina BIARGE-THURRE (Fax 338-71-30)

Telephone No. (41-22) 338 8373

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 April 2003 (10.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/029232 A1

(51) International Patent Classification: C07D 295/096,
241/04, 243/08, 211/20, 211/70, A61K 31/44, 31/4965,
A61P 25/00

(DK) ANDERSEN, Kim [DK/DK]; Ringerbakken 22,
DK-2830 Virum (DK).

(21) International Application Number: PCT/DK02/00659

(22) International Filing Date: 2 October 2002 (02.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2001 01466 4 October 2001 (04.10.2001) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): H.
LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottilievej 9, DK-2500
Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): RUHLAND,
Thomas [DE/DK]; Østergaards Allé 16, DK-2500 Valby
(DK). SMITH, Garrick, Paul [GB/DK]; Æblehaven
10, DK-2500 Valby (DK). BANG-ANDERSEN, Benny
[DK/DK]; Ægirgade 50, 2 th, DK-2200 Copenhagen N
(DK). PÜSCHL, Ask [DK/DK]; Holger Danneberg Vej 20,
4. sal, DK-2000 Frederiksberg (DK). MOLTZEN, Ejner,
Klaud [DK/DK]; Toftevej 29, DK-2830 Gentofte

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (util-
ity model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), DE (util-
ity model), DK (utility model), DM, DZ, EC, EE
(utility model), ES, FI (utility model), FR, GB, GR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

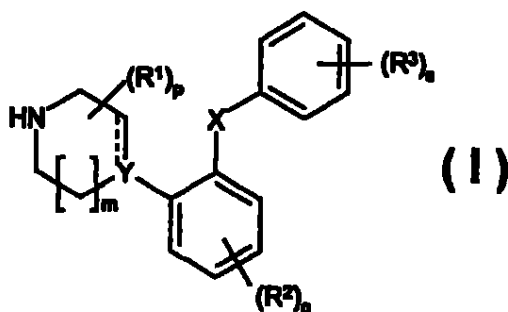
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Borussian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHENYL-PIPERAZINE DERIVATIVES AS SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS



(57) Abstract: The invention provides compounds represented
by the general formula I (wherein the substituents are defined
in the application). The compounds are useful in the treatment
of an affective disorder, including depression, anxiety disorders
including general anxiety disorder and panic disorder and obses-
sive compulsive disorder.

WO 03/029232 A1

Phenyl-piperazine derivatives as serotonin reuptake inhibitors 16

The present invention relates to novel compounds which are serotonin reuptake inhibitors and as such effective in the treatment of for example depression and anxiety.

Background of the invention

Selective serotonin reuptake inhibitors (hereinafter referred to as SSRIs) have become first choice therapeutics in the treatment of depression, certain forms of anxiety and social phobias, because they are effective, well tolerated and have a favourable safety profile compared to the classic tricyclic antidepressants.

However, clinical studies on depression indicate that non-response to SSRIs is substantial, up to 30%. Another, often neglected, factor in antidepressant treatment is compliance, which has a rather profound effect on the patient's motivation to continue pharmacotherapy.

First of all, there is the delay in therapeutic effect of SSRIs. Sometimes symptoms even worsen during the first weeks of treatment. Secondly, sexual dysfunction is a side effect common to all SSRIs. Without addressing these problems, real progress in the pharmacotherapy of depression and anxiety disorders is not likely to happen.

In order to cope with non-response, psychiatrists sometimes make use of augmentation strategies. Augmentation of antidepressant therapy may be accomplished through the co-administration of mood stabilizers such as lithium carbonate or triiodothyronin or by the use of electroshock.

The effect of combined administration of a compound that inhibits serotonin reuptake and a 5-HT_{1A} receptor antagonist has been evaluated in several studies (Innis et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 143, 1095-204 and Gartside *Br. J. Pharmacol.* 1995, 115, 1064-1070, Blier et al. *Trends in Pharmacol. Science* 1994, 15, 220). In these studies, it was found that 5-HT_{1A} receptor antagonists would abolish the initial brake on 5-HT

neurotransmission induced by the serotonin reuptake inhibitors and thus produce an immediate boost of 5-HT transmission and a rapid onset of therapeutic action.

Several patent applications have been filed, which cover the use of a combination of a
5 5-HT_{1A} antagonist and a serotonin reuptake inhibitor for the treatment of depression
(see e.g. EP-A2-687472 and EP-A2-714663).

Another approach to increase terminal 5-HT would be through blockade of the 5-
HT_{1B} autoreceptor. Microdialysis experiments in rats have indeed shown that increase
10 of hippocampal 5-HT by citalopram is potentiated by GMC 2-29, an experimental 5-
HT_{1B} receptor antagonist.

Several patent applications covering the combination of an SSRI and a 5-HT_{1B}
antagonist or partial agonist have also been filed (WO 97/28141, WO 96/03400, EP-
15 A-701819 and WO 99/13877).

It has previously been found that the combination of a serotonin reuptake inhibitor
with a compound having 5-HT_{2C} antagonistic or inverse agonistic effect (compounds
having a negative efficacy at the 5-HT_{2C} receptor) provides a considerable increase in
20 the level of 5-HT in terminal areas, as measured in microdialysis experiments (WO
01/41701). This would imply a shorter onset of antidepressant effect in the clinic and
an augmentation or potentiation of the therapeutic effect of the serotonin reuptake
inhibitor (SRI).

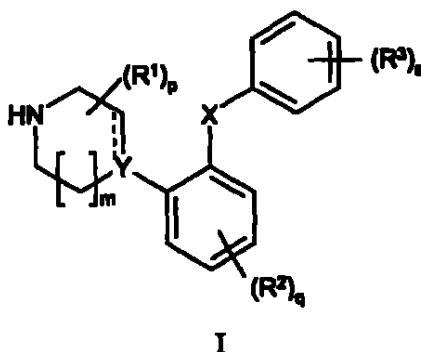
25 The present invention provides compounds which are serotonin reuptake inhibitors for
the treatment of affective disorders such as depression, anxiety disorders including
general anxiety disorder and panic disorder and obsessive compulsive disorder. Some
of the compounds also have a combined effect of serotonin reuptake inhibition and 5-
HT_{2C} receptor modulation, which according to WO01/41701 would imply a faster
30 onset of anti-depressant activity.

A few of the compounds embraced by the present invention have previously been
described in WO 01/49681 and in WO02/59108 However, the compounds of

WO01/49681 are not disclosed as having any therapeutic or biological activity. The compounds of WO02/59108 are disclosed as intermediates in the synthesis of compounds different from the compounds of the present invention with a therapeutic activity as melanocortin receptor agonists. One compound, 1-(2-phenoxyphenyl)-
 5 piperazine, embraced by the present invention, is disclosed in US 4,064,245 as being useful in the treatment of metabolic disorders.

Summary of the invention

10 The present invention provides compounds of the general formula I



wherein

- 15 Y is N, C or CH;
 X represent O or S;
 m is 1 or 2;
 p is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;
 q is 0, 1, 2, 3 or 4;
 20 s is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

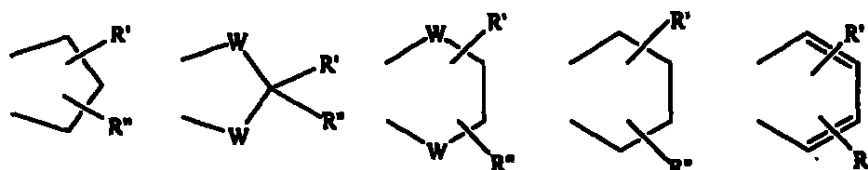
The dotted line represents an optional bond;

- Each R¹ is independently selected from the group represented by C₁₋₆-alkyl, or two R¹
 25 attached to the same carbon atom may form a 3-6-membered spiro-attached cyclo-alkyl;

Each R^2 is independently selected from the groups represented by halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxycarbonyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, or $-NR^xR^y$;

Each R^3 is independently selected from a group represented by halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, aryl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxycarbonyl, acyl, $-NR^xCO-C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl, $CONR^xR^y$ or NR^xR^y ;

or two adjacent R^3 substituents together form a heterocycle fused to the phenyl ring selected from the group consisting of



wherein W is O or S, and R' and R'' are hydrogen or C_{1-6} -alkyl;

or two adjacent R^3 substituents together form a fused heteroaromatic system containing one, two or three heteroatoms,

wherein each R^x and R^y is independently selected from the group represented by hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or aryl; or R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;

or an acid addition salt thereof.



The invention also provides compounds as above provided that the compound is not 1-(2-phenoxyphenyl)-piperazine;

The invention also provides compounds as above provided that the compound is not
5 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(2,6-dimethoxyphenoxy)phenyl]-
[1,4]-diazepane, 1-[2-[3-(dimethylamino)phenoxy]phenyl]piperazine, 1-[2-(4-
methylphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(3-methylphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-
(3-chlorophenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(3-methoxyphenoxy)phenyl]piperazine
and 1-(2-phenoxyphenyl)-piperazine;

10

The invention provides a compound according to the above for use as a medicament.

The invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound
according to the above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and
15 at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention provides the use of a compound according to the above or a
pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a
medicament for the treatment of affective disorders, such as depression, anxiety
20 disorders including general anxiety disorder and panic disorder and obsessive
compulsive disorder.

The invention provides a method for the treatment of an affective disorder, including
depression, anxiety disorders including general anxiety disorder and panic disorder
25 and obsessive compulsive disorder in a living animal body, including a human,
comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according
to the above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Detailed description of the invention

30

Preferred embodiments of the invention are wherein p is 0;

Preferred embodiments of the invention are wherein m is 1 or 2;

Preferred embodiments of the invention are R² is trifluoromethyl, or C₁₋₆-alkyl;

Preferred embodiments of the invention are wherein R³ is selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-sulfanyl, C₁₋₆-alkyl, hydroxy or trifluoromethyl;

Particularly preferred embodiments of the invention are wherein the compound of the invention is any of the following:

- 1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Bromophenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-(Methylsulfanyl)phenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Hydroxyphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 10 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(3,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(2,6-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(2,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl][1,4]diazepane,
- 15 1-[2-(3-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-[1,4]-diazepane,
- 1-[2-(4-Butylphenoxy)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]piperazine,
- 2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl-1-piperazine,
- 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-piperazine,
- 20 1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-4-chlorophenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-4-methylphenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-trifluoromethylphenyl]piperazine,
- 25 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3-methylpiperazine,
- 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dimethylpiperazine,
- 4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine,
- 4-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine or
- 4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine
- 30 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

19

Definition of substituents

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

5

The expression C₁₋₆-alk(en/yn)yl means a C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl or a C₂₋₆-alkynyl group. The expression C₃₋₈-cycloalk(en)yl means a C₃₋₈-cycloalkyl- or cycloalkenyl group.

- 10 The term C₁₋₆ alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl.

Similarly, C₂₋₆ alkenyl and C₂₋₆ alkynyl, respectively, designate such groups having
15 from two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl.

The term C₃₋₈ cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three
20 to eight C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

The term C₃₋₈ cycloalkenyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and including one double bond.

25

In the term C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

The terms C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl,
30 halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl etc. designate such groups in which the C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

As used herein, the term C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxycarbonyl refers to groups of the formula C_{1-6} -alk(en/yn)yl-O-CO-, wherein C_{1-6} -alk(en/yn)yl are as defined above.

As used herein, the term acyl refers to formyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylcarbonyl, arylcarbonyl, aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)ylcarbonyl, C_{3-8} -cycloalk(en)ylcarbonyl or a C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl-carbonyl group.

The term 3-7-membered ring optionally containing one further heteroatom as used herein refers to ring systems such as 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl or pyrazolyl, all of which may be further substituted with C_{1-6} -alkyl.

The heterocycles formed by two adjacent R^3 substituents and fused to the parent ring may together form rings such as 5-membered monocyclic rings such as 3*H*-1,2,3-oxathiazole, 1,3,2-oxathiazole, 1,3,2-dioxazole, 3*H*-1,2,3-dithiazole, 1,3,2-dithiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,3-thiadiazole, 1*H*-1,2,3-triazole, isoxazole, oxazole, isothiazole, thiazole, 1*H*-imidazole, 1*H*-pyrazole, 1*H*-pyrrole, furan or thiophene and 6-membered monocyclic rings such as 1,2,3-oxathiazine, 1,2,4-oxathiazine, 1,2,5-oxathiazine, 1,4,2-oxathiazine, 1,4,3-oxathiazine, 1,2,3-dioxazine, 1,2,4-dioxazine, 4*H*-1,3,2-dioxazine, 1,4,2-dioxazine, 2*H*-1,5,2-dioxazine, 1,2,3-dithiazine, 1,2,4-dithiazine, 4*H*-1,3,2-dithiazine, 1,4,2-dithiazine, 2*H*-1,5,2-dithiazine, 2*H*-1,2,3-oxadiazine, 2*H*-1,2,4-oxadiazine, 2*H*-1,2,5-oxadiazine, 2*H*-1,2,6-oxadiazine, 2*H*-1,3,4-oxadiazine, 2*H*-1,2,3-thiadiazine, 2*H*-1,2,4-thiadiazine, 2*H*-1,2,5-thiadiazine, 2*H*-1,2,6-thiadiazine, 2*H*-1,3,4-thiadiazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 2*H*-1,2-oxazine, 2*H*-1,3-oxazine, 2*H*-1,4-oxazine, 2*H*-1,2-thiazine, 2*H*-1,3-thiazine, 2*H*-1,4-thiazine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, 4*H*-1,3-oxathiin, 1,4-oxathiin, 4*H*-1,3-dioxin, 1,4-dioxin, 4*H*-1,3-dithiin, 1,4-dithiin, pyridine, 2*H*-pyran or 2*H*-thiin.

The term aryl refers to carbocyclic, aromatic systems such as phenyl and naphthyl.

30

The acid addition salts of the invention are preferably pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention formed with non-toxic acids. Exemplary of such organic salts are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic,

bis-methylenesalicylic, methanesulfonic, ethanedisulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic and theophylline acetic acids, as well as the 8-halothecophyllines, for example 8-bromothecophylline. Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids.

Further, the compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

Some of the compounds of the present invention contain chiral centres and such compounds exist in the form of isomers (i.e. enantiomers). The invention includes all such isomers and any mixtures thereof including racemic mixtures.

Racemic forms can be resolved into the optical antipodes by known methods, for example, by separation of diastereomeric salts thereof with an optically active acid, and liberating the optically active amine compound by treatment with a base. Another method for resolving racemates into the optical antipodes is based upon chromatography on an optically active matrix. Racemic compounds of the present invention can also be resolved into their optical antipodes, e.g. by fractional crystallization of d- or l- (tartrates, mandelates or camphorsulphonate) salts. The compounds of the present invention may also be resolved by the formation of diastereomeric derivatives.

Additional methods for the resolution of optical isomers, known to those skilled in the art, may be used. Such methods include those discussed by J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Optically active compounds can also be prepared from optically active starting materials.

Pharmaceutical compositions

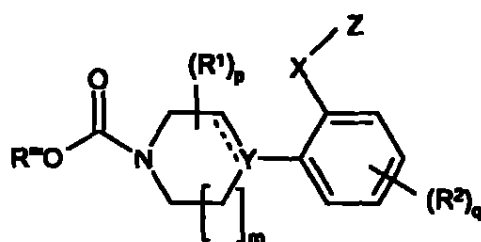
The pharmaceutical formulations of the invention may be prepared by conventional methods in the art. For example: Tablets may be prepared by mixing the active
5 ingredient with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are
10 compatible with the active ingredients.

Solutions for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and possible additives in a part of the solvent for injection, preferably sterile water, adjusting the solution to desired volume, sterilising the solution and filling it in
15 suitable ampules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, etc.

The pharmaceutical compositions of this invention or those which are manufactured in accordance with this invention may be administered by any suitable route, for
20 example orally in the form of tablets, capsules, powders, syrups, etc., or parenterally in the form of solutions for injection. For preparing such compositions, methods well known in the art may be used, and any pharmaceutically acceptable carriers, diluents, excipients or other additives normally used in the art may be used.

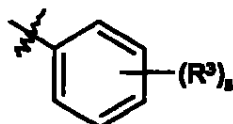
25 Conveniently, the compounds of the invention are administered in unit dosage form containing said compounds in an amount of about 0.01 to 100 mg. The total daily dose is usually in the range of about 0.05 - 500 mg, and most preferably about 0.1 to 50 mg of the active compound of the invention.

30 The compounds of the invention are prepared by the following general methods:
a) Deprotection or cleavage from a polymer support of a compound with formula II



II

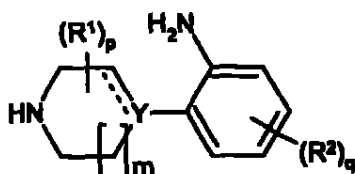
wherein Z represents



- 5 and R^1 , R^2 , R^3 , m , p , q , s , X , Y and the dotted line are as described above, and R'' is a *tert*-butyl, methyl, ethyl, allyl or benzyl group or $R''\text{OCO}_2$ is a solid supported carbamate group, such as the Wang resin-based carbamate linker.

b) Chemical transformation of a compound with formula III

10

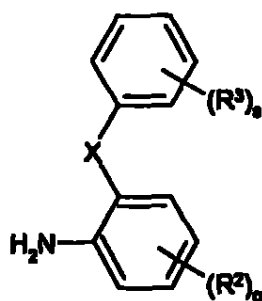


III

wherein R^1 , R^2 , m , p , q , Y and the dotted line are as described above, to the corresponding diazonium compound, and subsequently reacting with a compound

- 15 HXZ , wherein X and Z are as defined above.

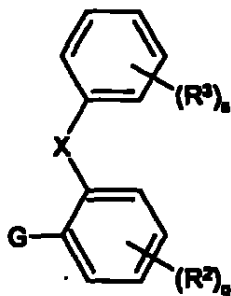
c) Reacting a compound with formula IV



IV

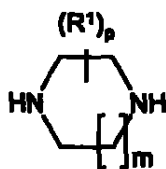
wherein R^2 , R^3 , X , s and q are as described above with an alkylating agent of formula $(Cl-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Cl$ or $(Br-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Br$ wherein m are as defined above.

5 d) Reacting a compound with formula V



V

wherein R^2 , R^3 , X , s and q are as described above and G is a bromine or iodine atom with a compound of formula VI

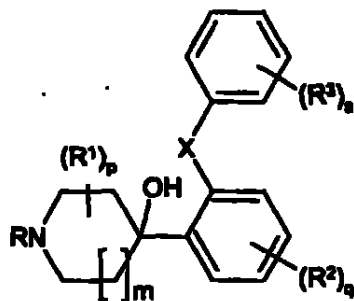


10

VI

wherein R^1 , m and p are as defined above.

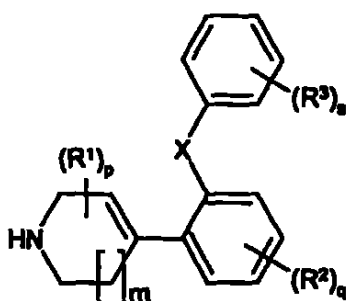
15 e) Dehydrating and optionally simultaneously deprotecting a compound of formula VII



VII

wherein R^1 , R^2 , R^3 , X , m , p , q and s are as described above and R is either a hydrogen atom or a BOC group.

f) Hydrogenate the double bond in a compound of formula VIII



VIII

wherein R^1 , R^2 , R^3 , X , m , p , q and s are as described above.

5

The deprotection according to method a) was performed by standard techniques, known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis* T.W.Greene and P.G.M. Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016.

10

Starting materials of formula II wherein $R^m = \text{tert-Bu}$ were prepared according to the procedure as outlined below. Fluoronitrobenzene derivatives were reacted with phenols or thiophenols according to the procedure of Sawyer et al. *J.Org. Chem.*

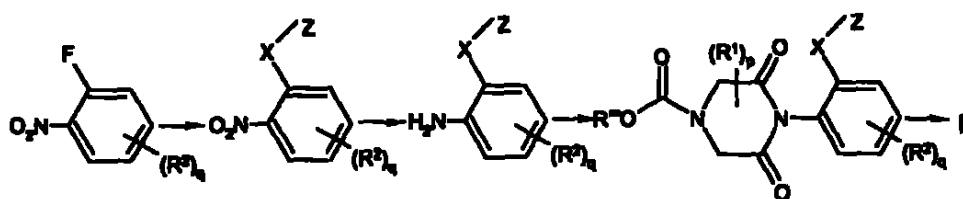
1998, 63, 6338 followed by reduction using standard procedures known to the persons

15

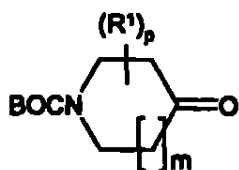
skilled in the art. This includes reduction to the corresponding aniline using a metal hydride salt such as sodium borohydride in conjunction with palladium on carbon catalyst in an alcoholic solvent or reduction using a metal chloride salt such as zinc chloride or tin chloride. The resulting aniline was then converted to a properly substituted 3,5-diketopiperazine in a modification of the procedure of Kruse et al.

20

Recl.Trav.Chim.Pays-Bas 1998, 107, 303 using *N*-butyloxycarbonyliminodiacetic acid. The 3,5-diketopiperazine derivative was then reduced with for example borane to the corresponding BOC protected piperazine, which was then deprotected to the piperazine *in situ*.



The compounds shown in formula II, wherein $Y=CH$ and the optional double bond is reduced, were prepared from their tertiary alcohol precursors VII wherein R is a BOC group, by a modified Barton reduction in a similar manner as described in Hansen et al. *Synthesis* 1999, 1925-1930. The intermediate tertiary alcohols were prepared from the corresponding properly substituted 1-bromo-phenylsulfanylbenzenes or their
 5 corresponding ethers by metal-halogen exchange followed by addition of an appropriate electrophile of the formula IX in a similar manner as described in Palmer et al. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989. The properly substituted 1-bromo-phenylsulfanylbenzenes were prepared in a similar manner as described in the
 10 literature by reaction of properly substituted thiophenols with properly substituted aryl iodides according to Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073 Bates et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 and Kwong et al. *Org. Lett.* 2002, 4, (in press). The corresponding substituted 1-bromo-phenoxybenzenes may be prepared as described by Buck et al. *Org. Lett.* 2002, 4, 1623-1626.

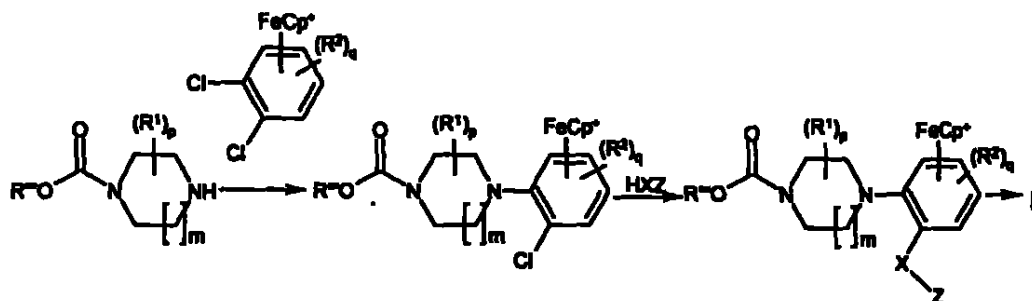


15

IX

The cleavage from a polymer support, such as from the Wang resin based carbamate linker, according to method a) was performed according to literature known procedures (Zaragoza *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8677-8678 and Conti et al.
 20 *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2915-2918).

The starting material of formula II may also be prepared according to the methods described in patent application WO 01/49681. The diamines were either commercially available or synthesised by methods known to chemists skilled in the art. Iron-
 25 complexes, like η^6 -1,2-dichlorobenzene- η^5 -cyclopentadienyliron(II) hexafluorophosphate and substituted analogues were synthesised according to literature known procedures (Pearson et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1297-1305) or synthesised by methods known to chemists skilled in the art.



The diazotation followed by reaction with a compound HXZ according to the method b) was performed by addition of the diazonium salt of the corresponding aniline to a solution of sodium salt of a thiophenol or a phenol in an aqueous suspension of copper. The starting material of formula III was prepared as outlined in the following.

A fluoronitrobenzene derivative was reacted with a piperazine derivative in a solvent such as DMF, NMP or other dipolar aprotic solvent containing an organic base such as triethylamine to afford the orthonitrophenylpiperazine derivative. The intermediate orthonitrophenylpiperazine was subsequently reduced using standard procedures as stated above to give the starting material of formula III.

The reaction of a compound of formula IV with an alkylating agent of formula $Cl-(CH_2)_{m+1}NH(CH_2)_2Cl$ or $(Br-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Br$ as its hydrobromide or hydrochloride salt, wherein m is as defined above was performed in a similar manner as described in Sircar et al. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 4442-4449. Starting materials of formula IV were prepared as described above for starting materials of formula II.

The reaction of a compound of formula V with a diamine of formula VI in method d) was performed in a similar manner as described in Nishiyama et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 617-620. The starting material of formula V was prepared in a similar manner as described in Schopfer et al. *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073.

The dehydration reaction and optional simultaneous deprotection of a compound of formula VII in method e) was performed in a similar manner as described in Palmer et al. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989. The starting material of formula VII wherein $R=H$ was prepared from a compound of formula VII wherein R is a BOC group (see above) by deprotection with hydrochloric acid in methanol. Compounds of formula

VII wherein R = BOC, may be prepared as described in Palmer et al. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989.

The reduction of the double bond according to method f) was generally performed by catalytic hydrogenation at low pressure (< 3 atm.) in a Parr apparatus, or by using reducing agents such as diborane or hydroboric derivatives as produced *in situ* from NaBH₄ in trifluoroacetic acid in inert solvents such as tetrahydrofuran (THF), dioxane, or diethyl ether. The starting material of formula VIII was prepared from II as described in method a).

Examples

Analytical LC-MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with IonSpray source and Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system. Column: 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 µm particle size; Solvent system: A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.03); Method: Linear gradient elution with 90% A to 100% B in 4 min and with a flow rate of 2 mL/min. Purity was determined by integration of the UV (254 nm) and ELSD trace. The retention times (RT) are expressed in minutes.

Preparative LC-MS-purification was performed on the same instrument. Column: 50 X 20 mm YMC ODS-A with 5 µm particle size; Method: Linear gradient elution with 80% A to 100% B in 7 min and with a flow rate of 22.7 mL/min. Fraction collection was performed by split-flow MS detection.

¹H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DRX500 instrument or at 250.13 MHz on a Bruker AC 250 instrument. Deuterated methylenechloride (99.8%D), chloroform (99.8%D) or dimethyl sulfoxide (99.8%D) were used as solvents. TMS was used as internal reference standard. Chemical shift values are expressed in ppm-values. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qui = quintet, h = heptet, dd = double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, tt = triplet of triplets, m = multiplet and b = broad singlet.

For ion-exchange chromatography, the following material was used: SCX-columns (1 g) from Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. No. 220776. Prior to use, the SCX-columns were pre-conditioned with 10% solution of acetic acid in methanol (3 mL). For de-complexation by irradiation, a ultraviolet light source (300 W) from Philipps was used. As starting polymer supports for solid phase synthesis, Wang-resin (1.03 mmol/g, Rapp-Polymere, Tuebingen, Germany) was used.

Preparation of Intermediates

10 η^6 -1,2-Dichlorobenzene- η^5 -cyclopentadienyliron(II) hexafluorophosphate
Ferrocene (167 g), anhydrous aluminium trichloride (238 g) and powdered aluminium (24 g) were suspended in 1,2-dichlorobenzene (500 mL) and heated to 90°C in a nitrogen atmosphere for 5 h with intensive stirring. The mixture was cooled to room temperature and water (1000 mL) was added carefully in small portions while cooling
15 on an ice bath. Heptane (500 mL) and diethylether (500 mL) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was extracted with diethylether (3 x 300 mL). The aqueous phase was filtered, and aqueous ammonium hexafluorophosphate (60 g in 50 mL water) was added in small portions under stirring. The product was allowed to precipitate at room temperature. After 3
20 hours the precipitate was filtered off, washed intensively with water and dried *in vacuo* (50 °C) to give 81 g (21%) of the title compound as a light yellow powder. ¹H NMR (D₆-DMSO): 5.29 (s, 5H); 6.48 (m, 2H); 7.07 (m, 2H).

Preparation of polystyrene-bound amines

25 4-[(Piperazin-1-yl)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene
4-[(4-Nitrophenoxy)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene (267 g, 235 mmol) was suspended in dry N,N-dimethylformamide (2 L). N-Methylmorpholine (238.0 g, 2.35 mol) and piperazine (102.0 g, 1.17 mol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The resin was filtered off and washed with
30 N,N-dimethylformamide (2 X 1 L), tetrahydrofuran (2 X 1 L), water (1 X 500 mL), methanol (2 X 1 L), tetrahydrofuran (2 X 1 L) and methanol (1 X 1 L). Finally, the resin was washed with dichloromethane (3 X 500 mL) and dried *in vacuo* (25 °C, 36 h) to yield an almost colourless resin (240.0 g).

The following polystyrene bound diamines were prepared analogously:

4-[(1,4-Diazepan-1-yl)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene

Preparation of resin-bound η^6 -aryl- η^5 -cyclopentadienyliron(II)

5 hexafluorophosphates

4-[(4-[(η^6 -(2-Chlorophenyl)- η^5 -cyclopentadienyliron(II)]piperazin-1-yl)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene hexafluorophosphate (Intermediate for 1a-1h and 1k-1l)

4-[(Piperazin-1-yl)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene (115.1 g, 92 mmol) was suspended in dry tetrahydrofuran (1.6 L), and η^6 -1,2-dichlorobenzene- η^5 -cyclopentadienyliron(II) hexafluorophosphate (76.0 g, 184 mmol) was added followed by potassium carbonate (50.9 g, 368 mmol). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the resin was filtered off and washed with tetrahydrofuran (2 X 500 mL), water (2 X 250 mL), tetrahydrofuran (2 X 500 mL), water (2 X 250 mL), methanol (2 X 250 mL), dichloromethane (2 X 250 mL) and methanol (2 X 250 mL). Finally, the resin was washed with dichloromethane (3 X 500 mL) and dried *in vacuo* (25 °C, 36 h) to yield a dark orange resin (142 g).

20 The following polystyrene bound iron-complex was prepared analogously:

4-[(4-[(η^6 -(2-Chloro-phenyl)- η^5 -cyclopentadienyliron(II)]-[1,4]-diazepan-1-yl)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene hexafluorophosphate (Intermediate for 1i and 1j)

25 Preparation of further intermediates

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidin-4-ol

A solution of BuLi (2.5 M in hexane, 12.0 ml, 30 mmol) was slowly added to a stirred solution of 1-bromo-2-(4-methylphenylsulfanyl)benzene (30 mmol) in dry THF (75 ml) under Argon at -78 °C. The solution was stirred for 10 min before 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (5.98 g, 30 mmol) was added in one portion. The solution was allowed to warm up to room temperature and then stirred for 3 h. Saturated aqueous NH₄Cl (150 ml) was added and the solution was extracted

with ethylacetate (150 ml). The organic phase was washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated *in vacuo*. Crude 1 was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: Ethylacetat/heptane 20:80) to produce the target compound as a white foam. LC/MS (m/z) 399.3 (MH⁺); RT = 3.82; purity (UV, ELSD): 98%, 100%; yield: 5.02 g (42%).

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dioxopiperazine
(Intermediate for 2a)

2-(4-Methylphenylsulfanyl)aniline (2.9 g, 13.5 mmol) was dissolved in dry THF (200 mL) and placed under a nitrogen atmosphere. N-(*tert*-butylocycarbonyl)iminodiacetic acid (4.7 g, 20.2 mmol) and carbonyl diimidazole (4.2 g, 40.4 mmol) were added to the solution and the reaction was refluxed for 60 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and ethyl acetate (500 mL) was added. The resulting solution was then washed with 2 N NaHCO₃ (2 X 200 mL), 2 N HCl (2 X 200 mL) and saturated sodium chloride solution (100 mL) and the solvents evaporated *in vacuo*. Yield 6.0g, 107%, ¹H NMR (CDCl₃) 1.5 (s, 9H); 2.32 (s, 3H); 4.4-4.6 (m, 4H); 7.02-7.18 (m, 3H); 7.2-7.45 (m, 5H).

The following 3,5 diketopiperazine derivatives were prepared in an analogous fashion:

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dioxopiperazine
(Intermediate for 2b)

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-4-chlorophenyl]-3,5-dioxopiperazine (Intermediate for 2c)

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-4-methylphenyl]-3,5-dioxopiperazine (Intermediate for 2d)

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-5-methylphenyl]-3,5-dioxopiperazine (Intermediate for 2e)

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-fluorophenylsulfanyl)-5-methylphenyl]-3,5-dioxopiperazine (Intermediate for 2f)

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-5-trifluoromethylphenyl]-3,5-dioxopiperazine (Intermediate for 2g)

2-(3-Methylpiperazin-1-yl)phenylamine (intermediate for 3a)

Fluoronitrobenzene (7.1 g, 50 mmol) was dissolved in DMF (100 mL) containing triethylamine (10 g, 100 mmol) and placed under a nitrogen atmosphere. To the
5 solution was added 2-methyl-piperazine (5.5 g, 55 mmol). The reaction was heated to 80 °C for 16 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature before the solvent was reduced to half volume *in vacuo*. Ethyl acetate (200 mL) and ice-water (250 mL) were added to the solution and the product was extracted with diethylether (2 X 200 mL). The aqueous phase was saturated with sodium chloride and extracted
10 with ethyl acetate (2 X 200 mL). The organic phases were combined, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The product (10.5 g) was dissolved in ethanol (250 mL). Palladium on charcoal catalyst (10% w/w, 2.2 g) was added to the solution and the solution was hydrogenated in a Parr apparatus at 3 bar for 3 hours. The solution was
15 filtered and the solvents evaporated *in vacuo* to give the aniline product. Yield (8.0 g, 83%)

The following intermediates were prepared in an analogous fashion:

2-(3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)phenylamine (intermediate for 3b)

20

Compounds of the invention:**Example 1****1a, 1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine**

25 To a solution of 2-trifluoromethylthiophenol (1.75 g, 9.8 mmol) in a 1:1 mixture of tetrahydrofuran/dimethylformamide (30 mL), sodium hydride (7.4 mmol, 60% in mineral oil) was carefully added at room temperature (Caution: Generation of hydrogen). The mixture was stirred for an additional 30 min after the generation of hydrogen had ceased. Subsequently, 4-({4-[η^6 -(2-chloro-phenyl)- η^5 -
30 cyclopentadienyliron(II)]piperazin-1-yl}carbonyloxymethyl)phenoxyethyl polystyrene hexafluorophosphate (3.5 g, 2.45 mmol) was added and the mixture was stirred at 55 °C for 12 h. After cooling to room temperature, the resin was filtered off and washed with tetrahydrofuran (2 X 50 mL), tetrahydrofuran/water (1:1) (2 X 50

mL), N,N-dimethylformamide (2 X 50 mL), water (2 X 50 mL), methanol (3 X 50 mL), tetrahydrofuran (3 X 50 mL), and subsequently with methanol and tetrahydrofuran (each 50 mL, 5 cycles). Finally, the resin was washed with dichloromethane (3 X 50 mL) and dried *in vacuo* (25 °C, 12 h) to yield a dark orange resin. The thus obtained resin and a 0.5 M solution of 1,10-phenanthroline in 3:1 mixture of pyridine/water (20 mL) was placed in light-transparent reactor tube. The suspension was agitated by rotation under irradiation with visible light for 12 h. The resin was filtered and washed with methanol (2 X 25 mL), water (2 X 25 mL) and tetrahydrofuran (3 X 25 mL) until the washing solutions were colourless (approx. 5 cycles) and the irradiation procedure was repeated until decomplexation was complete (approx. 5 cycles). After the decomplexation was completed, the resin was washed with dichloromethane (3 X 25 mL) and dried *in vacuo* (25 °C, 12 h) to obtain a light brown resin. 100 mg (77 µmol) of the thus obtained resin were suspended in a 1:1 mixture of trifluoroacetic acid and dichloromethane (2 mL) and stirred at room temperature for 2 h. The resin was filtered off and washed with methanol (1 X 0.5 mL) and dichloromethane (1 X 0.5 mL). The filtrates were collected and the volatile solvents evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by preparative LC-MS and subsequently by ion-exchange chromatography. LC/MS (*m/z*) 339 (MH^+); RT = 2.39; purity (UV, ELSD): 92%, 100%; overall yield: 1 mg (4%).

20

The following arylpiperazines and aryl[1,4]diazepanes were prepared analogously:

1b, 1-[2-(4-Bromophenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (*m/z*) 350 (MH^+); RT = 2.46; purity (UV, ELSD): 75%, 92%; yield: 2 mg (7%).

1c, 1-[2-(4-(Methylsulfanyl)phenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (*m/z*) 317

25 (MH^+); RT = 2.39; purity (UV, ELSD): 91%, 100%; yield: 2 mg (8%).

1d, 1-[2-(4-Hydroxyphenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (*m/z*) 287 (MH^+); RT = 1.83; purity (UV, ELSD): 84%, 100%; yield: 3 mg (13%).

1e, 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (*m/z*) 299 (MH^+); RT = 2.48; purity (UV, ELSD): 95%, 100%; yield: 4 mg (17%).

30 **1f**, 1-[2-(3,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (*m/z*) 299 (MH^+); RT = 2.51; purity (UV, ELSD): 96%, 100%; yield: 5 mg (21%).

1g, 1-[2-(2,6-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (*m/z*) 299 (MH^+); RT = 2.42; purity (UV, ELSD): 97%, 100%; yield: 4 mg (17%).

1h, 1-[2-(2,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2.46; purity (UV, ELSD): 97%, 100%; yield: 1 mg (4%).

1i, 1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl]-[1,4]-diazepane: LC/MS (m/z) 353 (MH⁺); RT = 2.46; purity (UV, ELSD): 70%, 96%; yield: 1 mg (4%).

5 *1j, 1-[2-(3-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-[1,4]-diazepane*: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2.44; purity (UV, ELSD): 76%, 93%; yield: 1 mg (4%).

1k, 1-[2-(4-Butylphenoxy)phenyl]piperazine: LC/MS (m/z) 311 (MH⁺); RT = 2.77; purity (UV, ELSD): 91%, 100%; yield: 4 mg (17%).

10 *1l, 1-[2-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]piperazine*: LC/MS (m/z) 285 (MH⁺); RT = 2.08; purity (UV, ELSD): 93%, 100%; yield: 4 mg (18%)

Example 2

2a, 2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl-1-piperazine hydrochloride

15 *1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dioxo-piperazine* (5.5 g, 13 mmol) was dissolved in dry THF (50 mL) and placed under a nitrogen atmosphere. Borane tetrahydrofuran complex (50 mmol, 1.0 M) in tetrahydrofuran was added and the reaction was refluxed for ten minutes. Excess borane was quenched by the addition of an excess of ethyl acetate and the reaction was refluxed for a further 20 minutes. The reaction was allowed to cool to room temperature before
20 hydrogen chloride dissolved in methanol (50 mL, 4 M) was added and the reaction was refluxed for 4.5 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature and the reaction was concentrated *in vacuo*. The compound was crystallised from the gum residue by the addition of ether/methanol solution. The crystalline solid was filtered and washed with ether/methanol (1:1) to give a white crystalline solid. Yield (2.0 g,
25 47%) ¹H NMR (D₆-DMSO) 2.35 (s, 3H); 3.18 (br s, 8H); 6.68 (d, 2H); 7.02 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.3-7.5 (m, 4H); MS (MH⁺) 285.

The following compounds were prepared in an analogous fashion:

30 *2b, 1-[2-(4-chlorophenylsulfanyl)phenyl]piperazine* LC-MS (m/z) 305.1 (MH⁺) RT = 2.46 purity (UV, ELSD) 71%, 91% yield 0.096 g, 100%

2c, 1-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-4-chlorophenyl]piperazine LC-MS (m/z) (MH⁺) 335.2 RT = 2.38 purity (UV, ELSD) 98%, 100% yield 0.22 g, 62%

2d, 1-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-4-methylphenyl]piperazine LC-MS (m/z) (MH⁺)
315.1 RT=2.33 purity (UV, ELSD) 97%, 100% yield 0.21 g, 56%

2e, 1-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine LC-MS (m/z) (MH⁺)
315.2 RT=2.38 (UV, ELSD) 98%, 100% yield 2.3 g, 58%

5 **2f, 1-[2-(4-fluorophenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine** LC-MS (m/z) (MH⁺)
303.2 RT=2.46 (UV) 98% yield 2.1 g, 62%

2g, 1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-trifluoromethylphenyl]piperazine LC-MS (m/z)
(MH⁺) 369 RT=2.50 (UV, ELSD) 96%, 100% yield 0.54 g, 31%

10 **Example 3**

3a, 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3-methylpiperazine

2-(3-Methylpiperazin-1-yl)phenylamine (0.96 g, 5 mmol) was dissolved in 30 mL water containing sulfuric acid (0.28 mL, 5.2 mmol) and the solution was cooled to 0 °C and sodium nitrite (0.36 g, 5.2 mmol) was added. The reaction was stirred for 30
15 minutes before the pH of the reaction was adjusted to pH 7 with sodium acetate. The diazonium salt solution was then added dropwise to a solution of 4-chlorothiophenol in a suspension of copper (0.3 g, 5 mmol) in 2 M NaOH (4 mL). After addition, the reaction mixture was heated to 60°C for 30 minutes before being allowed to cool to room temperature and ethyl acetate (10 mL) was added. The reaction mixture was
20 filtered and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 X 10 mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and volatile solvents evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography using silica gel, eluting with ethyl acetate /methanol/ammonia 96:3:1. The pure product was isolated as a colourless oil. Yield (0.18 g, 11%) ¹H
25 NMR (CDCl₃, 500 MHz) 1.12 (d, 3H); 2.6-2.72 (br m, 2H); 3.0-3.15 (m, 5H); 6.9 (m, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.25-7.35 (m, 4H); MS (MH⁺) 319.1.

The following compound was prepared in an analogous fashion:

3b, 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dimethylpiperazine LC-MS (m/z)
30 (MH⁺) 333.1 RT=2.29 (UV, ELSD) 83%, 100% yield 0.54 g, 31%.

Example 4**4a, 4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine**

Concentrated aq hydrochloric acid (10 ml) was added to a stirred solution of 1-*tert*-
5 butoxycarbonyl-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidin-4-ol (0.84 g, 2.1
mmol) in acetic acid (30 mL). The solution was boiled under reflux overnight, cooled
to room temperature and then stirred in an ice bath. An aqueous solution of NaOH
(9.1 M, 40 mL) was slowly added and the unclear solution was extracted with ethyl
acetate (2 x 40 ml). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and the
10 solvents evaporated *in vacuo*. The crude material (0.48 g) was dissolved in ethyl
acetate (3.2 mL) at 50 °C and a solution of oxalic acid (0.11 g) in EtOH (3.2 mL) was
slowly added. The target compound was collected as a white oxalic salt. ¹H (DMSO-
*d*₆) δ 7.3-7.2 (m, 7H); 7.15 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 5.6 (d, 1H); 3.7 (d, 2H); 3.25 (t,
2H); 2.6 (m, 2H); 2.3 (s, 3H). LC/MS (m/z) 282.2 (MH⁺); RT = 2.24; purity (UV,
15 ELSD): 99%, 100%; yield: 0.31 g (40%).

The following derivative was prepared analogously:

4b, 4-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine

LC/MS (m/z) 298 (MH⁺); RT = 2.00; purity (UV, ELSD): 97%, 100%; yield: 0.28 g
20 (30%).

Example 5**5a, 4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine**

Methyl Chloro-oxo-acetate (1.37 g, 11.25 mmol) was added to a stirred solution of 1-
25 *tert*-butoxycarbonyl-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidin-4-ol (3.00 g, 7.5
mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (1.65 g, 13.5 mmol) in a mixture of dry
CH₃CN (24 ml) and CHCl₃ (12 mL) at 0 °C under argon. The reaction mixture was
allowed to reach room temperature and then stirred 2 h. Ethyl acetate (140 mL) was
added and some salts were removed by filtration through celite. The organic phase
30 was washed with sat. NaHCO₃ (140 ml), brine (140 mL) and dried (MgSO₄). The
solvents were evaporated *in vacuo* and the crude material was dried *in vacuo*. This
material was dissolved in dry toluen (48 mL) under argon. Bu₃SnH (3.27 g, 11.25
mmol) and AIBN (0.31 g, 1.88 mmol) were added. The solution was stirred under
argon at 90 °C for 2.5 h. The solvent was evaporated *in vacuo*, and the crude material

was purified by flash chromatography on silicagel (eluent: a stepwise gradient of ethylacetat in heptane from 10:90 to 20:80) to produce 4-(2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a clear oil (1.94 g, 67%). This oil was dissolved in MeOH (9.2 mL) and HCl in diethylether (2.0 M) was added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The target compound was collected as its hydrochloride. M.p 229-231 °C. Calculated for C₁₈H₂₁NS.HCl: C 67.58; H 6.63; N 4.38. Found: C 67.33; H 6.97; N 4.31. LC/MS (m/z) 284 (MH⁺); RT = 2.12; purity (UV, ELSD): 96%, 100%; yield: 0.26 g (46%).

Inhibition of the uptake of [³H]Serotonin into whole rat brain synaptosomes

The compounds were tested with respect to their 5-HT reuptake inhibiting effect by measuring their ability to inhibit the uptake of [³H]serotonin into whole rat brain synaptosomes *in vitro*. The assay was performed as described by Hyttel

Psychopharmacology 1978, 60, 13.

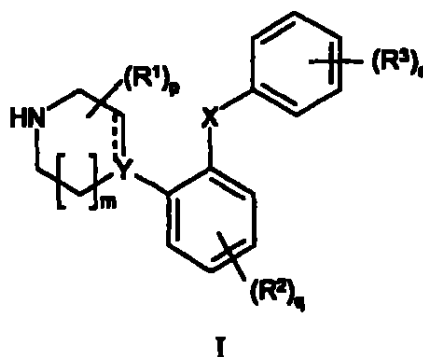
5-HT_{2C} receptor efficacy as determined by fluorometry

The compounds were tested with respect to their efficacy on 5-HT_{2C} receptor-expressing CHO cells (Euroscreen) as determined by fluorometric imaging plate reader (FLIPR) analysis. This assay was carried out according to Molecular Devices Inc. instructions for their FLIPR Calcium Assay Kit and as modified from Porter et al. *British Journal of Pharmacology* 1999, 128, 13.

Preferred compounds of the present invention exhibit serotonin reuptake inhibition below 200 nM (IC₅₀) in the assay above. More preferred are the compounds which exhibit inhibition below 100 nM and most preferably below 50 nM. Compounds of particular interest exhibit serotonin reuptake inhibition below 10nM;

Claims:

1. A compound represented by the general formula I



wherein

Y is N, C or CH;

X represent O or S;

m is 1 or 2;

p is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

q is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

The dotted line represents an optional bond;

Each R^1 is independently selected from the group represented by C_{1-6} -alkyl, or two R^1 attached to the same carbon atom may form a 3-6-membered spiro-attached cycloalkyl;

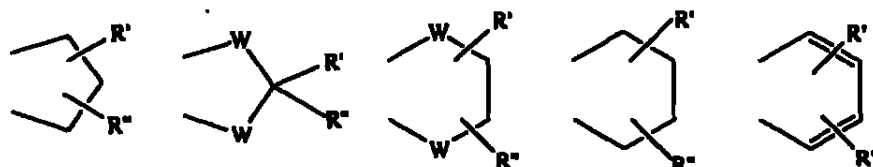
20

Each R^2 is independently selected from the groups represented by halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)oxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)oxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxycarbonyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, or $-NR^2R^2$; $-NR^2CO-C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl;

25

Each R^3 is independently selected from a group represented by halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yoxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ysulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yoxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ysulfonyl, aryl, C_{1-6} -alk(en/yn)yoxy carbonyl, acyl, $-NR^xCO-C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl, $-CONR^xR^y$ or NR^xR^y ;

or two adjacent R^3 substituents together form a heterocycle fused to the phenyl ring selected from the group consisting of



wherein W is O or S, and R' and R'' are hydrogen or C_{1-6} -alkyl;

or two adjacent R^3 substituents together form a fused heteroaromatic system containing one, two or three heteroatoms,

- wherein each R^x and R^y is independently selected from the group represented by hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or aryl; or R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;
- or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

2. A compound according to claim 1, provided that the compound is not 1-(2-phenoxyphenyl)piperazine

3. A compound according to claim 1, provided that the compound is not 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(2,6-dimethoxyphenoxy)phenyl]-[1,4]-diazepane, 1-{2-[3-(dimethylamino)phenoxy]phenyl}piperazine, 1-[2-(4-methylphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(3-methylphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(3-chlorophenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(3-methoxyphenoxy)phenyl]piperazine and 1-(2-phenoxyphenyl)-piperazine;

4. The compound according to any of the claims 1-3, wherein p is 0, 1 or 2.
5. The compound according to any of the claims 1-4, wherein R¹ is C₁₋₆-alkyl.
- 5 6. The compound according to any of the claims 1-5, wherein m is 1 or 2.
7. The compound according to any of the claims 1-6, wherein q is 0, 1 or 2.
8. The compound according to any of the claims 1-7, wherein R² is trifluoromethyl, or
10 C₁₋₆- alkyl.
9. The compound according to any of the claims 1-8, wherein s is 1 or 2.
10. The compound according to any of the claims 1-9 wherein R³ is selected from the
15 group consisting of halogen, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-sulfanyl, C₁₋₆- alkyl, hydroxy or
trifluoromethyl.
11. The compound according to any of the above claims, said compound being
1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
20 1-[2-(4-Bromophenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
1-[2-[4-(Methylsulfanyl)phenylsulfanyl]phenyl]piperazine,
1-[2-(4-Hydroxyphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
1-[2-(3,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
25 1-[2-(2,6-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
1-[2-(2,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl][1,4]diazepane,
1-[2-(3-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-[1,4]-diazepane,
1-[2-(4-Butylphenoxy)phenyl]piperazine,
30 1-[2-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]piperazine,
2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl-1-piperazine,
1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-piperazine,
1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-4-chlorophenyl]piperazine,

1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-4-methylphenyl]piperazine,
1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine,
1-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine,
1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-trifluoromethylphenyl]piperazine,
5 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3-methylpiperazine,
1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dimethylpiperazine,
4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine,
4-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine or
4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine;

10

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claims 1-
11 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and at least one
15 pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

13. The use of a compound according to claims 1 to 11 or a pharmaceutically
acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the
treatment of affective disorders, such as depression, anxiety disorders including
20 general anxiety disorder and panic disorder and obsessive compulsive disorder.

14. A method for the treatment of an affective disorder, including depression,
anxiety disorders including general anxiety disorder and panic disorder and obsessive
compulsive disorder in a living animal body, including a human, comprising
25 administering a therapeutically effective amount of a compound according to claims
1- 11 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

15. A compound according to claims 1-11 for use as a medicament.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DK 02/00659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 295/096, C07D 241/04, C07D 243/08, C07D 211/20, C07D 211/70,
A61K 31/44, A61K 31/4965, A61P 25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CHEM. ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1489711 A (SCIENCE UNION ET CIE, SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE MEDICALE), 26 October 1977 (26.10.77) --	1,4,6-7,12, 15
P,X	WO 02059108 A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 1 August 2002 (01.08.02), pages 107-109, compounds 32A-36A --	1
X	EP 0755923 A1 (SUNTORY LIMITED), 29 January 1997 (29.01.97), examples 35 and 36 --	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "B" earlier application or patent not published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 January 2003

Date of mailing of the international search report

22-01-2003

Name and mailing address of the ISA/
 Swedish Patent Office
 Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
 Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/ED
 Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

2
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 02/00659

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0149678 A1 (H. LUNDBECK A/S), 12 July 2001 (12.07.01), the examples, claims 1 and 13-14, page 1, lines 5-8 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK02/00659

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK02/00659

Claim 14 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/DK 02/00659

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
GB	1489711	A	26/10/77	AR	211273 A	15/11/77
				AT	350576 B	15/06/78
				AT	534376 A	15/11/78
				AU	498329 B	01/03/79
				AU	1603976 A	26/01/78
				BE	844343 A	20/01/77
				CA	1085400 A	09/09/80
				CH	595368 A	15/02/78
				DE	2631885 A,C	10/02/77
				ES	450012 A	16/07/77
				FR	2318634 A,B	18/02/77
				GR	61593 A	02/12/78
				IE	43258 B,L	14/01/81
				JP	1034010 C	20/02/81
				JP	52025783 A	25/02/77
				JP	55008504 B	04/03/80
				MX	3413 E	07/11/80
				NL	162075 B,C	15/11/79
				NL	7608007 A	25/01/77
				OA	5385 A	28/02/81
				PH	12743 A	09/08/79
				PT	65380 A,B	01/08/76
				US	4064245 A	20/12/77
				YU	163075 A	31/05/82
				ZA	7604305 A	27/07/77
WO	02059108	A1	01/08/02	WO	02059117 A	01/08/02
EP	0755923	A1	29/01/97	AU	704757 B	06/05/99
				AU	4459596 A	14/08/96
				CA	2185984 A	01/08/96
				HU	9602601 A	28/01/98
				US	6048876 A	11/04/00
				US	6469010 B	22/10/02
WO	0149678	A1	12/07/01	WO	9622977 A	01/08/96
				AU	2152101 A	16/07/01
				AU	2351701 A	16/07/01
				BR	0016952 A	08/10/02
				CZ	20022319 A	16/10/02
				EP	1246816 A	09/10/02
				EP	1246819 A	09/10/02
				NO	20023146 A	28/06/02
				WO	0149681 A	12/07/01

DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA

La presente invención se refiere a novedosos compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina y que como tales son efectivos en el tratamiento de por ejemplo la depresión y la ansiedad.

Antecedentes de la invención.

Los inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (que en la presente reciben la denominación de SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors), se han transformado en materiales terapéuticos de primera elección en el tratamiento de la depresión, determinadas formas de ansiedad y fobias sociales, por el hecho de ser efectivos, bien tolerados y por presentar un perfil de seguridad favorable en comparación con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

Sin embargo, los estudios clínicos efectuados sobre la depresión indican que la falta de respuesta a los SSRIs es significativa, de hasta el 30 por ciento. Otro factor, frecuentemente no tenido en cuenta en el tratamiento antidepresivo, es el grado de cumplimiento por los pacientes (compliance), que tiene un efecto más bien profundo sobre las motivaciones del paciente para continuar con la farmacoterapia.

Para empezar, existe una demora en el efecto terapéutico de los SSRIs. A veces los síntomas aun empeoran durante las primeras semanas de tratamiento. Segundo, la disfunción sexual es un efecto lateral común a todos los SSRIs. Si no se tienen en cuenta estos problemas, no es probable que tenga lugar un avance real en la farmacoterapia de los trastornos relacionados con la depresión y la ansiedad.

A efectos de hacer frente a la falta de respuesta, los psiquiatras recurren a veces a estrategias de aumento. El aumento de la terapia anti-depresiva puede ser llevada a cabo mediante la administración conjunta de agentes estabilizadores

208854
AC/JCC

del estado de ánimo (mood stabilizers) tales como el carbonato de litio o la triiodotironina o mediante la utilización de electro-choques.

El efecto de la administración combinada de un compuesto que inhibe la reabsorción de la serotonina y de un antagonista del receptor 5-HT_{1A} ha sido evaluado en diversos estudios (Innis et al., Eur. J. Pharmacol. 1987, 143, 1095-204 y Gartside Br. J. Pharmacol. 1995, 115, 1964-1070, Blier et al., Trends in Pharmacol. Science 1994, 15, 220). En dichos estudios, se ha descubierto que los antagonistas del receptor 5HT_{1A} abolirían el freno inicial sobre la neurotransmisión del 5-HT inducida por los inhibidores de la reabsorción de la serotonina y por lo tanto producen un refuerzo inmediato (immediate boost) de la transmisión del 5-HT y una presentación rápida de la acción terapéutica.

Se han presentado diversas solicitudes de patente, que abarcan la utilización de una combinación de un antagonista del 5-HT_{1A} y un inhibidor de la reabsorción de la serotonina, para el tratamiento de la depresión (ver por ejemplo los documentos EP-A2-687472 y EP-A2-714663).

Otra solución para incrementar el 5-HT terminal sería a través del bloqueo del auto-receptor 5-HT_{1B}. Los experimentos de micro-díalisis efectuados en ratas han demostrado en efecto que el incremento del 5-HT del hipocampo mediante el citalopram es potenciado por el GMC 2 -29, que es un antagonista experimental del receptor 5-HT_{1B}.

También se han presentado diversas solicitudes de patente que abarcan la combinación de un SSRI con un antagonista o agonista parcial del 5-HT_{1B}; ver los documentos WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 y WO 99/13877).

Se había descubierto con anterioridad que la combinación de un inhibidor de la reabsorción de la serotonina con un compuesto que tiene un efecto antagonista o agonista inverso sobre el 5-HT_{2C} (compuestos que tienen una eficacia negativa sobre el receptor 5-HT_{2C}) provee un considerable incremento

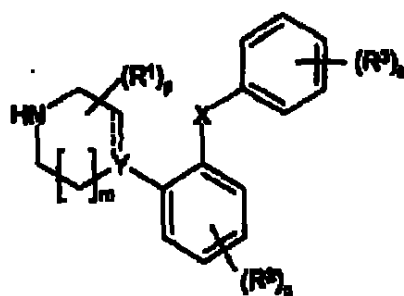
en el nivel del 5-HT en las áreas terminales, tal como se midió en los experimentos de micro-diálisis (WO 97/41701). Esto implicaría una presentación más rápida del efecto anti depresivo en la práctica clínica y un aumento o potenciación del efecto terapéutico sobre el inhibidor de la reabsorción de la serotonina (SRI, serotonin reuptake inhibitor).

La presente invención provee compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina, para el tratamiento de los trastornos afectivos tales como la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen el trastorno de la ansiedad general y los trastornos del pánico y el trastorno obsesivo compulsivo. Algunos de los compuestos tienen también un efecto combinado de una inhibición de la reabsorción de la serotonina y una modulación del receptor HT2c, lo cual de acuerdo con el documento WO 01/41701 implicaría una presentación más rápida de la actividad anti depresiva.

Algunos de los compuestos abarcados por la presente invención habían sido descritos en los documentos WO 01/49681 y WO 02/59108. Sin embargo, acerca de los compuestos del documento WO 01/49681 no se había revelado que tuvieran alguna actividad terapéutica o biológica. Los compuestos del documento WO 02/59108 han sido revelados como compuestos intermedios en la síntesis de compuestos diferentes de los compuestos de la presente invención, con una actividad terapéutica como agonista de receptor de la melanocortina. Uno de los compuestos, la 1-(2-fenoxifenil)-piperazina, abarcada por la presente invención, ha sido revelado en el documento US 4,064,245 como útil en el tratamiento de los trastornos metabólicos.

Resumen de la Invención

La presente invención provee compuestos de la siguiente Fórmula General I:



I

en la cual:

Y es N, C ó CH;

X representa O ó S;

m vale 1 ó 2;

p vale 0, 1, 2,3, 4, 5,6, 7 u 8;

q vale 0, 1, 2, 3 ó 4;

s vale 0, 1, 2,3,4 ó 5;

la línea de trazos representa un enlace opcional;

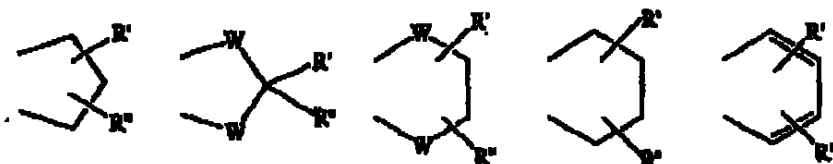
cada uno de los R^1 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o, dos R^1 fijados al mismo átomo de carbono pueden formar un cicloalquilo espiro-fijado de 3 a 6 miembros;

cada uno de los R^2 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_1-C_6 alquil/alquenil/alquinil oxi, C_1-C_6 alquil/alquenil/alquinil sulfanilo, hidroxi, hidroxi- C_1-C_6 -alquilo /alquenilo/ alquinilo, halo- C_1-C_6 -alquilo /alquenilo/ alquinilo, halo- C_1-C_6 -alquil /alquenil/alquinil oxi, C_3-C_6 -ciclo alquilo/alquenilo/alquinilo, C_3-C_6 -ciclo alquil/alquenil/alquinil- C_1-C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_1-C_6 -alquil/ alquenil/alquinil oxicarbonilo, C_1-C_6 -alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, ó -NRxRy;

cada uno de los R^3 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 -alquilo/alquenilo/

alquinilo, C₁-C₆ alquil/alquenil/alquinil oxi, C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil sulfanilo, hidroxil, hidroxil-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, halo-C₁-C₆-alquilo/ alquenilo/alquinilo, halo-C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil oxi, C₃-C₈-ciclo alquenilo/alquilo, C₃-C₈-cicloalquenil /alquil-C₁-C₆-alquilo/ alquenilo/ alquinilo, C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, arilo, C₁-C₆-alquil/ alquenil/alquinil oxicarbonilo, acilo, -NR^xCO-C₁-C₆ -alquilo/alquenilo/ alquinilo, CONR^xR^y ó NR^xR^y;

o, dos sustituyentes R³ juntos forman un heterociclo fusionado al anillo fenilo seleccionado de entre el grupo consistente en:



en los cuales W es O ó S; y R' y R'' son hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o, dos sustituyentes R³ adyacentes juntos forman un sistema heteroaromático fusionado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos,

siendo cada uno de los R^x y R^y, seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por hidrógeno, C₁-C₆-alquilo/ alquenilo/ alquinilo, C₃-C₈-ciclo alquil/alquenilo, C₃-C₈-ciclo alquil/ alquenil-C₁-C₆-alquilo/ alquenilo/alquinilo, o arilo; o, R^x y R^y forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados, un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo mas;

o una sal de los mismos obtenida mediante la adición de un ácido.

La invención también provee compuestos como anteriormente mencionados, con la condición de que el compuesto no sea la 1-(2-fenoxifenil)-piperazina.

La invención también provee compuestos con la condición que el compuesto no sea la 1-[2-(2-metoxifenoxi)fenil] piperazina, 1-[2-(2,6-dimetoxi fenoxi) fenil]-[1,4]-diazepan, 1-[2-[3-(dimetilamino)fenoxi] fenil] piperazina, 1-[2-(4-metilfenoxi)fenil] piperazina, 1-[2-(3-metilfenoxi) fenil] piperazina, 1-[2-(3-cloro

fenoxi) fenil] piperazina, 1-[2-(3-metoxifenoxi) fenil] piperazina y 1-(2-fenoxifenil) piperazina.

La presente invención provee un compuesto de acuerdo con lo anterior para ser utilizado como medicamento.

La invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo obtenida mediante la adición de un ácido, y por lo menos un vehículo o diluyente, farmacéuticamente aceptables.

La invención provee la utilización de un compuesto de acuerdo con lo anteriormente mencionado, o de una sal, farmacéuticamente aceptable, del mismo, obtenida mediante la adición de un ácido; para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos tales como la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen el trastorno general de la ansiedad, el trastorno del pánico, y el trastorno obsesivo compulsivo.

La invención provee un método para el tratamiento de un trastorno afectivo, que incluye la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen el trastorno general de la ansiedad, el trastorno del pánico y el trastorno obsesivo compulsivo, en el cuerpo de un animal vivo, ser humano inclusive, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con lo que precede o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo obtenida mediante la adición de un ácido.

Descripción Detallada de la Invención

Las formas de realización preferidas de la invención son aquellas en las cuales $p = 0$;

Las formas de realización preferidas de la invención son aquellas en las cuales $p = 0$;

Las formas de realización preferidas de la invención son aquellas en las cuales m vale 1 ó 2;

Las formas de realización preferidas de la invención son aquellas en las cuales R^2 es trifluormetilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Las formas de realización preferidas de la invención son aquellas en las cuales R^3 es seleccionado de entre el grupo consistente en halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 sulfanilo, C_1-C_6 alquilo, hidroxí ó trifluormetilo;

Las formas de realización particularmente preferidas de la invención son aquellas en las cuales el compuesto de la invención es uno cualquiera de los siguientes:

1-[2-(2-trifluormetilfenilsulfanil)fenil]piperazina,

1-[2-(4-bromofenilsulfanil)fenil]piperazina,

1-[2-[4-(metilsulfanil)fenilsulfanil]fenil]piperazina,

1-[2-(4-hidroxifenilsulfanil)fenil]piperazina,

1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina,

1-[2-(3,5-dimetilfenilsulfanil)fenil] piperazina,

1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperazina,

1-[2-(2,5-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina,

1-[2-(2-trifluormetilfenilsulfanil)fenil] [1,4]diazepan,

1-2-(3-metilfenilsulfanil)fenil-[1,4]-diazepan,

1-[2-(4-butilfenoxi)fenil] piperazina,

1-[2-(4-metoxifenoxi)fenil]piperazina

2-(4-metilfenilsulfanil)fenil-1-piperazina,

1-(2-(4-clorofenilsulfanil)fenil)-piperazina,

1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-clorofenil]piperazina,

1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-metilfenil]piperazina,

1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-metilfenil]piperazina,

1-[2-(4-fluorfenilsulfanil)-5-metilfenil]piperazina,
 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-trifluometilfenil] piperazina,
 1-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]-3-metilpiperazina,
 1-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]-3,5-dimetilpiperazina,
 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina,
 4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina, ó
 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil] piperidina

o una sal por adición de un ácido al mismo, farmacéuticamente aceptable.

Definición de Sustituyentes

Halógeno representa fluor, cloro, bromo o yodo.

La expresión C_1-C_6 alquilo/alquenilo/alquinilo representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión C_3-C_8 ciclo alquilo/alquenilo se refiere a un grupo C_3-C_8 cicloalquilo o cicloalquenilo.

La expresión C_1-C_6 -alquilo se refiere a un grupo alquilo, ramificado o no, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, lo cual incluye a título no limitativo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

Similarmemente, C_2-C_6 alquenilo y C_2-C_6 alquinilo, respectivamente, designan grupos tales como los que tienen de dos a seis átomos de carbono, que incluyen un enlace doble y un enlace triple, respectivamente, lo cual incluye a título no limitativo: etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión C_3-C_8 cicloalquilo designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, e incluye a título no limitativo: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

La expresión C_3-C_8 cicloalquenilo designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, e incluye un enlace doble.

En la expresión C₃-C₈ ciclo alquil/alquenil-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, C₃-C₈-ciclo alquilo/alquenilo y C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, son como anteriormente definidos.

Las expresiones C₁-C₆-alquiloxi/alqueniloxi/alquiniloxi, C₁-C₆-alquenil/alquinenil/alquinil sulfanilo, hidrox-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, halo-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, etc., designan grupos en los cuales el C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo son como anteriormente definidos.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión C₁-C₆-alquil/alquenilo/alquinilo carbonilo se refiere al grp de la Fórmula C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil -O-CO-, siendo C₁-C₆-alquenil/alquenil/alquinilo, como anteriormente definido.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión acilo se refiere a un grupo formilo, C₁-C₆.alquil/alquenil/alquinil carbonilo, arilcarbonilo, aril C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil carbonilo, C₃-C₈-ciclo alquil/alquenil/alquinil carbonilo o C₃-C₈-ciclo alquil/alquenil/alquinil-C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil carbonilo.

La expresión "anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo", tal como utilizado en la presente, se refiere a sistemas anillo tales como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homo piperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirolilo ó pirazolilo, todos los cuales pueden ser objeto de una mayor sustitución con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Los heterociclos formados por dos sustituyentes R³ adyacentes y fusionados al anillo progenitor pueden juntamente formar anillos tales como anillos monocíclicos de 5 miembros tales como 3H-1,2,3- oxatiazol, 1,3,2-oxa tiazol, 1,3,2-dioxazol, 3H-1,2,3-ditiazol, 1,3,2-ditiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-tia diazol, 1H-1,2,3-triazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, tiazol, 1H-imidazol, 1H-pirazol, 1H-pirrol, furano o tiofeno y anillos monocíclicos de 6 miembros tales como 1,2,3-

oxatiazina, 1,2,4-oxatiazina, 1,2,5-oxatiazina, 1,4,2-oxatiazina, 1,4,3-oxatiazina, 1,2,3-dioxazina, 1,2,4-dioxazina, 4H-1,3,2- dioxazina, 1,4,2-dioxazina, 2H-1,5,2-dioxazina, 1,2,3-ditiazina, 1,2,4-ditiazina, 4H-1,3,2-ditiazina, 1,4,2-ditiazina, 2H-1,5,2-ditiazina, 2H-1,2,3-oxadiazina, 2H-1,2,4 oxadiazina, 2H-1,2,5-oxadiazina, 2H-1,2,6-oxadiazina, 2H-1,3,4-oxadiazina, 2H-1,2,3-tiadiazina, 2H-1,2,4-tiadiazina, 2H-1,2,5-tiadiazina, 2H-1,2,6-tiadiazina, 2H-1,3,4-tiadiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 2H-1,2-oxazina, 2H-1,3-oxazina, 2H-1,4-oxazina, 2H-1,2-oxazina, 2H-1,3-tiazina, 2H-1,4-oxazina, 2H-1,2-tiazina, 2H-1,4-tiazina, pirazina, piridazina, pirimidina, 4H-1,3-oxatiina, 1,4-oxatiina, 4H-1,3-dioxina, 1,4-dioxina, 4H-1,3-ditiina, 1,4-ditiina, piridina, 2H-pirano ó 2H-ktiina.

La expresión "arilo" se refiere a sistemas carbocíclicos aromáticos tales como fenilo y naftilo.

Las sales por adición de ácidos, de la invención, son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, formadas con ácidos no tóxicos. Los ejemplos de ácidos orgánicos de este tipo abarcan los formados con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, estéarico, palmítico, itacónico, glicólico, p-amino benzoico, glutámico, bencensulfónico y teofilina acético, como también las 8-halo teofilinas, por ejemplo la 8-bromoteofilina. Los ejemplos de sales inorgánicas de este tipo abarcan las obtenidas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

Por otra parte, los compuestos de la presente invención pueden existir tanto en forma solvatada como no solvatada con solventes farmacéuticamente aceptables tales como el agua, el etanol y similares. En general, a los efectos de

la presente invención se considera que las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas.

Algunos de los compuestos de la presente invención contienen centros quirales, y dichos compuestos existen en la forma de isómeros (es decir, enantiómeros). La invención abarca la totalidad de dichos isómeros y cualesquiera mezclas de los mismos, inclusive las mezclas racémicas.

Las formas racémicas pueden ser resueltas en forma de sus antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante la separación de las sales diastereoméricas de las mismas con un ácido ópticamente activo, después de lo cuales se libera el compuesto amina ópticamente activo mediante un tratamiento con una base. Otro método para resolver los racematos en forma de sus antípodas ópticos se basa en la cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicas de la presente invención pueden ser resueltos en forma de sus antípodas ópticos, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de sales d- ó l- (tartratos, mandelatos o alcanforsulfonatos). Los compuestos de la presente invención también pueden ser resueltos mediante la formación de derivados diastereoméricos.

Pueden utilizarse métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por las personas con pericia en el arte. Dichos métodos incluyen los expuestos por J. Jaques, A. Collet y S. Willen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Nueva York (1981).

Los compuestos ópticamente activos también pueden ser preparados a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Composiciones farmacéuticas

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden ser preparadas mediante métodos que son convencionales en el arte. Por ejemplo, es posible preparar tabletas mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes

VJ

ordinarios y comprimiendo subsiguientemente la mezcla en una máquina tableteadora convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Pueden utilizarse cualesquiera otros adyuvantes de uso habitual para dichos fines, tales como colorantes, saborizantes, preservativos, etcétera, siempre y cuando sean compatibles con los ingredientes activos.

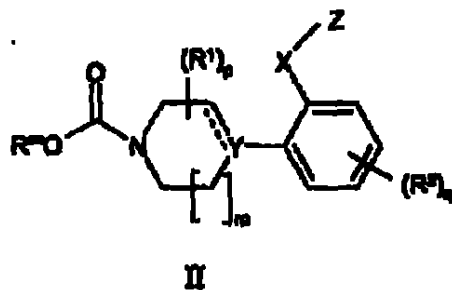
Las soluciones para inyecciones pueden ser preparadas disolviendo el ingrediente activo y los aditivos posibles, en una parte del solvente para inyección, preferentemente agua estéril, se ajusta la solución al volumen deseado, se esteriliza la solución y se la introduce en ampollas o frascos adecuados. Puede utilizarse cualquier aditivo que sea de uso convencional, tales como agentes de tonicidad, preservativos, antioxidantes, etc.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, o aquellas que son manufacturadas de acuerdo con la presente invención, pueden ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, oralmente en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes, etc., o por vía parenteral en forma de soluciones para inyección. Para preparar dichas composiciones, pueden utilizarse métodos bien conocidos en el arte, y pueden utilizarse cualesquiera vehículos, diluyentes, excipientes u otros aditivos normalmente utilizados en el arte.

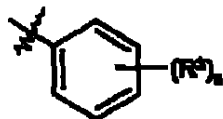
Es conveniente que los compuestos de la invención sean administrados en forma de dosis unitarias que contienen dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 100 mg. La dosis diaria total se halla usualmente en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 500 mg, y mas preferentemente en el intervalo 0,1 a 50 mg, del compuesto activo de la invención.

Los compuesto de la invención son preparados mediante los siguientes métodos generales:

a).- desprotección o desdoblamiento a partir de un soporte polimérico de un compuesto de la Fórmula II:

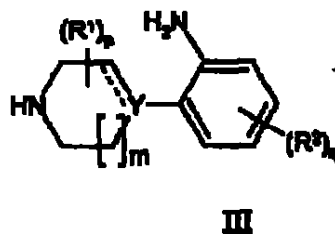


en la cual Z representa:



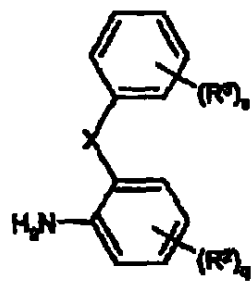
y R^1 , R^2 , R^3 , m, p, q, s, X, Y, y la línea de trazos son como anteriormente descritos, y R''' es un grupo ter-butilo, metilo, etilo, alilo o bencilo, o, $R'''OC^2$ es un grupo carbamato sólido soportado, tal como el ligante carbamato basado en resina, de Wang.

b).- transformación química de un compuesto de la Fórmula III:



en la cual R^1 , m, p, q, s, Y, y la línea de trazos son como anteriormente descritos, en el correspondiente compuesto diazonio, y subsiguientemente se hace reaccionar con un compuesto HXZ , siendo X y Z como anteriormente definidos;

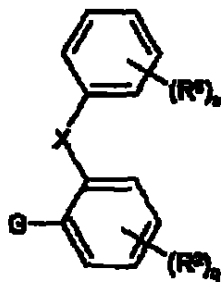
c).- hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV:



IV

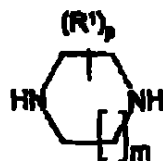
en la cual R^2 , R^3 , X, s y q, son como anteriormente descritos, con un agente alquilante de la Fórmula $(Cl-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Cl$ ó $(Br-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Br$, siendo m como anteriormente definido:

d).- se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula V:



V

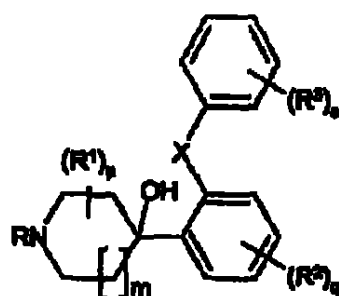
en la cual R^2 , R^3 , X, s y q son como anteriormente definidos y G es un átomo de bromo o de yodo, con un compuesto de la Fórmula VI:



VI

en cual R^1 , m y p, son como anteriormente definidos;

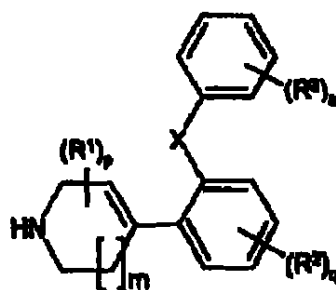
e)- deshidratación de, y dado el caso simultáneamente desprotegiéndolo, un compuesto de la Fórmula VII:



VII

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , X, m, p, q y s, son como anteriormente definidos y R es sea un átomo de hidrógeno sea un grupo BOC.

f) hidrogenar el doble enlace en un compuesto de la Fórmula VIII:



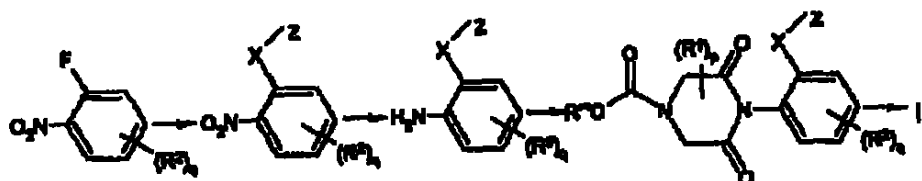
VIII

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , X, m, p, q y s, son como anteriormente definidos.

La desprotección de acuerdo con el método a) fue llevada a cabo mediante técnicas estándar conocidas por las personas con pericia en el arte, como y ha sido detallada en el manual *Protective Groups in Organic Synthesis* T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 047162016.

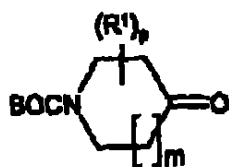
Los materiales de partida de la Fórmula II en la cual $R''' = \text{ter-Bu}$, fueron preparados mediante el siguiente procedimiento. Unos derivados fluorinitro benceno fueron hechos reaccionar con fenoles o tiofenoles de acuerdo con el procedimiento de Sawyer et al., *J. Org. Chem.* 1998, seguido por reducción mediante la utilización de procedimientos standard conocidos por las personas con pericia en el arte. Esto incluye la reducción obteniéndose la anilina correspondiente mediante una sal hidruro metálico tal como el boro hidruro de

sodio en conjunción con catalizador paladio sobre carbón en un solvente alcohólico o reducción mediante una sal cloruro metálico tal como el cloruro de zinc o el cloruro de estaño. La anilina resultante fue seguidamente convertida en una 3,5-dicetopiperazina, adecuadamente sustituida, en una modificación de procedimiento de Kruse et al., *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* 1998, 107, 303, para lo cual se utiliza ácido *N*-butiloxicarboniliminodiacético. El derivado 3,5-diceto piperazina fue seguidamente reducida con por ejemplo borano, con lo cual se obtuvo la correspondiente piperazina BOC-protégida, la cual fue seguidamente desprotegida, con lo cual se obtuvo la piperazina in situ.



Los compuestos mostrados en la Fórmula II, en la cual $Y = CH$ y el doble enlace opcional está reducido, fueron preparados a partir de sus precursores alcoholes terciarios VII en los cuales R es un grupo BOC, mediante una reducción de Barton modificada, de una manera similar a la descrita en Hansen et al., *Synthesis*, 1999, 1925 – 1930. Los compuestos intermedios alcoholes terciarios fueron preparados a partir de los 1-bromo-fenilsulfanilbencenos, adecuadamente sustituidos, o a partir de sus correspondientes éteres, mediante intercambio metal-halógeno, seguido por la adición de un electrófilo adecuado de la Fórmula IX de una manera similar a la descrita en Palmer et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982- 1989. los 1-bromo-fenilsulfanilbencenos, adecuadamente sustituidos, fueron preparados de una manera similar la descrita en la literatura técnica del caso, para se hicieron reaccionar tiofenoles adecuadamente sustituidos con arilioduros adecuadamente sustituidos de acuerdo con Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069 – 3073, Bates et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 2803- 2806 y Kwong et al. *Org. Lett.* 2002, 4, (en prensa). Los 1-bromo-fenoxibencenos

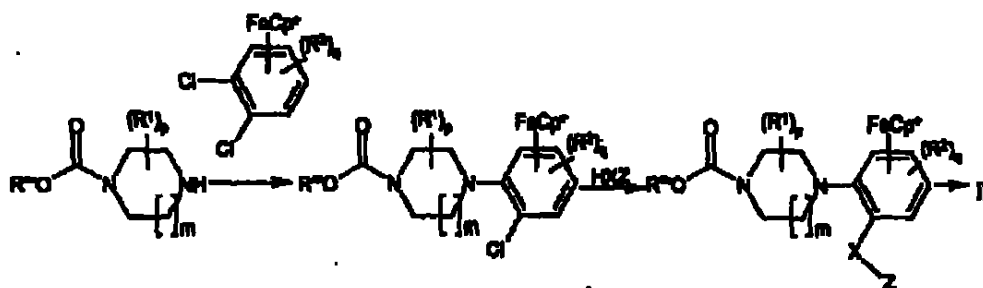
adecuadamente sustituidos pueden ser preparados de acuerdo con a Buck et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 1623 – 1626.



IX

El desdoblamiento de un soporte polimérico, tal como el ligante carbamato basado en la resina de Wang, de acuerdo con el método a), fue llevado a cabo de acuerdo con los métodos conocidos en la literatura técnica del caso (Zaragoza *Tetrahedron Lett.*, 1995, 8677 – 8678 y Conti et al., *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 2915- 2918.

El material de partida de la Fórmula II también puede ser preparado de acuerdo con los métodos descritos en la Solicitud de Patente WO 01/49681. Las diaminas o bien podían obtenerse en el comercio o eran sintetizadas mediante métodos conocidos por los químicos con pericia en el arte. Los complejos de hierro, tal como el hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobencen- η^5 -ciclopentadienil hierro (II) y sus análogos sustituidos fueron sintetizados de acuerdo con los procedimientos conocidos en la literatura técnica del caso (Pearson et al., *J. Org. Chem.*, 1996, 61. 1297- 1305) o sintetizados mediante métodos conocidos por los químicos con pericia en el arte.



La diazotización, seguida por reacción con un compuesto HXZ de acuerdo con el método b), fue llevada a cabo mediante la adición de la sal de diazonio de

la correspondiente anilina en una solución de sal sódica de un tiofenol o de un fenol en una suspensión acuosa de cobre. El material de partida de la Fórmula III fue preparada tal como se señala en lo que sigue. Un derivado fluornitrobenceno fue hecho reaccionar con un derivado piperazina en un solvente tal como el DMF, NMOP u otro solvente dipolar aprótico que contiene una base orgánica tal como trietilamina, de manera de obtener el derivado ortonitrofenilpiperazina. El compuesto intermediario ortonitrofenilpiperazina fue subsiguientemente reducido mediante procedimientos standard anteriormente, con lo cual se obtuvo el material de partida de la Fórmula III.

La reacción de un compuesto de la Fórmula IV con un agente alquilante de la Fórmula $(\text{Cl}-(\text{CH}_2)_{m+1})\text{NH}(\text{CH}_2)\text{Cl}$ ó $(\text{Br}-(\text{CH}_2)_{m+1})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ en forma de su sal bromhidrato o clorhidrato, siendo m como anteriormente definido, fue llevada a cabo de una manera similar a la descrita en Sircar et al *J. Med. Chem.* 1992, 35, 4442-4449. Los materiales de partida de la Fórmula IV fueron preparados como anteriormente descrito para los materiales de partida de la Fórmula II.

La reacción de un compuesto de la Fórmula V con una diamina de la Fórmula VI en el método d), fue llevada a cabo de una manera similar a la descrita en Nishiyama et al., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 617 – 620. El material de partida de la Fórmula V fue preparado de una manera similar a la descrita en Schopfer et al. *Tetrahedron* 2001, 57, 3069 – 3073

La reacción de deshidratación y opcional desprotección simultánea de un compuesto de la Fórmula VII en el método e) fue llevada a cabo de una manera similar a la descrita en Palmer et al. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989. El material de partida de la Fórmula VII en la cual R = H, fue preparado a partir de un compuesto de la Fórmula VII en la cual R es un grupo BOC (ver lo que precede) por desprotección con ácido clorhídrico en metanol. Los compuestos de la

Fórmula VII en la cual R = BOC, pueden ser preparados tal como se describe en Palmer et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982- 1989.

La reducción del enlace doble de acuerdo con el método f) fue llevada a cabo generalmente por medio de una hidrogenación catalítica a baja presión (< 3 atm) en un aparato de Parr, o utilizando agentes reductores tales como el diborano o derivados borhídricos producidos in situ a partir de NaBH₄ en ácido trifluoracético en solventes inertes tales como el tetrahidrofurano (THF), dioxano, o éter dietílico. El materia inicial de la Fórmula VIII fue preparado a partir del II de acuerdo a lo que se describe en el método a).

Ejemplos

Los datos analíticos LC-MS fueron obtenidos en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con una fuente IonSpray y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Columna: 30 X 4,6 mm Waters Symmetry C18 con partículas de 3,5 µm; sistema solvente: A = agua/ ácido trifluoracético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (5: 95: 0,03); Método: elución de gradiente lineal con 90% de A a 100% de B en 4 min y con un caudal de flujo de 2 mL/minuto. La pureza fue determinada por medio de la integración de los rastros UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención son expresados en minutos. La purificación por LC-MS preparativa fue llevada a cabo en el mismo instrumento. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con partículas de 5 µm; método: elución gradiente lineal con A 80% a 100% B en 7 min y con un caudal de flujo de 22,7 mL/minuto. La recolección de las fracciones fue llevada a cabo por medio de una dirección MS de flujo dividido.

Los espectros ¹H NMR fueron registrados a 500,13 MHz en un instrumento Brucker AC 250. Como solventes se utilizaron cloruro de metileno (99,8% D) deuterizado, cloroformo (99,8% D) o sulfóxido de dimetilo (99,8% D). El TMS fue utilizado como un estándar de referencia interna. Los valores de corrimiento

químicos son expresados en valores-ppm. Las siguientes abreviaturas son utilizadas para múltiples señales NMR: s = simplete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, qui = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuartete, tt= triplete de tripletes, m = multiplete, y b = simplete ancho.

Para una cromatografía de intercambio de iones, se utilizaron los siguientes materiales: columnas SCX (1 g) de Varian Mega Bon Elut (R), Chrompack cat. No 220776. Antes de ser utilizadas, las columnas SCX fueron pre acondicionadas con una solución al 10% de ácido acético en metanol (3 mL). Para la des-complejización por irradiación, se utilizó una fuente de luz ultravioleta (300 W) de Philipps. Como soportes de polímeros iniciales para la síntesis de fase sólida, se utilizó resina Wang (1,03 mmol/g, Rapp-Polymnere, Tuebingen, Alemania).

Preparación de los compuestos Intermedios

Hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobenceno- η^5 -ciclopentadienil hierro (II)

Unas cantidades de ferroceno (167 g), tricloruro de aluminio anhidro (238 g) y aluminio en polvo (24 g) fueron suspendidas en 1,2-diclorobenceno (500 mL) y fueron calentados a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas bajo una agitación intensa. La mezcla fue enfriada hasta alcanzar temperatura ambiente y se agregó agua (1000 mL) cuidadosamente en pequeñas porciones a medida que es enfriada en un baño de hielo. Se agregó heptano (500 mL) y éter dietílico (500 mL), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla fue extraída con dietiléter (3 x 100 mL). La fase acuosa fue filtrada, y se agregó hexafluorofosfato de amonio (60 g en 50 mL de agua) fue agregado en pequeñas porciones bajo agitación. Se permitió que el producto se precipite a temperatura ambiente. Después de tres horas de haberse filtrado el precipitado, haberse lavado intensivamente con agua y secado al vacío (50 °C) se obtuvieron 81 g (21%) del compuesto de título en forma de un polvo amarillo claro. ^1H NMR (D_6 -DMSO): 5,29 (s, 1H, 5H); 6,48 (m, 2H); 7,07 (m, 2H).

Preparación de aminas con enlaces de poliestireno

4-[(piperazin-1-il)carboniloximetil]fenoximetil poliestireno

Una cantidad de 4-[(4-nitrofenoxi)carboniloximetil]fenoximetil poliestireno (267 g, 235 mol) fue suspendida en N,N-dimetilformamida seca (2 L). Se agregó N-metilmorfolina (238,0 g, 2,85 mol) y piperazina (102,0 g, 1,17 mol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La resina fue retirada por filtración y lavada con N,N-dimetilformamida (2 x 1L), tetrahidrofurano (2 x 1 L), agua (1 x 500 mL), metanol (2 x 1 L), tetrahidrofurano (2x1 L) y metanol (1 x1 L). Finalmente, la resina fue lavada con diclorometano (3 x 500 mL) y secada al vacío (25 °C, 36 h), con lo cual se obtuvo una resina casi incolora (240,0 g).

Las siguientes diaminas con enlace de poliestireno fueron preparadas de manera análoga:

4-[(1,4-diazepan-1-il) carboniloximetil]fenoximetil poliestireno

Preparación de hexafluorofosfatos de η^6 -aril- η^5 -ciclopentadienil hierro (II) ligados con resina

Hexafluorofosfato de 4-[(4-[(η^6 -(2-clorofenil)- η^5 -ciclopentadienil hierro (II) piperazin-1-il]carboniloximetil)fenoximetil poliestireno (compuesto intermediario para 1a-1h y 1k, 11)

Una cantidad de 4-[(piperazin-1-il)carboniloximetil]fenoximetil poliestireno (115,1 g, 92 mol) fue suspendida en tetrahidrofurano seco (1,6 L), y se adicionó hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobenceno- η^5 -ciclopentadienil hierro (II) (76,0 g, 184 mol) seguidos por carbonato de potasio (50,9 g, 368 mol). La mezcla de reacción fue agitada a 60 °C durante 16 horas. Luego de enfriarse hasta alcanzar temperatura ambiente, la resina fue retirada por filtración y lavada con tetrahidrofurano (2 x 500 mL), agua (2 x250 mL) tetrahidrofurano (2 x 500 mL), agua (2 x250 mL) metanol (2x 250 mL), diclorometano (2 x 250 mL) y metanol

(2x250 mL). Finalmente, la resina fue lavada con diclorometano (3x 500 mL) y secada al vacío (25 °C, 36 horas) para dar una resina naranja oscura (142 g).

El siguiente complejo de hierro ligado con poliestireno fue preparado de manera análoga:

Hexafluorofosfato de 4-({4-[η6-(2-cloro-fenil)-η5-cloropentadienil hierro (II)-[1,4]-diazepan-1-il}carboniloximetil) fenoximetil poliestireno (compuesto intermediario para 1i y 1j)

Preparación de otros compuestos Intermedarios

1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(metilfenilsulfonil) fenil]piperidin-4-ol

Una solución de BuLi (2,5 M en hexano, 12,0 mL, 30 mol) fue agregada a una solución agitada de 1-bromo-2-(4-metilfenilsulfonil)benceno (30 mol) en THF seco (75 mL) bajo argón a -78 °C. La solución fue sometida a agitación durante diez minutos antes de agregar ter butil éster de ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (5,98 g, 30 mol) en una sola porción. Se permitió que la solución se caliente hasta alcanzar temperatura ambiente, y luego fue agitada durante tres horas. Se agregó NH₄Cl (150 mL) y la solución fue extraída con acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada (MgSO₄) y el solvente fue evaporado al vacío. El producto crudo 1 fue purificado por cromatografía de flash sobre silica gel (eluente: acetato de etilato/heptano 20:80) con lo cual se obtuvo el compuesto deseado en forma de un espuma blanca. LC/MS (m/z) 399.3 (MH⁺); RT = 3,82; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%, rendimiento: 5,02 g (42%).

1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(4-metilfenilsulfonil) fenil]-3,5-dioxopiperazina (compuesto Intermediario para 2a)

Una cantidad de 2-(4- metilfenilsulfonil)anilina (2,9 g, 13,5 mol) fue disuelto en THF seco (200 mL) y colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó ácido N-(ter-butiloxycarbonil) iminoacético (4,7 g, 20,2 mmol) e diimidazol carbonil (4,2 g, 40,4 mmol) a la solución y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo

durante 60 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta alcanzar temperatura ambiente y se agregó acetato de etilo (500 mL). La solución resultante fue seguidamente lavada con 2N NaHCO₃ (2 x 200 mL), 2 N HCl (200 x 200 mL) y una solución de cloruro de sodio saturada (se mL) y los solventes fueron evaporados al vacío. Rendimiento: 6,0 g, 107%, ¹H NMR (CDCl₃) 1,5 (s, 1H), 9H); 2,32 (s, 3H), 4,4-4,6 (m, 4H); 7,02-7,180 (m, 3H); 7,2-7,45 (m, 5H).

Los siguientes derivados de 3,5 dicetopiperazina fueron preparados de manera análoga:

1-ter-butiloxycarbonil-4-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]-3,5-dioxopiperazina
(compuesto intermediario para 2b)

1-ter-butiloxycarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-clorofenil]-3,5-dioxo
piperazina (compuesto intermediario para 2c)

1-ter-butiloxycarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-4-metilfenil]-3,5-dioxo
piperazina (compuesto intermediario para 2d)

1-ter-butiloxycarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-metilfenil]-3,5-dioxo
piperazina (compuesto intermediario para 2e)

1-ter-butiloxycarbonil-4-[2-(4-fluorfenilsulfanil)-5-metilfenil]-3,5-dioxo
piperazina (compuesto intermediario para 2f)

1-ter-butiloxycarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-5-trifluormetilfenil]-3,5-
dioxo piperazina (compuesto intermediario para 2g)

2-(3-metilpiperazin-1-il)fenil amina (compuesto intermediario para 3^a)

Una cantidad fluoronitrobenzono (7,1 g, 50 mmol) fue disuelta en DMF (100 mL) que contenía trietilamina (10 g, 100 mmol) y colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución fue adicionada una cantidad de 2-metil-piperazina (5,5 g, 5 mmol). La mezcla reactiva fue calentada a 80 °C durante 16 horas. La mezcla reactiva fue dejada enfriarse a temperatura ambiente antes de reducir el solvente

a medio volumen al vacío. Se agregaron acetato de etilo (200 mL) y agua helada (250 mL) a la solución, y el producto fue extraído con éter dietílico (2 x 200 mL). La fase acuosa fue saturada con cloruro de sodio y extraída con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera saturada, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y el material filtrado fue concentrado al vacío. El producto (10,5 g) fue disuelto en etanol (250 mL). Se agregó paladio sobre carbón (10 % peso/peso, 2,2 g) a la solución, y la solución fue hidrogenada en un aparato de Parr a 3 bar durante 3 horas. La solución fue filtrada y los solventes fueron evaporados al vacío, con lo cual se obtuvo el producto anilina. Rendimiento: 8,0 g, 83 %.

Los siguientes compuestos intermediarios fueron preparados de manera análoga:

2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il) fenilamina (compuesto intermediario para 3b).

Compuesto de la invención:

Ejemplo 1

1a, 1-[2-(2-trifluorometilfenilsulfonil)fenil]piperazina

A una solución de 2-trifluorometiltiofenol (1,75 g, 9,8 mmol) en una mezcla 1: 1 de tetrahidrofurano/dimetilformamida (30 mL), se agregó cuidadosamente hidruro de sodio (7,4 mmol, al 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente (precaución: generación de hidrógeno). La mezcla fue sometida a agitación durante 30 minutos adicionales después de haberse terminado la generación de hidrógeno. Subsecuentemente, se agregó hexafluorofosfato de 4-([4-[η6-(2-clorofenil)-η5-ciclopentadienil] hierro (II)]piperazin-1-il)carboniloxi metil) feniloxi metil poliestireno (3,5 g, 2,45 mol), y la mezcla reactiva fue sometida a agitación a 55 °C durante 12 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, la resina fue retirada por filtración y fue lavada con tetrahidrofurano (2 x 10 mL), tetrahidrofurano/agua (1: 1) (2 x 50 mL), N,N-dimetilformamida (2 x 50 mL), agua

(250 mL), metanol (3 x 50 mL), tetrahidrofurano (3 x 50 mL), y subsecuentemente con metanol y tetrahidrofurano (cada uno 50 mL, 5 ciclos). Finalmente, la resina fue lavada con diclorometano (3 x 50 mL) y secada al vacío (25 °C, 12 horas) para dar una resina de color naranja oscuro. La resina así obtenida y una solución de 0,5 M de 1,10-fenantrolina en una mezcla 3:1 de piridina/agua (20 mL) fue colocada en un tubo reactor transparente a la luz. La suspensión fue agitada por rotación bajo radiación con luz visible durante doce horas. La resina fue eliminada por filtración y lavada con metanol (2 x 25 mL), agua (2 x 25 L) y tetrahidrofurano (3 x 25 mL) hasta que las soluciones lavadas resultaron incoloras (aproximadamente cinco ciclos) y el procedimiento de irradiación fue repetido hasta que se completó la descomplejización (aproximadamente cinco ciclos). Habiéndose completado la descomplejización, la resina fue lavada con diclorometano (3 X 25 mL) y secada al vacío (25 °C, 12 horas) para obtener una resina marrón clara. 100 mg (77 µm) de la resina de esta manera fueron suspendidos en una mezcla 1:1 de ácido trifluoroacético y diclorometano (2 mL) y agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La resina fue eliminada por filtración y lavada con metanol (1 x 0,5 mL) y diclorometano (1x 0,5 mL). Los filtrados fueron recolectados y los solventes volátiles fueron evaporados al vacío. El producto crudo fue purificado mediante LC-MS preparativo y subsecuentemente por medio de una cromatografía de intercambio de iones. LC/MS (m/z) 339 (MH^+); RT = 2,39; pureza (UV, ELSD): 92%, 100% rendimiento general 1 mg (4%).

Los siguientes arilpiperazinas y aril [1,4] diazepanes fueron obtenidos de manera análoga:

1b, 1-[2-(4-bromofenilsulfanil) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 350 (MH^+); RT = 2,45; pureza (UV, ELSD): 75 %, 92 %; rendimiento 2 mg (7 %)

1c, 1-[2-[4-(metilsulfanil) fenil sulfanil] fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 317 (MH⁺); RT = 2,39; pureza (UV, ELSD): 91 %, 100 %; rendimiento 2 mg (8 %)

1d, 1-[2-(4-hidroxifenilsulfanil)fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 287 (MH⁺); RT = 1,83; pureza (UV, ELSD): 84 %, 100 %; rendimiento 3 mg (13 %)

1e, 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2,48; pureza (UV, ELSD): 95 %, 100 %; rendimiento 4 mg (17 %)

1f, 1-[2-(3,5-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 2990 (MH⁺); RT = 2,51; pureza (UV, ELSD): 96 %, 100 %; rendimiento 5 mg (21 %)

1g, 1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2,42; pureza (UV, ELSD): 97 %, 100 %; rendimiento 4 mg (17 %)

1h, 1-[2-(2,5-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2,46; pureza (UV, ELSD): 97 %, 100 %; rendimiento 1 mg (4 %)

1i, 1-[2-[2-trifluormetilfenilsulfanil) fenil sulfanil] fenil]-[1,4]-diazepan: LC/MS (m/z) 353 (MH⁺); RT = 2,46; pureza (UV, ELSD): 70 %, 96 %; rendimiento 1 mg (4 %)

1j, 1-[2-(3-metilfenilsulfanil) fenil sulfanil) fenil]-[1,4]-diazepan: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2,42; pureza (UV, ELSD): 76 %, 93 %; rendimiento 1 mg (4 %)

1k, 1-[2-(4-butilfenoxi)fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 311 (MH⁺); RT = 2,77; pureza (UV, ELSD): 91 %, 100 %; rendimiento 4 mg (17 %)

1l, 1-[2-(4-metoxifenoxi) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 285 (MH⁺); RT = 2,08; pureza (UV, ELSD): 93 %, 100 %; rendimiento 4 mg (18 %)

Ejemplo 2

2a, clorhidrato de 2-(4-metilfenilsulfonil)fenil-1-piperazina

Una cantidad de 1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(4-metilfenilsulfonil)fenil]-3,5-dioxo-piperazina (5,5 g, 13 mol) fue disuelta en THF seco (50 mL) y fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una cantidad de complejo borano tetrahidrofurano (50 mol, 1,0 M) en tetrahidrofurano, y la mezcla reactiva fue

sometida a reflujo durante diez minutos. El exceso de borano fue extinguido por medio de la adición de un exceso de acetato de etilo, y la reacción fue sometida a reflujo durante veinte minutos adicionales. Se permitió que la mezcla de reacción se enfríe hasta alcanzar la temperatura ambiente antes de adicionar cloruro de hidrógeno disuelto en metanol (50 mL, 4 M), y la mezcla de reacción fue agitada durante 4,5 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfríe hasta alcanzar temperatura ambiente, y la mezcla reactiva fue concentrada al vacío. El compuesto fue cristalizado a partir del residuo gomoso por medio de la adición de una solución de éter/metanol. El sólido cristalino fue filtrado y lavado con éter/metanol (1: 1), con lo cual se obtuvo un sólido cristalino blanco. Rendimiento: (2,0 g, 47 %) ^1H NMR (D_2O -DMSO) 2,85 (s, 3H); 3,18 (s ancho, 8H), 6,68 (d, 2H); 7,02 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,3- 7,5 (m, 4H); MS (MH^+) 285.

Los siguientes compuestos fueron preparados de manera análoga:

2b, 1-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil] piperazina LC-MS (m/z) 305,1 (MH^+) RT = 2,46 pureza (UV, ELSD) 71 %, 91 %, rendimiento 0,096 g, 100 %

2c, 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-clorofenil] piperazina LC-MS (m/z) (MH^+) = 335,2 RT = 2,38 pureza (UV, ELSD) 98 %, 100 %, rendimiento 0,22 g, 62 %

2d, 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-metilfenil] piperazina LC-MS (m/z) 315,1 (MH^+) RT = 2,33 pureza (UV, ELSD) 97 %, 100 %, rendimiento 0,21 g, 56 %

2e, 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-metilfenil] piperazina LC-MS (m/z) (MH^+) = 315,2 RT = 2,38 pureza (UV, ELSD) 98 %, 100 %, rendimiento 2,3 g, 58 %

2f, 1-[2-(4-fluorfenilsulfanil)-5-metilfenil] piperazina LC-MS (m/z) (MH^+) = 303,2 RT = 2,46 pureza (UV, ELSD) 98 %, rendimiento 2,1 g, 62 %

2g, 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-trifluorometilfenil] piperazina LC-MS (m/z) (MH^+) = 369 RT = 2,50 pureza (UV, ELSD) 96 %, 100 %, rendimiento 0,54 g, 31 %

Ejemplo 3

3 a, 1-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]-3-metilpiperazina

Una cantidad de 2-(3-metil piperazin-1-il)fenilamina (0,96 g, 5 mol) fue disuelta en 30 mL de agua con ácido sulfúrico (0,28 mL, 5,2 mol) y la solución fue enfriada hasta los 0 °C y se agregó nitrato de sodio (0,36 g, 5,2 mol). La mezcla de reacción fue sometida a agitación durante 30 minutos antes que el pH de la mezcla de reacción fuese ajustado a 7 con acetato de sodio. La solución de sal de diazonio fue seguidamente agregada en forma de gotas a una solución de 4-clorotiofenol en una solución de cobre (0,3 g, 5 mol) en NaOH 2 M (4 mL). Luego de la adición, la mezcla de reacción fue calentada hasta los 60 °C durante 30 minutos antes de permitirle enfriarse hasta temperatura ambiente, y se agregó acetato de etilo (10 mL). La mezcla de reacción fue filtrada y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, y los solventes volátiles fueron evaporados al vacío. El producto crudo fue purificado mediante una cromatografía de flash sobre gel de sílice, eluido con acetato de etilo/metanol/amoníaco 96: 3: 1. El producto puro fue aislado en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,18 g, 11%) ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), 1,12 (d, 3H); 2,6-2,72 (m ancho, 2H); 3,0-3,15 (m, 5H); 6,9 (m, 2H); 7,08 (d, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,25-7,35 (m, 4H); MS (MH⁺) 319,1

El siguiente compuesto fue preparado de forma análoga:

3b, 1-[2-(4-clorofenisulfanil)fenil]-3,5-dimetilpiperazina LC-MS (m/z) (MH)⁺ 333.1 RT = 2,29 (UV, ELSD) 83%, 100%, rendimiento 0,54 g, 31%.

Ejemplo 4

4a, 4-[2-(4-metilfenilsulfonil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina

Una cantidad de ácido clorhídrico acuoso concentrado (10 ml) fue agregada a una solución agitada de 1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidin-4-ol (0,84 g, 2,1 mmol) en ácido acético (30 ml). La solución fue hervida bajo reflujo durante la noche, enfriada a temperatura

ambiente y luego agitada en un baño de hielo. Una solución acuosa de NaOH (9,1 M, 40 mL) fue seguidamente agregada y la solución no clara fue extraída con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, y los solventes fueron evaporados al vacío. El material crudo (0,48 g) fue disuelto en acetato de etilo (3,2 mL) a 50 °C, y una solución de ácido oxálico (0,11 g) en EtOH (3,2 mL) fue agregada lentamente. El compuesto deseado fue recolectado en forma de una sal oxálica blanca. ¹H (DMSO d₆) δ 7,3-7,2 (m, 7H); 7,15 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 5,6 (d, 1H), 3,7 (d, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (s, 3H). LC/MS (m/z) 282.2 (MH⁺); RT = 2,24; pureza (UV ELSD): 99%, 100%; rendimiento: 0,31 g (40 %).

El siguiente derivado fue preparado de forma análoga:

4b, 4-[2-(4-metoxifenilsulfonil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina

LC/MS (m/z) 298 (MH⁺); RT = 2,00; pureza (UV, ELSD): 97%, 100%, rendimiento: 0,28 g (30%).

Ejemplo 5

5a, 4-[2-(4-metilfenilsulfonil)fenil]piperidina

Una cantidad de cloro-oxo-acetato de metilo (1,37 g, 11,25 mmol) fue agregada a una solución agitada de 1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(4-metilfenilsulfonil)fenil]piperidin-4-ol (3,00 g, 7,5 mmol), y 4-(dimetilamino)piridina (1,65 mmol) en una mezcla de CH₃CN (24 ml) seco y CHCl₂ (12 mL) a 0°C bajo argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y luego fue agitada durante 2 horas. Se agregó acetato de etilo (140mL) y algunas sales fueron removidas por filtración con celita. La fase orgánica fue lavada con NaHCO saturado (140 ml), salmuera (140 mL) y secada sobre sulfato de magnesio. Los solventes fueron evaporados al vacío, y el material crudo fue secado al vacío. Este material fue disuelto en tolueno seco (48 mL) bajo argón. Fueron adicionados Bu₃SnH (3,27 g, 11,25 mmol) y AIBN (0,31 g, 1,88 mmol). La solución

fue agitada bajo argón a 90°C durante 2,5 horas. El solvente fue evaporado al vacío, y el material crudo fue purificado por cromatografía de flash sobre gel de sílice (eluyente: un gradiente en pasos de acetato de etilo en heptano a partir de 10:90 a 20:80) con lo cual se obtuvo ter-butil éster de ácido 4-(2-(4-metilfenilsulfanil)fenil)piperidina-1-carboxílico en forma de un aceite claro (1.94 g, 67%). Este aceite fue disuelto en MeOH (9,2 ml), y se adicionó HCl en dietil éter (2,0 M) a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente y se la agitó durante la noche. El compuesto deseado fue recolectado en forma de su clorhidrato. P.F: 229-231 °C. Calculado para C₁₈H₂₁·HCl; C 67, 58; H 6,63; N 4,38. Encontrado: C 67,33 H 6,97; N 4,31. LC/MS (m/z) 284 (MH⁺); RT = 2.12; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%; rendimiento: 0,26 g (46%).

Inhibición de la absorción de la [³H] Serotonina en los sinapsomas enteros de cerebros de rata

Los compuestos fueron sometidos a ensayo a efectos de establecer su efecto inhibitor sobre la reabsorción del 5-HT, para lo cual se midió su capacidad para inhibir la reabsorción de la [³H]serotonina en los sinapsomas enteros de cerebros de rata, *in vitro*. El ensayo fue llevado a cabo de acuerdo a lo descrito en Hyttel *Psychopharmacology* 1978, 60, 13.

Eficacia del receptora 5-HT_{2C}, determinada mediante fluormetria

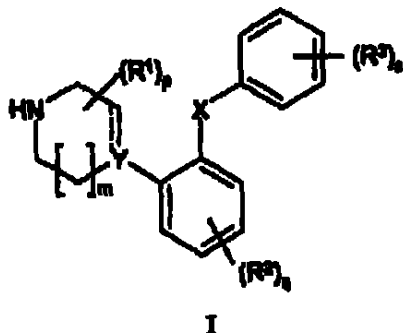
Los compuestos fueron sometidos a ensayo a efectos de establecer su eficacia sobre las células CHO que expresan el receptor 5-HT_{2C} (Euroscreen), medida mediante un análisis con un placas formador de imágenes de fluorometria (FLIPR, fluorometric imaging plate reader). Este ensayo fue llevado a cabo de acuerdo con las instrucciones de Molecular Devices Inc. para su Equipo Transportable para el Ensayo con Calcio (FLIPPR Calcium Assay Kit), modificadas por Porter et al., *British Journal of Pharmacology*, 1999, 128, 13.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran una inhibición de la reabsorción de la serotonina, inferior a los 200 nM (IC_{50}) en el ensayo recién mencionado. Los compuestos mas preferidos muestran una inhibición por debajo de los 100 nM, y mas preferiblemente por debajo de los 50 nM. Los compuestos de interés particular muestran una inhibición de la reabsorción de la serotonina, inferior a 10 nM.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la manera cómo la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1.- Un compuesto, representado por la Fórmula General I:



en la cual

Y es N, C ó CH;

X representa O ó S;

m vale 1 ó 2;

p vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

q vale 0, 1, 2, 3 ó 4;

s vale 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

la línea de trazos representa un enlace opcional;

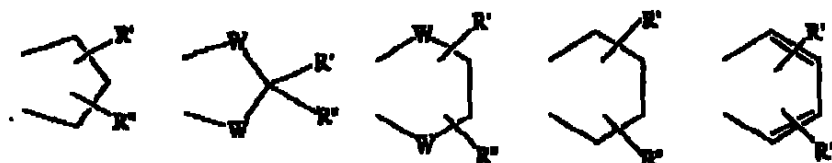
cada uno de los R¹, es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o, dos R¹ fijados al mismo átomo de carbono pueden formar un cicloalquilo espiro-fijado de 3 a 6 miembros;

cada uno de los R², es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, ciano, nitro, C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, C₁-C₆ alquil/alquenil/alquinil oxi, C₁-C₆ alquil/alquenil/alquinil sulfanilo, hidroxí, hidroxí-C₁-C₆-alquilo /alquenilo/ alquinilo, halo-C₁-C₆-alquilo /alquenilo/

alquinilo, halo-C₁-C₆-alquil /alquenil/alquinil oxi, C₃-C₈-ciclo alquilo/alquenilo/alquinilo, C₃-C₈-ciclo alquil/alquenil/alquinil-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, C₁-C₆-alquil/ alquenil/ alquinil oxicarbonilo, C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, ó -NR^xR^y; -NR^xCO-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquenilo;

cada uno de los R³, es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, ciano, nitro, C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, C₁-C₆ alquil/alquenil/alquinil oxi, C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil sulfanilo, hidroxil, hidroxil-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, halo-C₁-C₆-alquilo/ alquenilo/alquinilo, halo-C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil oxi, C₃-C₈-ciclo alquenilo/alquilo, C₃-C₈-ciclo alquenil/alquil-C₁-C₆-alquilo/ alquenilo/ alquinilo, C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, arilo, C₁-C₆-alquil/ alquenil/alquinil oxicarbonilo, acilo, -NR^xCO-C₁-C₆ -alquilo/alquenilo/ alquinilo, CONR^xR^y ó NR^xR^y;

o, dos sustituyentes R³ juntos forman un heterociclo fusionado al anillo fenilo seleccionado de entre el grupo consistente en:



en los cuales W es O ó S; y R' y R'' son hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o, dos sustituyentes R³ adyacentes juntos forman un sistema heteroaromático fusionado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos,

siendo cada uno de los R^x y R^y, seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por hidrógeno, C₁-C₆-alquilo/ alquenilo/alquinilo, C₃-C₈-ciclo alquil/alquenilo, C₃-C₈-ciclo alquil/ alquenil-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, o arilo; o, R^x y R^y forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados, un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo mas;

o una sal de los mismos, farmacéuticamente aceptable, obtenida mediante la adición de un ácido.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con la condición que el compuesto no sea la 1-(2-fenoxifenil)-piperazina.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con la condición que el compuesto no sea la 1-[2-(2-metoxifenoxi)fenil] piperazina, 1-[2-(2,6-dimetoxi fenoxi) fenil]-[1,4]-diazepan, 1-{2-[3-(dimetilamino)fenoxi] fenil} piperazina, 1-[2-(4-metilfenoxi)fenil] piperazina, 1-[2-(3-metilfenoxi) fenil] piperazina, 1-[2-(3-cloro fenoxi) fenil] piperazina, 1-[2-(3-metoxifenoxi) fenil] piperazina y 1-(2-fenoxifenil) piperazina.

4.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual p es 0, 1 ó 2.

5.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

6.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual m es 1 ó 2.

7.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual q es 0, 1 ó 2.

8.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual R² es trifluormetilo {o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

9.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el cual s es 1 ó 2.

10.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el R³ es seleccionado de entre el grupo consistente en halógeno, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ sulfanilo, C₁-C₆ alquilo, hidroxil ó trifluormetilo;

11.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, siendo el compuesto alguno de los siguientes:

1-[2-(2-trifluormetilfenilsulfanil)fenil]piperazina,

1-[2-(4-bromofenilsulfanil)fenil]piperazina,

aceptable, del mismo, y por lo menos un vehículo o diluyente, farmacéuticamente aceptable.

13.- La utilización de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 o una sal de adición, farmacéuticamente aceptable, del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos afectivos, tales como la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen los trastornos generales de la ansiedad y el trastorno del pánico y el trastorno obsesivo compulsivo.

14.- Un método para el tratamiento de un trastorno afectivo, que incluye la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen el trastorno general de la ansiedad y el trastorno del pánico y el trastorno obsesivo compulsivo en el cuerpo de un animal vivo, ser humano inclusive, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 o una sal de adición, farmacéuticamente aceptable, del mismo.

15. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 para usar como un medicamento.

P.P.: H. LUNDBECK A/S

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.08.2002 04:47:03 PM

388 WO

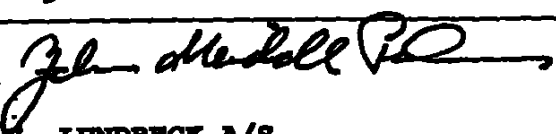
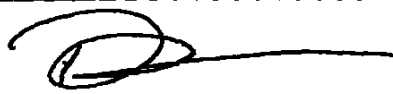
0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/ROH01 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Danish Patent and Trademark Office (RO/DK)
0-7	Applicant's or agent's file reference	388 WO
I	Title of invention	PHENYL-PIPERAZINE DERIVATIVES AS SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	H. LUNDBECK A/S
II-5	Address:	Ottiliavej 9 DK-2500 Valby-Copenhagen Denmark
II-6	State of nationality	DK
II-7	State of residence	DK
II-8	Telephone No.	+45 36 30 13 11
II-9	Facsimile No.	+45 36 44 45 32
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	RUHLAND, Thomas
III-1-5	Address:	Østergaards Allé 16 DK-2500 Valby Denmark
III-1-6	State of nationality	DE
III-1-7	State of residence	DK

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.09.2002 04:47:03 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	SMITH, Garrick, Paul
III-2-5	Address:	Eblehaven 10 DK-2500 Valby Denmark
III-2-6	State of nationality	GB
III-2-7	State of residence	DK
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	BANG-ANDERSEN, Benny
III-3-5	Address:	Egirsgade 50, 2 th DK-2200 Copenhagen N Denmark
III-3-6	State of nationality	DK
III-3-7	State of residence	DK
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	PÜSCHL, Ask
III-4-5	Address:	Holger Danskes Vej 20, 4. sal DK-2000 Frederiksberg Denmark
III-4-6	State of nationality	DK
III-4-7	State of residence	DK
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	MOLTZEN, Ejner, Knud
III-5-5	Address:	Toftemarksvej 29 DK-2820 Gentofte Denmark
III-5-6	State of nationality	DK
III-5-7	State of residence	DK
III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	ANDERSEN, Kim
III-6-5	Address:	Ringerbakken 22 DK-2830 Virum Denmark
III-6-6	State of nationality	DK
III-6-7	State of residence	DK

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH&LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DE EC EE (patent and utility model) ES FI (patent and utility model) GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK (patent and utility model) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE

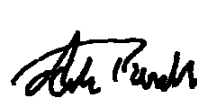
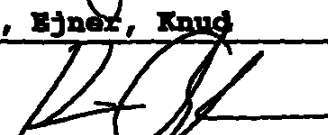
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	04 October 2001 (04.10.2001)	
VI-1-2	Number	PA 2001 01466	
VI-1-3	Country	DK	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	25	-
IX-3	Claims	4	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	35	-
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	H. LUNDBECK A/S	
X-1-2	Name of signatory	MEIDAHL PETERSEN, John	
X-1-3	Capacity	Director of Corporate Patents	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)	RUHLAND, Thomas	

PCT REQUEST

5/5

368 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 30.09.2002 04:47:03 PM

X-3	Signature of applicant, agent or common representative	
X-3-1	Name (LAST, First)	SMITH, Garrick, Paul
X-4	Signature of applicant, agent or common representative	
X-4-1	Name (LAST, First)	BANG-ANDERSEN, Benny
X-5	Signature of applicant, agent or common representative	
X-5-1	Name (LAST, First)	PUSCHL, Ask
X-6	Signature of applicant, agent or common representative	
X-6-1	Name (LAST, First)	MOLTZEN, Ejner, Knud
X-7	Signature of applicant, agent or common representative	
X-7-1	Name (LAST, First)	ANDERSEN, Kim

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

H. LUNDBECK A/S
Patent Department
9, Ottiliavej
2500 Copenhagen Valby
DANEMARK

PCT

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing (day/month/year)		05.06.2003
Applicant's or agent's file reference 388 WO		REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing
International application No. PCT/DK02/00659	International filing date (day/month/year) 02/10/2002	Priority date (day/month/year) 04/10/2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D285/098		
Applicant H. LUNDBECK A/S et al.		

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain document cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 04/02/2004.

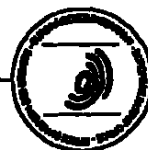
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized officer / Examiner

Kollmannsberger, M

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Ambros, J.F.
Telephone No. +49 89 2399 6012



I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"):

Description, pages:

1-25 as originally filed

Claims, No.:

1-15 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

26

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 14,

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
 see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement
- | | |
|-------------------------------|-----------------|
| Novelty (N) | Claims 1-12, 15 |
| Inventive step (IS) | Claims 1-12, 15 |
| Industrial applicability (IA) | Claims |

77

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/DK02/00659

2. Citations and explanations
see separate sheet

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

To:

H. LUNDBECK AB
Patent Department
8, Orløvsvej
2600 Copenhagen Valby
DANEMARK

Date of mailing
(day/month/year) 04.12.2003

Applicant's or agent's file reference
388 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/DK02/00859

International filing date (day/month/year)
02.10.2002

Priority date (day/month/year)
04.10.2001

Applicant
H. LUNDBECK AB et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 33(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/501).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-50539 Munich
Tel. +49 89 35930 - 0 Tx: 533606 apmjd
Fax: +49 89 35930 - 4465

Authorized Officer

Ambrose, J.R.

Tel. +49 89 2399-9012



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 388 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/116)	
International application No. PCT/DK02/00859	International filing date (day/month/year) 02.10.2002	Priority date (day/month/year) 04.10.2001	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D295.088, C07D295.098			
Applicant H. LUNDBECK AB et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 36.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 22.04.2003		Date of completion of this report 04.12.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-60596 Munich Tel: +49 89 23393 - 0 Fax: 089 23393 4999 d Fax: +49 89 23393 - 4485		Authorized Officer Kolmannstabinger, M Telephone No. +49 89 23393-7384 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/DK02/00859**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)):

Description, Pages

1-25 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 29.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 85.2 and/or 85.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(e)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No. **PCT/DK0200859****III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,☒ claims Nos. 14

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.**V. Reasoned statement under Article 35(3) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Yes: Claims	13, 14
	No: Claims	1-12, 15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	13, 14
	No: Claims	1-12, 15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13, 15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/DK02/00659

Re item III

Claim 14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re item V**V.1. Prior Art**

The following documents are taken into consideration:

D1: WO-A-01 49878
D2: WO-A-01 49881
D3: GB-A-1489711
D4: EP-A-755823

The P-document cited in the ISR is disregarded during the PCT procedure.
D2 has been cited by the applicant in the description (see page 2 last paragraph).

V-2. Novelty (Art. 33(2) PCT)

The claimed compounds have already been disclosed in D1 and D2 as synthesis intermediates (see D1 structure III on pages 11 and 13, synthesis intermediate on page 17 lines 21/22, on pages 22 second paragraph and respective intermediates used in the synthesis of compounds 3 on pages 22-23; see D2 compounds 4 on pages 22-28). Since the general formula III is identical to the formula in present claim 1 and compounds III have been exemplified by compounds included in the scope of claim 1 novelty cannot be established by simply excluding the exemplified compounds (cf. claims 2, 3). The IPEA is of the opinion that the disclosure of a document is not confined to the example compounds but includes any reproducible teaching derivable from the document. No structural element is apparent in the present claims that could confer novelty of a generic formula over the compounds of D1. Also claim 11 is not novel since e. g. the claimed 1-[2-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]piperazine has been used as synthesis intermediate in the synthesis of compound 6h in D2 (see page 28 and synthesis procedure, especially

6191**INTERNATIONAL PRELIMINARY**

International application No. PCT/DK02/00859

EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET

83

page 27 lines 16-20). It appears that at most novelty could be acknowledged for those example compounds of claim 11 that have not been explicitly (or implicitly as non-isolated synthesis intermediates) disclosed in D1 or D2.

Also D3 (see example 1) and D4 (see examples 35, 36) disclose compounds included in the scope of independent claim 1. The compound of D3 is used as medicine, so that also claims 12 and 15 are not novel.

Since D1-D4 do not disclose the claimed compounds as having an anti-depressive or related effect, claims 13 and 14 are novel.

Claims 1-12, 15 do not fulfil Art. 33(2) PCT.

Claims 13, 14 fulfil Art. 33(2) PCT.

V-9. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

Novel subject-matter (cf. V-2.) is considered to fulfil Art. 33(3) PCT with respect to the cited prior art. D1 forms the closest prior art since the final compounds disclosed in D1 are used for the same anxiolytic purpose. The compounds in D1 differ from the claimed ones in that they present an indolyl substituent at the piperazine nitrogen atom whereas the compounds of the present application are unsubstituted in this position. The problem to be solved in view of D1 is thus to find a pharmaceutical use for the known intermediates. Neither in D1/D2 nor in D3/D4 there exists a hint that the compounds used as intermediates in D1 would also be suitable for the claimed pharmaceutical purposes. The problem has thus been solved in a non-obvious way.

Claims 1-12 15 do not fulfil Art. 33(3) PCT.

Claims 13, 14 fulfil Art. 33(3) PCT.

In a following regional phase the applicant might be requested to substantiate the alleged pharmaceutical effects of the compounds since the application does not contain any test data.

8X

JA

TRATADO DE CO PERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del agente o solicitante 388 WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00859	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 02/10/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04/10/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 295/098, C07D 295/096		
Solicitante H. LUNDBECK A/S et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Administración encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante en concordancia con el artículo 36.

2. Este INFORME consta de una total de 5 hojas, incluyendo la portada

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

3. Este informe contiene indicaciones relativas a los siguientes aspectos:

- I ☒ Fundamentos del Informe
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No se establece concepto relativo a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
- IV ☐ Carencia de unidad de la invención
- V ☒ Declaración razonada según el artículo 35(2), en relación con la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos de la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones respecto a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 22/04/2003	Fecha de terminación de este reporte 04/12/2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel.: +49 89 2399 - 0 Tx.: 523856 epmu d Fax.: +49 89 2399 - 4485	Funcionario Autorizado Kollmannsberger, M. Teléfono No. +49 89 2399 7364

I. Base del Informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17)):
 - ☒ La descripción:
páginas 1-25, como se presentaron originalmente
 - ☒ Las reivindicaciones:
páginas 1-15, como se presentaron originalmente
2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron enviados a esta Administración en el siguiente lenguaje _____ el cual es:

 - ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
 - ☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
 - ☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).
3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:
 - ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
 - ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
 - ☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
 - ☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
 - ☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.
4. Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:
 - ☐ la descripción, páginas _____,
 - ☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
 - ☐ los dibujos, página _____.
5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

(Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe.)
6. Observaciones adicionales, si necesarias:

III. No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

1. La pregunta de si la invención reivindicada parece tener novedad, nivel inventivo (que no sea obvia), o que sea aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos. 14

Porque

- ☒ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. 14 se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):K

ver hoja aparte

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indique los elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nos. son demasiado confusas que no se puede formar ninguna opinión significativa (*especifique*):
- ☐ la descripción, o las mencionadas reivindicaciones Nos. no están adecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formar ninguna opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda para las mencionadas reivindicaciones Nos.

2. No se pudo realizar un examen preliminar internacional significativo debido a fallas en el listado de nucleótidos y/o aminoácidos para dar cumplimiento con los estándares del Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ El formato escrito no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.
- ☐ El formato de lectura por computador no ha sido suministrado o no cumple con los estándares.

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que apoyan esta declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	13, 14	SI
	Reivindicaciones	1-12, 15	NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	13, 14	SI
	Reivindicaciones	1-12, 15	NO
Aplicación industrial (AI)	Reivindicaciones	1-13, 15	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja aparte

Hoja aparte

Referente al punto III

La reivindicación 14 se relaciona con materia que se considera por esta autoridad por estar cubierta por las salvedades de la Regla 67.1 (iv) del PCT. En consecuencia, no se va a formular ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esta reivindicación (artículo 34(4) (a) (i) del PCT).

Referente al punto V

V.1. Arte previo

Los siguientes documentos se toman en consideración:

D1: WO-A-01 49678
D2: WO-A-01 49681
D3: GB-A-1489711
D4: EP-A-755923

El producto P citado en el ISR (Informe de Búsqueda Internacional) no es tomado en cuenta durante el procedimiento de PCT.

El documento D2 ha sido citado por el solicitante en la memoria descriptiva (ver página 2 último párrafo).

V.2. Novedad (art. 33(2) PCT)

Los productos reivindicados ya han sido revelados en los documentos D1 y D2 como intermediarios de síntesis (ver documento D1, estructura III en las páginas 11 y 13, intermediario de síntesis en la página 17 renglones 21/22, en la página 22, párrafo segundo y los respectivos intermediarios utilizados en la síntesis de los compuestos 3 en las páginas 22 – 23; ver el documento D2 compuestos 4 en las páginas 22 – 26). Dado que la fórmula general III es idéntica a la fórmula de la en la presente reivindicación 1 y los compuestos III han sido ejemplificados por compuestos incluidos en el alcance de la reivindicación 1 no se puede establecer la novedad por la simple exclusión de los compuestos ejemplificados (cf. Reivindicaciones 2, 3). El IPEA (International Preliminary Examination Agency) es de la opinión que la revelación de un documento no está restringido a los compuestos de los ejemplos sino que también incluye toda enseñanza reproducible y derivable del documento. No parece haber un elemento estructural en las presentes reivindicaciones que le pudiera conferir novedad de una fórmula genérica sobre los compuestos del documento D1. Así mismo la reivindicación 11 no es novedosa dado

que por ejemplo la 1-[2-(4-Metoxifenoxi)fenilo]piperazina que se reivindica ha sido utilizada como intermediario de síntesis e la síntesis del compuesto 5H en el documento D2 (ver pagina 28 y procedimiento de síntesis, especialmente paginas 27, renglones 16-20). Parece ser que máximo se le puede reconocer novedad para aquellos compuestos de ejemplos de la reivindicación 11 que no han sido explícitamente (o implícitamente como intermediadores de síntesis no aislados) revelados en los documentos D1 o D2.

Los documentos D3 (ver ejemplo 1) y D4 (ver ejemplos 35, 36 también revelan compuestos incluidos en el alcance de la reivindicación independiente no. 1. El compuesto del documento D3 es utilizado como medicina, de modo que las reivindicaciones 12 y 15 no son novedosas.

Dado que los documentos D1 – D4 no revelan que los compuestos reivindicados tengan actividad anti-depresiva o relacionadas, las reivindicaciones 13 y 14 son novedosas.

Las reivindicaciones 1 – 12, 15 no cumplen con el art. 33(2) del PCT.

Las reivindicaciones 13, 14 sí cumplen con el art. 33(2) del PCT.

V.3. Nivel Inventivo (art. 33(3) del PCT)

La materia objeto que es novedosa (ver V.2.) es considerada como que cumple con el art. 33(3) del PCT con respecto con el arte previo citado. El documento D1 constituye el arte previo más cercano dado que los compuestos finales revelados en el documento D1 son utilizados para el mismo propósito ansiolítico. Los compuestos en el documento D1 difieren de los que se reivindican en que éstos presentan un sustituyente de indolilo e el átomo de nitrógeno de piperazina mientras que los compuestos de la presente solicitud son insustituídos en esta posición. El problema a ser resuelto a la luz del documento D1 es por ende encontrar un uso farmacéutico para los intermediarios conocidos. Ni en los documentos D1/D2 ni en los documentos D3/D4 existe un indicio de que los compuestos utilizados como intermediarios en el documento D1 también podría ser apropiado para el propósito farmacéutico que se reivindica. Por lo tanto el problema ha sido solucionado de una manera no-obvia.

Las reivindicaciones 1 – 12, 15 no cumplen con el art. 33(3) del PCT.

Las reivindicaciones 13, 14 cumplen con el art. 33(3) del PCT.

En una fase regional siguiente el solicitante puede ser requerido para que sustente los efectos farmacéuticos de los compuestos que se pretenden ya que la solicitud no contiene ningún dato de ensayos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/DK02/00659

388 WO H
89

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottillavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Date of mailing (day/month/year)

27 May 2003 (27.05.03)

Applicant's or agent's file reference

388 WO

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/DK02/00659

International filing date (day/month/year)

02 October 2002 (02.10.02)

Priority date (day/month/year)

04 October 2001 (04.10.01)

Applicant

H. LUNDBECK A/S et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR

National : AU, BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PH, PT, SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 39(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740-1435

Authorized officer:

ALI SOLEIMAN

Telephone No. (41-22) 338 8554

Expediente No		04039958	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	1	
10	OTROS:		

Observaciones:

Arte final

[Handwritten signature]
91

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04639958 8423-323 Folios: 91
Fecha (REC): 2004-04-09 16:59:26
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 28,811
FECHA : ABRIL 12 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	22156877	12/04/2004	53,734,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : *[Handwritten signature]*

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0do 03003 841-014-5

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesión de una patente		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		()	()
Descripción de la invención		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()			
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()			
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado		()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud		()	()
Representación grafica del esquema de trazado		()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable

Claudia M Nueva

Fecha



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
EMILIO FERRERO.
Apoderado
H. LUNDBECK A/S.

Oficio N° 05549

ASUNTO:	Radicación N°	04-38958
	Solicitud Internacional	PCT/DK2002/00659
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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, 15 de Julio 2004.