



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-56829

21 EXPEDIENTE No

54 TITULO

FENILALQUINOS

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 295/02

71 SOLICITANTE

ORINO-MENTIL PHARMACEUTICAL, INC.

DOMICILIO

BARITAN, NEWJERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTA, D.C.,

JUNIO 17, 2004

CS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04056029 00000000 Folios: 170
Fecha (AMD): 2004-06-17 16:10:30
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**

Dirección: **U.S. Route 202, P.O.Box 300, Raritan, New Jersey 08869-0602,**

Nacionalidad o Domicilio: **Raritan, New Jersey, Estados Unidos de América.**

Lugar de Constitución : **Delaware, Estados Unidos de América**

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**

Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**

E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número **39.779.452 T.P.68.228**

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US02/38480** Fecha **Diciembre 2, 2002**

Publicación Internacional No. **WO 03/050099 A1** Fecha **Junio 19, 2003**

6 TITULO (54) **FENILALQUINOS.**

7 Clasificación Internacional (51) **C07D 295/02 A61K 31/44**

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

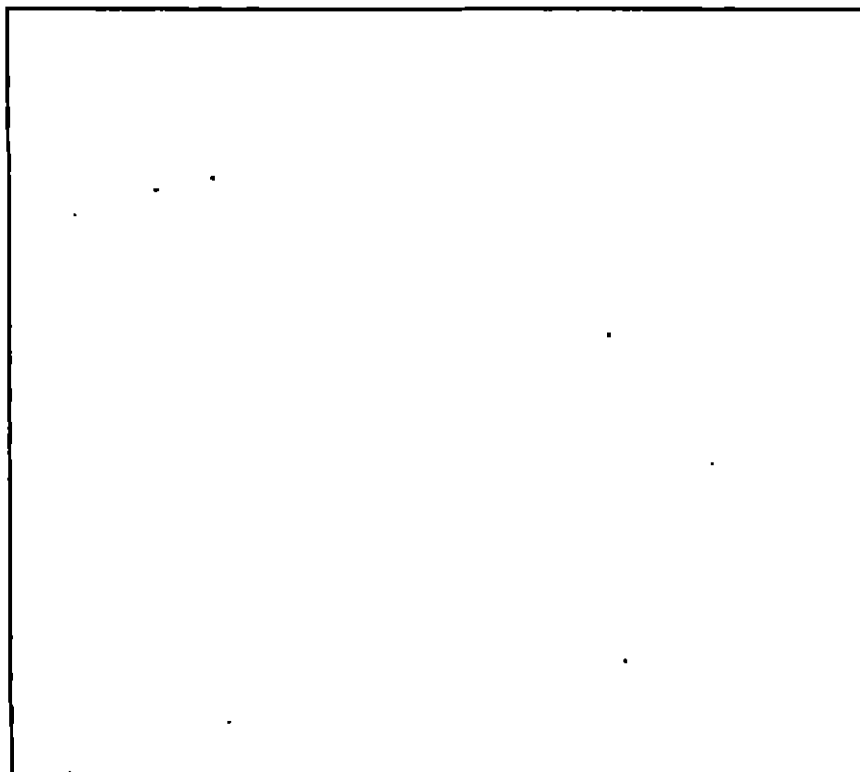
Diciembre 10, 2001

(31) Número de Solicitud

60/339,523

9 Comprobante de pago No. **04 - 43.824** **Fecha** **Junio 2, 2004**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2685/PCT

2685 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04056029 00000000 Folios: 170
Fecha (UMB): 2004-06-17 16:18:38
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 43,824
FECHA : JUNIO 2 DE 2004

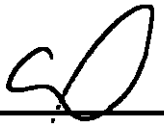
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21260998	02/06/2004	6,233,000.00

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

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

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **APODACA, Richard**
(8248 Station Village Lane, #2216, San Diego, California 92108, Estados Unidos de América);
2.) **XIAO, Wei**
(4043 Carmel Springs Way, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);
3.) **JABLONOSKI, Jill, A.**
(13651 Freeport Road, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC,
sociedad constituida de conformidad con las leyes del
estado de Delaware, Estados Unidos de América,
domiciliada en U.S. Route 202, P.O.Box 300, Raritan,
New Jersey 08869-0602, Estados Unidos de América,
el otorgamiento de Patente para la invención titulada
"FENILALQUINOS ".

Clase: C07D 295/02


JIMENA ESCOBAR-URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, N.Y. 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

215715

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

Que el Señor (a), ELAINE M. FLYNN, County Clerk del Condado de Middlesex, Estado de New Jersey, certificó que CHRISTINA A. CLICKREN, Notario(a) Público(a) del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América y que ejercía las funciones antes expresadas, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos, son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que la notario(a) antes citada notarizó la firma de RALPH R. PALO, quien actúa en calidad de Secretario asistente de ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC, otorgó poder especial, amplio y suficiente a JIMENA ESCOBER-URIBE y/o IGNACIO ESCOBER-URIBE, para que lo represente en todos los actos a que haya lugar;

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el Clerk del Estado de New Jersey, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide la presente certificación en cumplimiento de los artículos 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio y a solicitud del interesado a los 19 días de Febrero de 1999.

N SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO ADJUNTO.

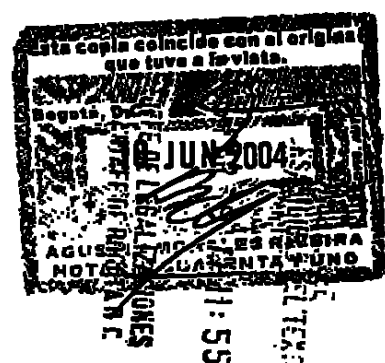
PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$57.00 RECIBO No. 194622

MARTHA LIZA CORDOBA R.
Consul

CUYA FIRMADO DE ELAINE M. FLYNN
DOCUMENTO DESPUES DE
LAS FIRMAS INDICADAS
FEB 19 1999

Notario de N.Y.
Christina A. Clickren
213016



POWER OF ATTORNEY

The undersigned

acting on behalf of and representing
**ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL,
INC.**

domiciled in
**Raritan, New Jersey, United States
of America**

hereby appoint
**JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO
ESCOBAR-URIBE and/or JULIANA ESCOBAR-
URIBE**

domiciled in Bogota, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial emblems and names, trademarks, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as actions dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant varieties rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted; to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

CHRISTINA A. CLICKNER
TARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MISSION EXPIRES MAR. 2, 2000

Signed at **NEW BRUNSWICK**
FEBRUARY 10, 1999

on **RALPH R. PALO, ASSISTANT SECRETARY**

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

obrando en nombre y representación de
**ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL,
INC.**

con domicilio en
**Raritan, Nueva Jersey, Estados
Unidos de América**

nombra a
**JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR-URIBE y/o JULIANA ESCOBAR-
URIBE**

domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y emblemas, registros sanitarios, así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o emblema comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtention de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para que en nombre y representación de la suscrita, formulen descripciones, emblemas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pague impuestos, cuotas y gravámenes preacritos por la ley; renuncie a derechos concedidos o en curso de concesión; reciba toda clase de documentos y valores dando el recibo respectivo y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en

el

.....

STATE OF NEW JERSEY } ss.
County of Middlesex



MCN 60 / COL



I, ELAINE M. FLYNN, Clerk of the County of Middlesex, do hereby certify that said Court is a Court of Record, having by law a seat; that

CHRISTINA A. CLICKLER

whose name is subscribed to the annexed certificate or proof of acknowledgment of the annexed instrument was at the time of taking the same.

NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

acting in and for said county, duly commissioned and sworn, and qualified to act as such; that as such

NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

he was duly authorized by the laws of the State of New Jersey to take and certify depositions; to administer oaths and affirmations; to take affidavits and certify the acknowledgment and proof of deeds and other written instruments for lands, tenements and hereditaments to be used in evidence or recorded in this state; and further, that I am well acquainted with the handwriting of such

NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

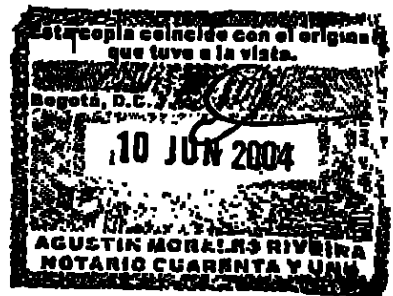
and verify that the signature to such proof or acknowledgment is genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of said Court at the City of New Brunswick, in the County of Middlesex, this

11th February 99

Elaine M. Flynn

CLERK



8

TRADUCCION OFICIAL DEL INGLES del sello y de la autentiación de la firma de la Notaria que aparecen al pie de página del poder que la compañía ORTHO-MACNEIL PHARMACEUTICAL, INC. domiciliada en Raritan, New Jersey, Estados Unidos de América, otorga a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe y/o Juliana Escobar-Uribe.

[Sello:] CHRISTINA CLICKNER
NOTARIA PUBLICA DE NEW JERSEY
MI COMISION EXPIRA MARZO 2/2000

ESTADO DE NEW JERSEY, Condado de Middlesex

Yo, Elaine M. Flynn, Secretaria del Condado de Middlesex, certifico mediante este documento que dicha Corte es una Corte de Registro que por ley tiene sello; que Christina A. Clickner, cuyo nombre aparece suscrito al certificado o prueba de reconocimiento anexo al instrumento adjunto, era en el momento de recibir el mismo Notaria Pública actuando en y para dicho Condado y se encontraba debidamente comisionado, juramentada y calificada para actuar como tal; que dicha Notaria Pública del Estado de New Jersey estaba debidamente autorizada para tomar y certificar testimonios; para tomar juramentos y afirmaciones; para recibir declaraciones juramentadas y certificar el reconocimiento y la prueba de escrituras y otros instrumentos escritos referentes a tierras, tenencias y herencias, los cuales han de ser leídos como evidencia o registrados en este Estado; y certificar además que conozco bien la letra manuscrita de la Notaria Pública y he verificado que la firma que aparece en el certificado o reconocimiento adjunto es genuina.



En testimonio de lo cual he colocado aquí abajo mi firma y el sello oficial de la mencionada Corte, en la ciudad de New Brunswick, en el Condado de Middlesex, el día de hoy 11 de Febrero de 1999.

Elaine M. Flynn, Secretaria
(Firma y Sello Oficial)

MCN 60/COL

El documento traducido del inglés fue legalizado bajo el sello No. 223016 el día 9 de Marzo de 1999 en la Oficina de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
99 MAR 12 11:32
JOSE DE LEGALIZACIONES
SANTO DOMINGO D.R.

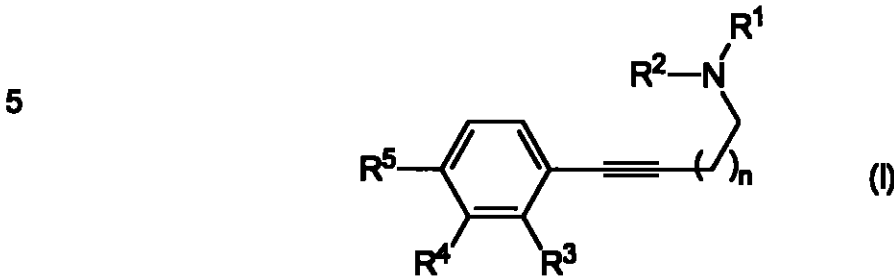
M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ
Traductor Oficial
Res. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
23 MAR 1999
Cuya firma aparece en el
documento de semperna
las funciones indicadas

Esta copia coincide con el original
que tuve a la vista.
18 JUN 2004
AGUSTIN MORALES HERRERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

RESUMEN DE LA INVENCI N

Se describen fenilalquinos sustituidos de fórmula (I):



composiciones que los contienen, y métodos para obtenerlos y usarlos, para
tratar condiciones mediadas por histamina.

10

15

20

MG

P04/799F

FENILALQUIN S

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a fenilalquinos, su síntesis y su uso, por ejemplo, para el tratamiento de trastornos y condiciones mediados por el receptor de histamina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

La histamina [2-(imidazol-4-il)etilamina] es una sustancia transmisora. La histamina ejerce un efecto fisiológico mediante múltiples receptores distintos acoplados a la proteína G. Desempeña una función en reacciones de hipersensibilidad inmediata, y es liberada de las células
15 cebadas después de la interacción del anticuerpo IgE con el antígeno. Las acciones de la histamina liberada sobre la vasculatura y el sistema del músculo liso, dan razón de los síntomas de la respuesta alérgica. Estas acciones ocurren en el receptor H₁ (Ash, A. S. F. y Schild, H. O., *Br. J. Pharmac. Chemother.* 1996, 27: 427-439), y son bloqueadas por los
20 antihistamínicos clásicos (por ejemplo, difenhidramina). La histamina es también un regulador importante de la secreción de ácido gástrico, a través de su acción sobre las células parietales. Estos efectos de la histamina son mediados mediante el receptor H₂ (Black, J. W. et al., *Nature* 1972, 236: 385-

390), y son bloqueados por los antagonistas del receptor H₂ (por ejemplo, cimetidina). El tercer receptor de histamina, —H₃—, fue descrito primeramente como un autorreceptor presináptico en el sistema nervioso central (SNC) (Arrang, J.-M. et al., *Nature* 1983, 302: 832-837), controlando la síntesis y liberación de histamina. Ha surgido evidencia reciente que muestra que los receptores H₃ se localizan también presinápticamente como heterorreceptores sobre neuronas serotoninérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas, colinérgicas y GABAérgicas (que contienen ácido gamma-aminobutírico). Estos receptores H₃ se han identificado también recientemente en tejidos periféricos tales como el músculo liso vascular. En consecuencia, existen muchas aplicaciones terapéuticas potenciales para los agonistas, antagonistas y agonistas inversos de H₃ de histamina (véase: "*The Histamine H₃ Receptor-A Target for New Drugs*", Leurs, R. y Timmerman, H., (eds.), Elsevier, 1998; Morisset, S. et al., *Nature* 2000, 408: 860-864). Un cuarto receptor de histamina, —H₄—, fue descrito recientemente por Oda, T. et al. (*J. Biol. Chem.* 2000, 275(47): 36781-36786).

Se sugiere el uso potencial de agonistas de H₃ de histamina en trastornos del sueño/vigilia y despertar/vigilancia con base en estudios en animales (Lin, J.-S. et al., *Brain Res.* 1990, 523: 325-330; Monti, J. M. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1991., 205: 283-287). Se ha sugerido también su uso en el tratamiento de migraña (McLeod, R. L. et al., *Soc. Neurosci. Resumen* 1996, 22: 2010), con base en su capacidad para inhibir la inflamación neurogénica. Otras aplicaciones podrían ser una función protectora en isquemia del

miocardio e hipertensión, en donde el bloqueo de la liberación de norepinefrina es benéfico (Imamura, M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 271(3): 1259-1266). Se ha sugerido que los agonistas de H₃ de histamina pueden ser benéficos en asma, debido a su capacidad para reducir la
5 neurotransmisión no colinérgica no adrenérgica (NANC) en vías aéreas, y para reducir la fuga microvascular (Ichinose, M. y Barnes, P. J. *Eur. J. Pharmacol.* 1989, 174: 49-55).

En forma similar, se han propuesto varias indicaciones para antagonistas y agonistas inversos de H₃ de histamina con base en
10 experimentos de farmacología en animales con antagonistas de H₃ de histamina conocidos (por ejemplo, tioperamida). Estas incluyen demencia, enfermedad de Alzheimer (Panula, P. et al., *Soc. Neurosci. Resumen* 1995, 21: 1977), epilepsia (Yokoyama, H. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 234: 129-133), narcolepsia, trastornos de la alimentación (Machidori, H. et al., *Brain*
15 *Res.* 1992, 590: 180-186), náusea, vértigo, trastornos de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), aprendizaje y memoria (Barnes, J. C. et al., *Soc. Neurosci. Resumen* 1993, 19: 1813) y esquizofrenia (Schlicker, E. y Marr, I., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1996, 353: 290-294) (véase también: Stark, H. et al., *Drugs Future* 1996, 21(5): 507-520; y Leurs, R. et al.,
20 *Prog. Drug Res.* 1995, 45: 107-165, y referencias citadas en la misma). Se reporta que los antagonistas de H₃ de histamina, solos o en combinación con un antagonista de H₁ de histamina, son útiles para el tratamiento de respuesta alérgica de vías aéreas superiores (véase patentes de E.U.A. Nos. 5,217,986;

5,352,707 y 5,869,479). Recientemente, se identificó un antagonista de H₃ de histamina (GT-2331), y está siendo desarrollado por Gliatech Inc. (Gliatech Inc., Comunicado de Prensa en Nov. 5, 1998; *Bioworld Today*, marzo 2, 1999), para el tratamiento de trastornos del SNC.

5 Como se indicó anteriormente, la técnica anterior relacionada con ligandos de H₃ de histamina, ha sido revisada ampliamente (*The Histamine H₃ Receptor-A Target for New Drugs*, Leurs, R. y Timmerman, H. (eds.), Elsevier, 1998). Dentro de esta referencia, se revisó la química medicinal de los agonistas y antagonistas de H₃ de histamina (véase: Krause, 10 M. et al., y Phillips, J. G. y Ali, S. M., respectivamente). Se destacó la importancia de una porción de imidazol que contiene sólo una sustitución individual en la posición 4 junto con los efectos deletéreos de la sustitución adicional sobre la actividad. Se reportó particularmente que la metilación del anillo de imidazol en cualquiera de las posiciones no sustituidas restantes, 15 disminuye fuertemente la actividad. Otras publicaciones apoyan la hipótesis de que una función de imidazol es esencial para ligandos del receptor H₃ de histamina de alta afinidad (véase: Ali, S. M. et al., *J. Med. Chem.* 1999, 42: 903-909, y Stark, H. et al., y referencias citadas en las mismas). Sin embargo, muchos compuestos que contienen imidazol son sustratos para la histamina 20 metil transferasa, la enzima principal que metaboliza la histamina en humanos, que lleva a vidas medias reducidas y menor biodisponibilidad (véase: Rouleau, A. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 281(3): 1085-1094). Además, los fármacos que contienen imidazol, mediante su interacción con el

sistema de citocromo P450 monooxigenasa, pueden producir biotransformaciones desfavorables debido a inducción enzimática o inhibición enzimática (véase: Kapetanovic, I. M. y Kupferberg, H. J., *Drug Metab. Dispos.* 1984, 12(5): 560-564; Sheets, J. J. y Mason, J. I., *Drug Metab. Dispos.* 1984, 12(5): 603-606; Back, D. J. y Tjia, J. F., *Br. J. Pharmacol.* 1985, 85: 121-126; Lavrijsen, K. et al., *Biochem. Pharmacol.* 1986, 35(11): 1867-1878; Albengres, E. et al., *Drug Safety* 1998, 18(2): 83-97). La penetración mínima de la barrera hemoencefálica por los primeros ligandos del receptor H₃ de histamina, puede asociarse también con el fragmento de imidazol (Ganellin, C. R. et al., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Ger.)* 1998, 331: 395-404).

Más recientemente, varias publicaciones han descrito ligandos de H₃ de histamina que no contienen una porción de imidazol, por ejemplo: Ganellin, C. R. et al.; Walczynski, K. et al., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. (Weinheim, Ger.)* 1999, 332: 389-398; Walczynski, K. et al., *Farmaco* 1999, 54: 684-694; Linney, I. D. et al., *J. Med. Chem.* 2000, 43: 2362-2370; Tozer, M. J. y Kalindjian, S. B., *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, 10: 1045-1055; patente de E.U.A. No. 5,352,707; solicitud del PCT WO 99/42458; solicitud del PCT WO 02/076925; y solicitud de EP 0978512, febrero 9, 2000.

Los compuestos de la presente invención no contienen la porción de imidazol, y sus desventajas inherentes, y sin embargo mantienen potencia en el receptor H₃ de humano determinado mediante unión del receptor al receptor H₃ de histamina humana (véase: Lovenberg, T. W. et al., *Mol. Pharmacol.* 1999, 55: 1101-1107). La selección usando el receptor de

humano, es particularmente importante para la identificación de nuevas terapias para el tratamiento de enfermedades humanas. Las pruebas de unión convencionales, por ejemplo, se determinan usando sinaptosomas de rata (Garbarg, M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992, 263(1): 304-310),
 5 membranas corticales de rata (West, R. E. et al., *Mol. Pharmacol.* 1990, 38: 610-613), y cerebro de conejillo de Indias (Korte, A. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990, 168(3): 979-986). Sólo se han llevado a cabo previamente estudios limitados usando tejido humano, pero aluden a diferencias significativas en la farmacología de los receptores de roedor y de
 10 primate (West, R. E. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1999, 377: 233-239).

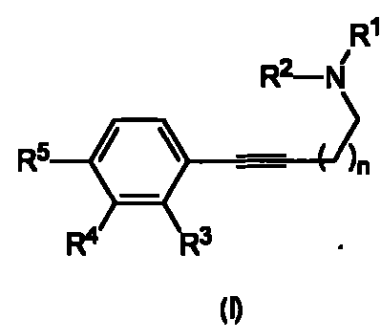
Los presentes autores describen una serie de fenilalquinos con la capacidad para modular la actividad del receptor de histamina, específicamente el receptor H₃, sin los problemas inherentes asociados con la presencia de una porción de imidazolilo.

15

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a fenilalquinos farmacéuticamente activos, métodos para obtenerlos, y métodos para usarlos.

20 La invención describe un compuesto de fórmula (I):



en donde n es un entero de 0 a 1;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo de C_{1-3} , alilo y cicloalquilo de C_{3-6} , o considerados en conjunto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclilo no aromático de 4 a 7 miembros que incluye opcionalmente hasta dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, S y N;

uno de R^3 , R^4 y R^5 es G, uno de los dos restantes es hidrógeno, y el otro se selecciona de hidrógeno, flúor y cloro;

G es L^2Q ;

10 L^2 es metileno;

Q es NR^8R^9 , en donde R^8 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{3-6} , carbociclilo de 6 a 9 miembros, heterociclilo de 3 a 12 miembros (de preferencia heterociclilo de 5 a 9 o de 5 a 8 miembros), fenilo, (heterociclilo de 5 a 9 miembros) alquilenos de C_{1-6} y (fenil) alquilenos de C_{1-6} ; y R^9 se selecciona independientemente de alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{3-6} , carbociclilo de 6 a 9 miembros, heterociclilo de 3 a 12 miembros (de preferencia heterociclilo de 5 a 9 o de 5 a 8 miembros), fenilo, (heterociclilo de 5 a 9 miembros) alquilenos de C_{1-6} y (fenil) alquilenos de C_{1-6} ;

20 Q es un heterociclilo N-enlazado saturado de 3 a 13 miembros en donde, además del nitrógeno del N-enlace, el heterociclilo de 3 a 13 miembros puede contener opcionalmente entre 1 y 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, S y N;

en donde cada uno de los grupos alquilo, alquilenos, alquenilos,

heterociclilo, cicloalquilo, carbociclilo y arilo anteriores de fórmula (I), puede ser sustituido independientemente y opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metoxi, halo, amino, nitro, hidroxilo y alquilo de C₁₋₃;

- 5 y en donde 1 a 3 sustituyentes de Q pueden seleccionarse además independientemente (además del párrafo anterior) de *ter*-butiloxicarbonilo, carboxamida, alquilo de C₁₋₆, heterociclilo de 5 a 9 miembros, N(alquilo de C₁₋₆)(heterociclilo de 5 a 9 miembros), NH(heterociclilo de 5 a 9 miembros), O(heterociclilo de 5 a 9 miembros), (heterociclilo de 5 a 9 miembros) alquilenos de C₁₋₃, fenilo, hidroxialquilenos de C₁₋₂, alcoxi de C₂₋₆, (cicloalquilo de C₃₋₆)-O-, fenilo, (fenil) alquilenos de C₁₋₃ y (fenil) alquilenos de C₁₋₃-O-, y en donde dichos grupos sustituyentes de Q pueden tener opcionalmente entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de trifluorometilo, halo, nitro, ciano e hidroxilo;
- 10 o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención describe también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y métodos para preparar o formular dichas composiciones. Una composición de la invención puede incluir además más de un compuesto de la invención, o una terapia de combinación (formulación de combinación o combinación de agentes activos formulados en forma diferente).

20 o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención provee también métodos para tratar ciertas condiciones y enfermedades, cuyos métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente efectiva (o conjuntamente efectiva) de un compuesto o composición de la invención, a un sujeto que necesita de dicho

5 tratamiento. Los compuestos descritos son útiles en métodos para tratar o prevenir trastornos neurológicos que incluyen trastornos de sueño/vigilia y despertar/vigilancia (por ejemplo, insomnio e intervalo del jet), trastornos de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos de aprendizaje y memoria, disfunción cognoscitiva, migraña, inflamación neurogénica,

10 demencia, deterioro cognoscitivo moderado (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos de la alimentación, obesidad, mareo, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maníacos y depresión, así como otros trastornos mediados por el receptor H₃ de histamina, tales como respuesta alérgica de vías aéreas

15 superiores, asma, comezón, congestión nasal y rinitis alérgica, en un sujeto que necesita de los mismos. Por ejemplo, la invención describe métodos para prevenir, inhibir el progreso de, o tratar, respuesta alérgica de vías aéreas superiores, asma, comezón, congestión nasal y rinitis alérgica.

En otra modalidad, los compuestos descritos pueden usarse en

20 un método de terapia de combinación que incluye administrar una dosis conjuntamente efectiva de un antagonista de H₃, y administrar una dosis conjuntamente efectiva de un antagonista de H₁ de histamina, tales como loratidina (CLARITIN™), desloratidina (CLARINEX™), fexofenadina

(ALLEGRA™) y cetirizina (Zyrtec™), para el tratamiento de rinitis alérgica, congestión nasal y congestión alérgica.

En otra modalidad, los compuestos descritos pueden usarse en un método de terapia de combinación, incluyendo administrar una dosis
5 conjuntamente efectiva de un antagonista de H₃, y administrar una dosis conjuntamente efectiva de un bloqueador de la recaptación de neurotransmisiones, tales como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), o un inhibidor no selectivo de la recaptación de serotonina, dopamina o norepinefrina, incluyendo fluoxetina (PROZAC™), sertralina
10 (ZOLOFT™), paroxetina (PAXIL™) y amitriptilina, para el tratamiento de depresión, trastornos del humor o esquizofrenia.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada y los ejemplos siguientes, así como las reivindicaciones anexas.

15

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención provee compuestos de fenilalquino útiles para el tratamiento de trastornos y condiciones modulados por un receptor de
20 histamina.

A. Términos

Ciertos términos se definen a continuación, y por su uso a lo

largo de esta descripción.

Como se usa en la presente, "halo" o "halógeno" significará radicales monovalentes de cloro, bromo, flúor e yodo.

Como se usa en la presente, el término "alquilo", ya sea que se use sólo o como parte de un grupo sustituyente, incluirá cadenas de carbonos rectas y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, y similares. A menos que se indique de otra manera, el término "inferior", cuando se use con alquilo, significa una composición de cadenas de carbonos de 1 a 4 átomos de carbono. "Alquileno" se refiere a un grupo hidrocarbilo bivalente, tal como metileno (CH_2), etileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) o propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), etc.

Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, "alquenilo" significará un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada con por lo menos dos átomos de hidrógeno reemplazados con un enlace *pi* para formar un doble enlace de carbono-carbono, tales como propenilo, butenilo, pentenilo, etc. En donde el grupo alquenilo sea R^6 o R^9 , el radical abierto (punto de unión al resto de la molécula) está en el carbono sp^3 , según se ilustra mediante alilo, y el doble enlace o los enlaces son por lo tanto por lo menos alfa (si no beta, gamma, etc.), para el radical abierto.

Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, "alcoxi" denotará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada descritos anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, "cicloalquilo" denotará una estructura de anillo carbocíclico monocíclico saturado de 3 a 8 miembros. Ejemplos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- 5 Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, "cicloalquenilo" denotará una estructura de anillo carbocíclico monocíclico parcialmente insaturado de 3 a 8 miembros, en donde la estructura de anillo contiene por lo menos un doble enlace. Ejemplos adecuados incluyen ciclohexenilo, ciclopentenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, 10 ciclohex-1,3-dienilo, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, "arilo" se referirá a grupos aromáticos carbocíclicos tales como fenilo, naftilo, y similares. Los radicales divalentes incluyen fenileno ($-\text{CH}_6\text{H}_4-$), el cual es de preferencia fen-1,4-diilo, pero puede ser también fen-1,3-diilo.

- 15 Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, "aralquilo" significará cualquier grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, tales como fenilo, naftilo, y similares. Ejemplos de aralquilos incluyen bencilo, fenetilo y fenilpropilo.

- 20 Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, "carbociclilo" significará cualquier grupo cíclico que consista de 3 a 13 átomos de carbono, y de preferencia de 6 a 9 átomos de carbono, en el anillo o anillos del esqueleto, si el carbociclo es un grupo bicíclico o tricíclico fusionado o espiro. Un carbociclo puede ser saturado, insaturado,

parcialmente insaturado, o aromático. Ejemplos incluyen cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo; ejemplos específicos incluyen fenilo, bencilo, indanilo y bifenilo. Un carbociclo puede tener sustituyentes que no sean carbono o hidrógeno, tales como hidroxilo, halo, halometilo, etc., como se
5 provee en otras partes en la presente.

Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "heterociclo" denotarán cualquier estructura de anillo monocíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros, bicíclico de ocho o nueve o diez u once miembros, o tricíclico
10 de doce o trece o catorce miembros, que contiene por lo menos una porción de heteroátomo seleccionada del grupo que consiste de N, O, SO, SO₂, (C=O) y S, y de preferencia N, O u S, conteniendo opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos adicionales en cada anillo. En algunas modalidades, el heterociclilo contiene entre 1 y 3 o entre 1 y 2 heteroátomos adicionales. A
15 menos que se especifique de otra manera, un heterociclilo puede ser saturado, parcialmente insaturado, aromático o parcialmente aromático. El grupo heterociclilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

Ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos pueden incluir
20 pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo,

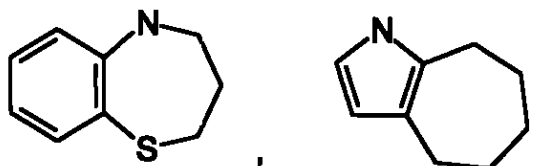
2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, hexahidroazepinilo, 4-piperidinilo, piridilo, N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiranil sulfona, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinil sulfona, 1,3-
 5 dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, azetidino, y similares.

Por ejemplo, en donde Q sea un heterociclilo N-enlazado saturado de 3 a 13 miembros, Q contiene necesariamente por lo menos un nitrógeno, y los átomos de carbono son hibridados con sp^3 .

10 En general, ejemplos de heterociclilos bicíclicos incluyen benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, N-óxido de quinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizino, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como
 15 furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo (tal como 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo), tetrahydroisoquinolinilo (tal como 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo), benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo,
 20 benzotiopiranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihydrobenzofurilo, dihydrobenzotienilo, dihydrobenzotiopiranilo, dihydrobenzotiopiranil sulfona, dihydrobenzopiranilo, indolinilo, isoindolilo, tetrahydroindoazolilo (tal como 4,5,6,7-tetrahydroindazolilo), isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo,

peronilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo,

5



y similares.

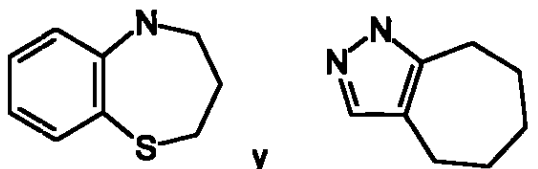
Ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen acridinilo, fenoxazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, carbozolilo, perminidinilo, fenantrolinilo, carbolinilo, naftotienilo, triantrenilo, y similares.

10

Grupos heterociclilo preferidos incluyen morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, acridinilo, azepinilo, hexahidroazepinilo, azetidinilo, indolilo, isoindolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,3,4-trihidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidroindadolilo,

15

benzoxazinilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo,



20

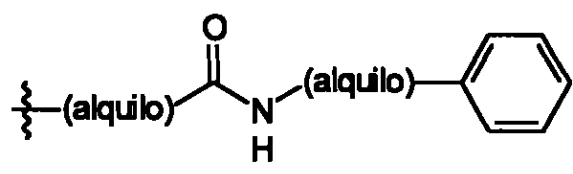
Como se usa en la presente, a menos que se indique de otra manera, el término "heterociclil-alquilo" o "heterociclil-alquileno" denotará cualquier grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo, en donde el grupo heterociclil-alquilo se une a través de la porción alquilo a la parte central de la

molécula. Ejemplos adecuados de grupos heterocíclicil-alquilo incluyen, pero no están limitados a, piperidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, piperidiniletilo, piperazinilmetilo, pirrolilbutilo, piperidinilisobutilo, piridilmetilo, pirimidiletilo, y similares.

5 Cuando un grupo particular es "sustituido" (por ejemplo, alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, arilo, heterocíclicilo, heteroarilo), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, de preferencia de 1 a 5 sustituyentes, más preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes, muy preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

10 Se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una posición particular en una molécula, sea independiente de sus definiciones en otras partes en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por los expertos en la técnica para
15 proveer compuestos que sean químicamente estables, y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como aquellos métodos descritos en la presente.

 Bajo la nomenclatura patrón usada a lo largo de esta descripción, se describe primero la porción terminal de la cadena lateral
20 designada, seguida de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente de "fenil(alquil)amido(alquilo)" se refiere a un grupo de la fórmula:



El término "sujeto", como se usa en la presente, se refiere a un
5 animal, de preferencia un mamífero, más preferiblemente un humano, quien
ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en
la presente, significa aquella cantidad del compuesto activo o agente
farmacéutico que induce una respuesta biológica o medicinal en un sistema
10 de tejidos, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador,
veterinario, médico u otro médico clínico, que incluye prevención, inhibición de
inicio, o alivio, de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté
tratando.

Como se usa en la presente, el término "composición" se usa
15 para abarcar un producto que comprende los ingredientes específicos en las
cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte,
directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes
especificados en las cantidades especificadas.

Las abreviaturas usadas en la especificación, en particular en los
20 esquemas y ejemplos, son las siguientes:

5

DBAD	=	Azodicarboxilato de di-ter-butilo
DCE	=	1,2-dicloroetano
DCM	=	Diclorometano
DEAD	=	Azodicarboxilato de dietilo
DMA	=	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMAP	=	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DME	=	1,2-dimetoxietano
DMF		Dimetilformamida
DMSO	=	Sulfóxido de dimetilo
TEA	=	Trietilamina
TFA	=	Acido trifluoroacético
THF		tetrahidrofurano

10 La siguiente sección describe en más detalle los compuestos provistos por la invención.

B. Compuestos

15 La invención describe compuestos de fórmula (I) como se describe, por ejemplo, en la sección de la breve descripción de la invención anterior y en las reivindicaciones. Compuestos preferidos incluyen aquellos en donde:

- 20 (a) NR^1R^2 , considerados en conjunto, forman piperidinilo, metilpiperidinilo, dimetilamino, pirrolidinilo, dietilamino, metiletilamino, etilpropilamino o dipropilamino;
- (b) NR^1R^2 , considerados en conjunto, forman piperidinilo, pirrolidinilo o dietilamino;
- (c) NR^1R^2 , considerados en conjunto, forman piperidinilo o pirrolidinilo;

(d) uno de R^4 y R^5 es G;

(e) R^4 es G;

(f) R^5 es G;

(g) n es 1;

5 (h) Q es un heterociclilo N-enlazado saturado que contiene nitrógeno;

(i) Q se selecciona de piperidinilo sustituido o no sustituido, piperazinilo sustituido o no sustituido, pirrolinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo;

10 (j) Q sustituido se selecciona de N-(alquilo de C_{1-8}) piperazinilo, N-fenilpiperazinilo, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decilo y 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decilo;

(k) Q es un radical monovalente de una amina seleccionada de aziridina, 1,4,7-trioxa-10-aza-ciclododecano, tiazolidina, 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona, dietilamida de ácido piperidin-3-carboxílico, 15 1,2,3,4,5,6-hexahidro-[2,3']bipiridinilo, 4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina, 2-piperazin-1-il-pirimidina, amida de ácido piperidin-4-carboxílico, metil-(2-piridin-2-il-etil)-amina, [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amina, tiomorfolinilo, alil-ciclopentenil-amina, [2-(1H-indol-3-il)-etil]-metil-amina, 1-piperidin-4-il-1,3-20 dihidro-benzoimidazol-2-ona, 2-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina, piperidin-4-il-piridin-2-il-amina, fenilamina y piridin-2-ilamina;

(l) Q se selecciona de N-morfolinilo y N-piperidinilo, sustituido opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados

independientemente de hidroxilo, carboxamida, alquilo de C₁₋₆, heterociclilo de 5 a 9 miembros o de 6 a 9 miembros, N(alquilo de C₁₋₆) (heterociclilo de 5 a 9 miembros o de 6 a 9 miembros), NH(heterociclilo de 5 a 9 miembros o de 6 a 9 miembros), (heterociclilo de 5 a 9 miembros o de 6 a 9 miembros)alquilenos de C₁₋₃, heterociclilo de 5 a 9 miembros o de 6 a 9 miembros-O-, alcoxi de C₁₋₆, (cicloalquilo de C₃₋₆)-O-, fenilo, (fenil)alquilenos de C₁₋₃, y (fenil)alquilenos de C₁₋₃-O-, en donde cada uno de los grupos heterociclilo, fenilo y alquilo anteriores, puede ser sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, nitro, ciano y alquilo de C₁₋₃;

10 (m) Q es sustituido con un sustituyente que comprende un grupo heterociclilo de 5 a 9 miembros o de 6 a 9 miembros seleccionado de: piridilo, pirimidilo, furilo, tiofurilo, imidazolilo, (imidazolil)alquilenos de C₁₋₆, oxazolilo, tiazolilo, 2,3-dihidroindolilo, bencimidazolilo, 2-oxobencimidazolilo, (tetrazolil)alquilenos de C₁₋₆, tetrazolilo, (triazolil)alquilenos de C₁₋₆, triazolilo, 15 (pirrolil)alquilenos de C₁₋₆ y pirrolilo;

(n) Q es un N-morfolinilo sustituido o no sustituido;

(o) R⁸ es hidrógeno;

(p) R⁹ se selecciona de fenilo o heterociclilo aromático de 5 a 9 miembros, en donde dicho fenilo o heterociclilo aromático es sustituido 20 opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de halo, nitro, ciano y alquilo de C₁₋₃;

(q) R⁹ se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido, piridilo, pirimidilo, furilo, tiofurilo, imidazolilo, (imidazolil)alquilenos de C₁₋₆, oxazolilo,

tiazolilo, 2,3-dihidro-indolilo, bencimidazolilo, 2-oxobencimidazolilo, (tetrazolil) alquileo de C₁₋₈, tetrazolilo, (triazolil)alquileo de C₁₋₈, triazolilo, (pimolil)alquileo de C₁₋₈ y pirrolilo;

(r) R⁹ es fenilo sustituido o no sustituido;

5 (s) R⁹ es piridilo sustituido o no sustituido;

(t) en donde n es 1; R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo de C₂, o considerados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclilo no aromático de 5 a 6 miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de
10 O, S y N; uno de R³, R⁴ y R⁵ es G, y los dos restantes son H; G es L²Q; L² es metileno; Q es NR⁸R⁹, en donde R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₂, alqueno de C₃, carbociclo de 6 a 9 miembros, heterociclilo de 3 a 12 miembros (de preferencia 5-9 o 6-9 miembros), fenilo, (heterociclilo de 5 a 9 miembros)alquileo de C₁₋₈ y (fenil)alquileo de C₁₋₈; y
15 R⁹ se selecciona independientemente de alquilo de C₁₋₂, alqueno de C₃, carbociclilo de 5 a 9 miembros, heterociclilo de 3 a 12 miembros (por ejemplo, heterociclilo de 5 a 9 miembros o de 6 a 9 miembros, y en algunos casos de preferencia de 6 miembros), fenilo, (heterociclilo de 5 a 9 miembros)alquileo de C₁₋₈ y (fenil)alquileo de C₁₋₈; o Q es un heterociclilo N-enlazado saturado
20 de 3 a 13 miembros (de preferencia de 5-9 o 6-9 miembros) en donde, además del nitrógeno del N-enlace, el heterociclilo de 3 a 13 miembros puede contener opcionalmente entre 1 y 3 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de O, S y N; en donde cada uno de los grupos alquilo,

alquileo, alqueno, alqueno, heterociclo, cicloalquilo y arilo anteriores, puede ser sustituido independientemente y opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metoxi, halo, amino, nitro, hidroxilo y alquilo de C₁₋₃; y en donde los sustituyentes de Q pueden
 5 seleccionarse además independientemente de *ter*-butiloxycarbonilo, carboxamida, heterociclo de 6 a 9 miembros, NH(heterociclo de 6 miembros), O(heterociclo de 6 miembros), fenilo, hidroxialquileo de C₂, hidroxilo y bencilo, y en donde cada uno de los grupos sustituyentes anteriores de Q (heterociclo, fenilo y alquilo) puede ser sustituido opcionalmente con
 10 trifluorometilo; o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable de los mismos;

(u) (1) NR¹R², considerados en conjunto, forman piperidinilo, pirrolidinilo o dietilamino, y (2) Q se selecciona de piperidinilo sustituido o no sustituido, piperazinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo;

15 (v) (1) NR¹R², considerados en conjunto, forman piperidinilo o pirrolidinilo, (2) n es 1, y (3) Q se selecciona de morfolinilo o piperidinilo;

(w) Q es morfolinilo o morfolinilo sustituido;

(x) NR¹R², considerados en conjunto, forman piperidinilo, pirrolidinilo o dietilamino,

20 n es 1, y

en donde Q es NR⁸R⁹, y R⁸ es H y R⁹ se selecciona de fenilo o heterociclo aromático de 5 a 9 miembros, en donde dicho fenilo o heterociclo es sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados de halo, nitro, ciano y alquilo de C₁₋₃; o

(y) o combinaciones de los anteriores.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen: 1-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina; 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidina; 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-morfolina; diclorhidrato de 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-morfolina; 1-[4-(4-pirrolidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidina; dietil-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-amina; 4-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-tiomorfolina; 4-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-morfolina; 1-metil-4-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperazina; 1-[4-(4-pirrolidin-1-ilmeti-fenil)-but-3-inil]-piperidina; 4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-morfolina; dietil-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; 1-[4-[4-(4-bencil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil]-piperidina; 1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-ol; 2-[1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-2-il]-etanol; 1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-decahidro-quinolina; amida de ácido 1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-carboxílico; 8-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano; 1-metil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; ciclohexil-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; indan-1-il-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; 1-fenil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-bencil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; éster ter-butílico de ácido 4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazin-1-carboxílico; 1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-isopropil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-fenil-8-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-

inil)-bencil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona; dietilamida de ácido 1-[3-(4-
 piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-3-carboxílico; 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-
 1-inil)-bencil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-[2,3']bipiridinilo; 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-
 inil)-bencil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina; 2-{4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-
 5 inil)-bencil]-piperazin-1-il}-pirimidina; amida de ácido 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-
 1-inil)-bencil]-piperidin-4-carboxílico; metil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-
 (2-piridin-2-il-etil)-amina; [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-[3-(4-piperidin-1-il-
 but-1-inil)-bencil]-amina; 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-tiomorfolina;
 alil-ciclopentil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; 10-[3-(4-piperidin-1-
 10 il-but-1-inil)-bencil]-1,4,7-trioxa-10-aza-ciclododecano; 1-[4-(3-tiazolidin-3-
 ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina; [2-(1H-indol-3-il)-etil]-metil-[3-(4-piperidin-1-il-
 but-1-inil)-bencil]-amina; 1-{1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-
 il}-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona; fenil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-
 amina; 1-[4-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina; 1-[3-(4-piperidin-1-
 15 il-but-1-inil)-bencil]-azaciclotridecano; dimetil-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-
 3-inil]-amina; dimetil-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; fenil-[4-(4-
 piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; 1-[4-(3-aziridin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-
 piperidina; 2-{1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-iloxi}-pirimidina;
 {1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-amina; 4-[4-(3-
 20 morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-morfolina; 4-[3-(4-tiomorfolin-4-il-but-1-inil)-
 bencil]-morfolina; 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-tiomorfolina; 4-[4-(3-
 tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-morfolina; 4-[3-(4-tiomorfolin-4-il-but-1-inil)-
 bencil]-tiomorfolina; 4-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil}-

morfolina; 4-{4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil}-tiomorfolina; 1-metil-4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-morfolin-4-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-tiomorfolin-4-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-ol; 1-{4-[3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil}-piperidina; 4-{4-[3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil}-morfolina; y 4-{4-[3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil}-tiomorfolina.

Otros compuestos incluyen: 1-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina; 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidina; 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-morfolina; diclorhidrato de 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-morfolina; 1-[4-(4-pirrolidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidina; 1-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina; dietil-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; 1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-ol; 2-{1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-2-il}-etanol; 1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-decahidro-quinolina; amida de ácido 1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-carboxílico; 8-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decano; 1-metil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; ciclohexil-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]amina; indan-1-il-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; 1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-isopropil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-fenil-8-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona; amida de ácido 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-carboxílico; 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-tiomorfolina; alil-

ciclopentil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina, 10-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-1,4,7-trioxa-10-aza-ciclododecano, 1-[4-(3-tiazolidin-3-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina; [2-(1H-indol-3-inil)-etil]-metil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; 1-{1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-il}-
 5 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona; y 1-[4-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina.

Compuestos más preferidos incluyen: 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-morfolina y 4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-morfolina; y en particular el primero.

10 Otros ejemplos de compuestos incluyen: 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidina; 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-morfolina; diclorhidrato de 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-morfolina; 1-fenil-8-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona; dietilamida de ácido 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-3-carboxílico; 1-[3-(4-
 15 piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-[2,3']bipiridinilo; 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina; 2-[4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazin-1-il]-pirimidina; amida de ácido 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-carboxílico; metil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-(2-piridin-2-il-etil)-amina; [2-(3,4-dimetoxi-fenil)etil]-metil-[3-
 20 (4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-tiomorfolina; alil-ciclopentil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]amina; 10-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-1,4,7-trioxa-10-aza-ciclododecano; 1-[4-(3-tiazolidin-3-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina; [2-(1H-indol-3-il)-etil]-metil-[3-(4-

piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; 1-{1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona; fenil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; 1-[4-(3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina; y 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-azaciclotridecano.

- 5 Otros ejemplos incluyen: dimetil-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-amina; dimetil-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; fenil-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina; 1-[4-(3-aziridin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina; 2-{1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-iloxi}-piridimina; {1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-il}-piridin-2-il-amina; 4-[4-(3-
10 morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-morfolina; 4-[3-(4-tiomorfolin-4-il-but-1-inil)-bencil]-morfolina; 4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-tiomorfolina; 4-[4-(3-tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-morfolina; 4-[3-(4-tiomorfolin-4-il-but-1-inil)-bencil]-tiomorfolina; 4-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil]-morfolina; 4-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil]-tiomorfolina; 1-
15 metil-4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-morfolin-4-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-tiomorfolin-4-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-ol; 1-[4-[3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil]-piperidina; 4-[4-[3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil]-morfolina; y 4-[4-[3-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-
20 but-3-inil]-tiomorfolina.

La invención provee también compuestos que son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de la invención. Dichos compuestos, que pueden tener o no por sí mismos actividad farmacéutica,

incluyen los provistos en los esquemas y ejemplos de síntesis.

La invención contempla también compuestos marcados isotópicamente que serán detectables mediante tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computada de emisión de fotones individuales (SPECT) útiles para estudiar trastornos mediados por H_3 .

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas involucradas. Además, los compuestos de la invención pueden modificarse usando grupos protectores; dichos compuestos, precursores o profármacos, están también dentro del alcance de la invención. Esto puede lograrse mediante grupos protectores convencionales, tales como los descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Grupos in Organic Synthesis", 3a. ed., John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden removerse en una etapa subsecuente conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Grupos protectores de hidroxilo

La protección para el grupo hidroxilo incluye éteres de metilo, éteres de metilo sustituidos, éteres de etilo sustituidos, éteres de bencilo sustituidos, y éteres de sililo.

Eteres de metilo sustituidos

Ejemplos de éteres de metilo sustituidos incluyen metoximetilo, metiltiommetilo, *t*-butiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, *p*-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guayacolmetilo, *t*-butoximetilo, 5 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropiranilo, 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)-fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 10 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

Eteres de etilo sustituidos

Ejemplos de éteres de etilo sustituidos incluyen 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo y bencilo.

Eteres de bencilo sustituidos

20 Ejemplos de éteres de bencilo sustituidos incluyen *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzohidrilo, 5-

dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4''-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4''-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4''-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantrenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo y S,S-dióxido de benzisotiazolilo.

Eteres de sililo

10 Ejemplos de éteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetiltexilsililo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y *t*-butilmetoxifenilsililo.

Esteres

15 Además de los éteres, un grupo hidroxilo puede ser protegido como un éster. Ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, *p*-P-
20 fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato y 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato).

Carbonatos

Ejemplos de carbonatos incluyen carbonatos de metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, 2-(trifenilfosfonio)etilo, isobutilo, vinilo, alilo, *p*-nitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo y *p*-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo y ditiocarbonato de metilo y 4-etoxi-1-naftilo.

Desdoblamiento asistido

Ejemplos de desdoblamiento asistido incluyen 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencensulfonato, 2-(metiltiometoxi)etil carbonato, 4-(metiltiometoxi)butirato y 2-(metiltiometoximetil)benzoato.

Esteres diversos

Ejemplos de ésteres diversos incluyen 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato (tigloato), *o*-(metoxicarbonil)benzoato, *p*,*P*-benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbarnato, borato, dimetilfosfinotioilo y 2,4-dinitrofenilsulfenato.

Sulfonatos

Ejemplos de sulfonatos incluyen sulfato, metansulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato.

Protección para 1,2- y 1,3-dioles

5

Acetales y cetales cíclicos

Ejemplos de acetales y cetales cíclicos incluyen metileno, etilideno, 1-*t*-butiletilideno, 1-feniletilideno, (4-metoxifenil)etilideno, 2,2,2-tricloroetilideno, acetónido (isopropilideno), ciclopentilideno, ciclohexilideno, 10 cicloheptilideno, bencilideno, *p*-metoxibencilideno, 2,4-dimetoxibencilideno, 3,4-dimetoxibencilideno y 2-nitrobencilideno.

Ortoésteres cíclicos

Ejemplos de ortoésteres cíclicos incluyen metoximetileno, 15 etoximetileno, dimetoximetileno, 1-metoxietilideno, 1-etoxietilideno, 1,2-dimetoxietilideno, α -metoxibencilideno, derivado de 1-(*N,N*-dimetilamino)etilideno, derivado de α -(*N,N*-dimetilamino)bencilideno y 2-oxaciclopentilideno.

20

Derivados de sililo

Ejemplos de derivados de sililo incluyen grupo di-*t*-butilsilileno y derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

Grupos protectores de amino

La protección para el grupo amino incluye carbamatos, amidas y grupos protectores –NH especiales.

Ejemplos de carbamatos incluyen metil y etil carbamatos, etil
5 carbamatos sustituidos, carbamatos de desdoblamiento asistido, carbamatos de desdoblamiento fotoclitico, derivados tipo urea y carbamatos diversos.

Carbamatos

Ejemplos de carbamatos de metilo y etilo incluyen carbamatos
10 de metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo y 4-metoxifenacilo.

Carbamatos de etilo sustituidos

Ejemplos de carbamatos de etilo sustituidos incluyen carbamatos
15 de 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'- y 4'-piridil)etilo, 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo, *t*-butilo, 1-adamantilo,
20 vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinaamilo, 8-quinolilo, N-hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-bromobencilo, *p*-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 9-antrilmetilo y difenilmetilo.

Desdoblamiento asistido

Ejemplos de desdoblamiento asistido incluyen 2-metiltioetilo, 2-metilsulfonietilo, 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, [2-(1,3-ditianil)metilo, 4-metiltiofenilo, 5 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, *p*-(dihidroxiboril)bencilo, 5-benzisoxazolilmetilo y 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo.

Desdoblamiento fotolítico

10 Ejemplos de desdoblamiento fotolítico incluyen *m*-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo y fenil(*o*-nitrofenil)metilo.

Derivados tipo urea

15 Ejemplos de derivados tipo urea incluyen derivado de fenotiazinil-(10)-carbonilo, N'-*p*-toluensulfonilaminocarbonilo y N'-fenilaminotiocarbonilo.

Carbamatos diversos

20 Ejemplos de carbamatos diversos incluyen carbamato de *t*-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, y carbamatos de *p*-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, *p*-deciloxibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxycarbonilvinilo, *o*-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, 1,1-dimetil-3-

(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-yodoetilo, isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-(4-piridil)etilo, fenilo, *p*-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, 4-(trimetilamonio)bencilo y 2,4,6-trimetilbencilo.

Ejemplos de amidas incluyen:

10

Amidas

Ejemplos de amidas incluyen N-formilamida, N-acetilamida, N-cloroacetilamida, N-tricloroacetilamida, N-trifluoroacetilamida, N-fenilacetilamida, N-3-fenilpropionilamida, N-picolinoilamida, N-3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilamida, N-benzoilamida y N-*p*-fenilbenzoilamida.

15

Desdoblamiento asistido

Ejemplos de desdoblamiento asistido incluyen N-*o*-nitrofenilacetilo, N-*o*-nitrofenoxiacetilo, N-acetoacetilo, (N'-ditiobenciloxicarbonilamino)acetilo, N-3-(*p*-hidroxifenil)propionilo, N-3-(*o*-nitrofenil)propionilo, N-2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propionilo, N-2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propionilo, N-4-clorobutirilo, N-3-metil-3-nitrobutirilo, N-*o*-nitrocinaamoilo, derivado de N-acetilmetionina, N-*o*-nitrobenzoilo, N-*o*-

20

(benzoiloximetil)benzoilo y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona.

Derivados de imida cíclicos

Ejemplos de derivados de imida cíclicos incluyen N-ftalimida, N-
 5 dítiasuccinoilimida, N-2,3-difenilmaleoilimida, N-2,5-dimetilpirrolilimida, aducto
 de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentanimida, 1,3-dimetil-1,3,5-
 triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona
 5-sustituida y 3,5-dinitro-4-piridonilimida 1-sustituida.

10 Grupos protectores de -NH especiales

Ejemplos de grupos protectores de NH especiales incluyen:

N-alquil y N-aril aminas

Ejemplos de N-alquil y N-aril aminas incluyen N-metilamina, N-
 15 alilamina, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina, N-3-acetoxipropilamina, N-(1-
 isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilamina), sales de amonio cuaternario, N-
 bencilamina, N-4-metoxibencilamina, N-di(4-metoxifenil)metilamina, N-5-
 dibenzosuberilamina, N-trifenilmetilamina, N-(4-metoxifenil)difenilmetilamina,
 N-9-fenilfluorenilamina, N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenamina, N-
 20 ferrocenilmetilamina y N'-óxido de N-2-picolilamina.

Derivados de imina

Ejemplos de derivados de imina incluyen N-1,1-

dimetiltiometilenimina, N-bencilidenimina, N-p-metoxibencilidenimina, N-difenilmetilenimina, N-[(2-piridil)mesitil]metilenimina y N-(N',N'-dimetilaminometilenimina).

5 Protección para el grupo carbonilo

Acetales y cetales acíclicos

Ejemplos de acetales y cetales acíclicos incluyen dimetil acetal y cetal, bis(2,2,2-tricloroetil acetal y cetal), dibencil acetal y cetal, bis(2-nitrobencil acetal y cetal) y diacetil acetal y cetal.

Acetales y cetales cíclicos

Ejemplos de acetales y cetales cíclicos incluyen 1,3-dioxanos, 5-metilen-1,3-dioxano, 5,5-dibromo-1,3-dioxano, 5-(2-piridil)-1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos, 4-bromometil-1,3-dioxolano, 4-(3-butenil)-1,3-dioxolano, 4-fenil-1,3-dioxolano, 4-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano, 4,5-dimetoximetil-1,3-dioxolano, O,O'-fenilendioxi y 1,5-dihidro-3H-2,4-benzodioxepina.

Ditio acetales y cetales acíclicos

Ejemplos de ditio acetales y cetales acíclicos incluyen S,S'-dimetil acetal y cetal, S,S'-dietil acetal y cetal, S,S'-dipropil acetal y cetal, S,S'-dibutil acetal y cetal, S,S'-dipentil acetal y cetal, S,S'-difenil acetal y cetal, S,S'-dibencil acetal y cetal y S,S'-diacetil acetal y cetal.

Ditio acetales y cetales cíclicos

Ejemplos de ditio acetales y cetales cíclicos incluyen 1,3-ditiano, 1,3-ditiolano y 1,5-dihidro-3H-2,4-benzoditiepina.

5

Monotio acetales y cetales acíclicos

Ejemplos de monotio acetales y cetales acíclicos incluyen O-trimetilsilil-S-alquil acetal y cetal, O-metil-S-alquil acetal y cetal o S-fenil acetal y cetal y O-metil-S-2-(metiltio)etil acetal y cetal.

10

Monotio acetales y cetales cíclicos

Ejemplos de monotio acetales y cetales cíclicos incluyen 1,3-oxatolanos.

15

Derivados diversos**Cianohidrinas O-sustituidas**

Ejemplos de cianohidrinas O-sustituidas incluyen O-acetilcianohidrina, O-trimetilsililcianohidrina, O-1-etoxietilcianohidrina y O-tetrahidropiranilcianohidrina.

20

Hidrazonas sustituidas

Ejemplos de hidrazonas sustituidas incluyen N,N-

dimetilhidrazona y 2,4-dinitrofenilhidrazona.

Derivados de oxima

- 5 Ejemplos de derivados de oxima incluyen O-metiloxima, O-benciloxima y O-feniltiometiloxima.

Iminas

Derivados cíclicos y de metileno sustituidos

- 10 Ejemplos de derivados cíclicos y de metileno sustituidos incluyen oxazolidinas, 1-metil-2-(1'-hidroxialquil)imidazoles, N,N'-dimetilimidazolidinas, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazoles, aductos de dietilamina y complejo de bis(2,6-di-*t*-butil-4-metilfenóxido) de metilaluminio (MAD).

- 15 Monoprotección de compuestos de dicarbonilo

Protección selectiva de α - y β -dicetonas

- Ejemplos de protección selectiva de α - y β -dicetonas incluyen enaminas, enol acetatos, enol éteres y metil, etil, *i*-butil, piperidinil, morfolinil, 20 4-metil-1,3-dioxolanil, pirrolidinil, bencil, S-butyl y trimetilsilil α - y β -dicetonas.

Cetales, monotio y ditio cetales cíclicos

Ejemplos de cetales, monotio y ditio cetales cíclicos incluyen

derivados de bismetilendioxi y derivados de tetrametilbismetilendioxi.

Protección para el grupo carboxilo

5 Esteres

Esteres de metilo sustituidos

Ejemplos de ésteres de metilo sustituidos incluyen 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiommetilo, tetrahidropiranilo, 10 tetrahidrofuranilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, fenacilo, *p*-bromofenacilo, α -metilfenacilo, *p*-metoxifenacilo, carboxamidometilo y N-ftalimidometilo.

Esteres de etilo 2-sustituidos

15 Ejemplos de ésteres de etilo 2-sustituidos incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, ω -cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditianil-2-metilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(*p*-toluensulfonil)etilo, 2-(2'-piridil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 1-metil-1-feniletilo, *t*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinamilo, α - 20 metilcinamilo, fenilo, *p*-(metilmercapto)fenilo y bencilo.

Esteres de bencilo sustituidos

Ejemplos de ésteres de bencilo sustituidos incluyen trifenilmetilo,

difenilmetilo, bis(*o*-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, *p*-bromobencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfonilbencilo, piperonilo, 4-picolilo y *p*-P-bencilo.

Esteres de sililo

Ejemplos de ésteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo, *i*-propildimetilsililo, fenildimetilsililo y di-*t*-butilmetilsililo.

10

Esteres activados

Ejemplos de ésteres activados incluyen tioles.

Derivados diversos

Ejemplos de derivados diversos incluyen oxazoles, 2-alkil-1,3-oxazolinás, 4-alkil-5-oxo-1,3-oxazolidinas, 5-alkil-4-oxo-1,3-dioxolanos, ortoésteres, grupo fenilo y complejo de pentaaminocobalto (III).

Esteres de estanilo

Ejemplos de ésteres de estanilo incluyen triestanilo y tri-*n*-butilestanilo.

20

Amidas e hidrazidas

Amidas

Ejemplos de amidas incluyen N,N-dimetilamida, pirrolidinilamida, piperidinilamida, 5,6-dihidrofenantridinilamida, o-nitroanilidas, N-7-nitroindolilamida, N-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolilamida y p-P-bencensulfonamidas.

Hidrazidas

Ejemplos de hidrazidas incluyen N-fenilhidrazida y N,N'-diisopropilhidrazida.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo a los métodos descritos en la siguiente sección.

C. Síntesis

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo a métodos de síntesis orgánica tradicionales, y métodos de química de matriz o combinatoria, como se muestra en los esquemas 1 a 5 siguientes y en los ejemplos 1 a 76. El experto en la técnica estará al tanto de las variaciones y adaptaciones de los esquemas y ejemplos provistos para obtener los compuestos de la invención.

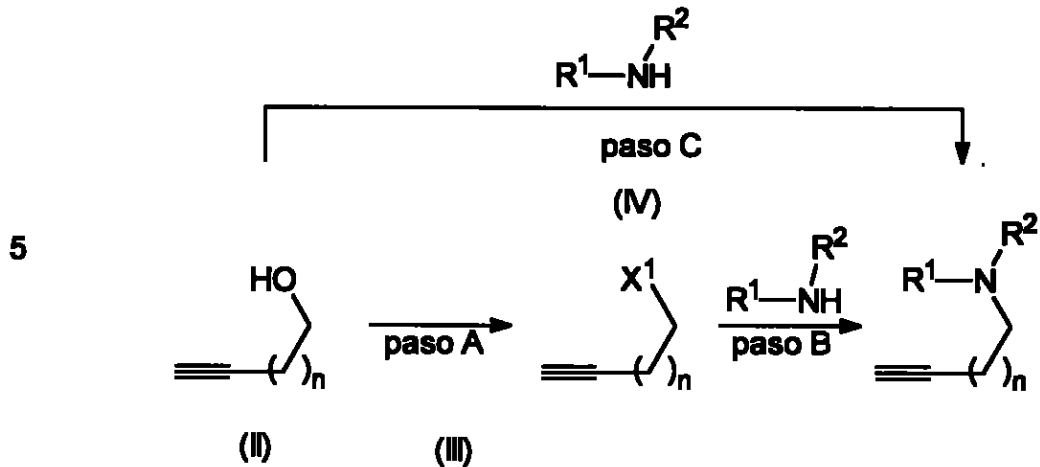
El experto en la técnica reconocerá que la síntesis de los compuestos de la presente invención puede efectuarse adquiriendo compuestos intermediarios o compuestos intermediarios protegidos descritos

en cualquiera de los esquemas descritos en la presente. A lo largo de los esquemas cuando la funcionalidad de reacción se localiza en R^3 , el experto en la técnica reconocerá que la elección de R^3 es sólo ilustrativa, y que la funcionalidad de reacción podría localizarse también en R^4 y R^5 .

5 El experto en la técnica reconocerá además que durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto puede lograrse mediante grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden removerse en una etapa subsecuente conveniente, usando métodos conocidos en la técnica.

15 A lo largo de los esquemas cuando la funcionalidad de reacción se localiza en R^5 , el experto en la técnica reconocerá que la elección de R^5 es sólo ilustrativa, y que la funcionalidad de reacción podría localizarse también en R^3 y/o R^4 .

Pueden prepararse compuestos de fórmula (V) de acuerdo a los
20 procedimientos descritos en el esquema 1.

ESQUEMA 1

Un compuesto de fórmula (V) se prepara como se describe en el

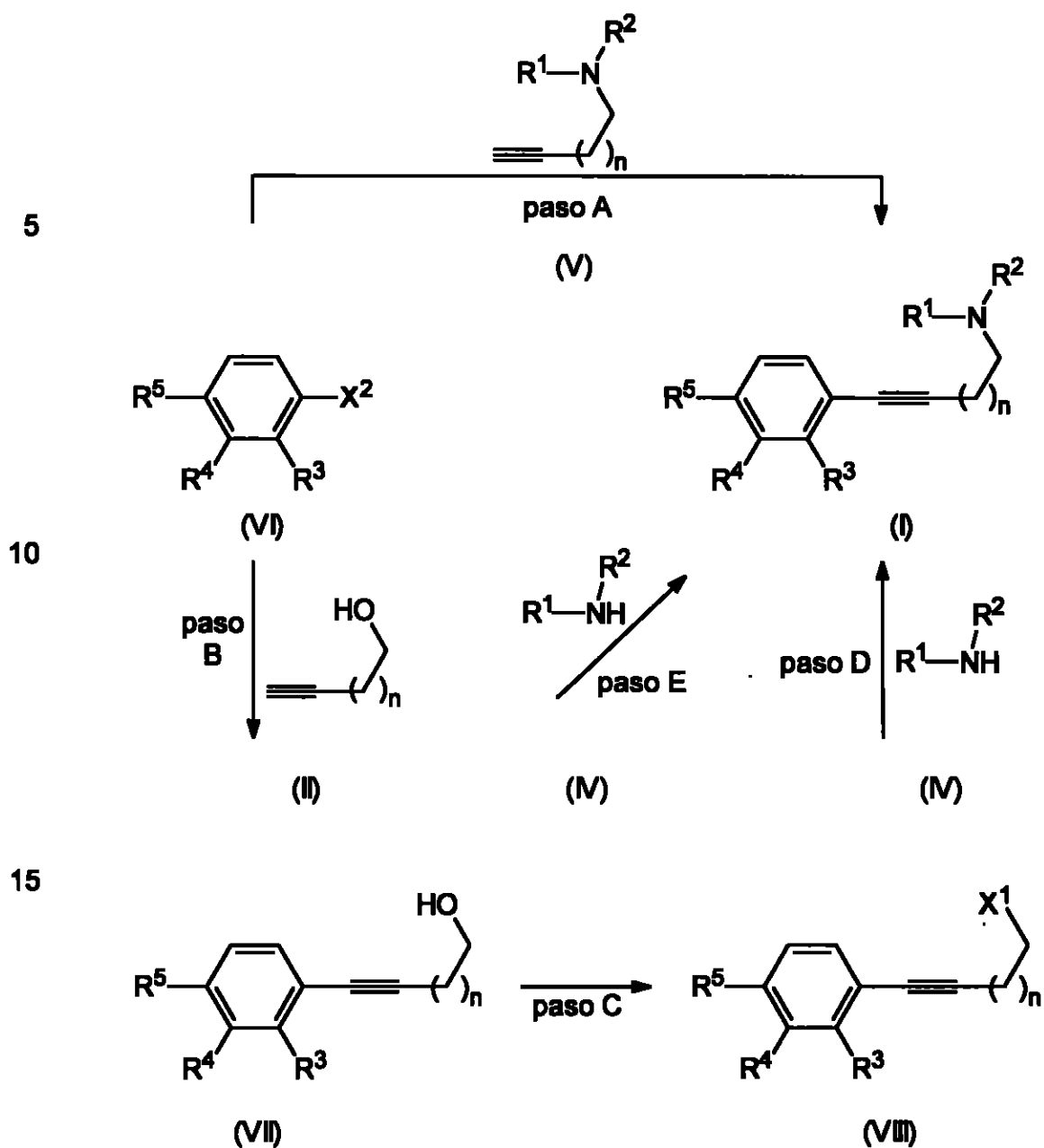
10 esquema 1, a partir de un compuesto de fórmula (II). Un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un reactivo capaz de convertir una función hidroxilo en un grupo saliente X^1 bajo condiciones de activación de hidroxilo. En una modalidad preferida, el grupo saliente X^1 es un éster de sulfonato, que se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un cloruro

15 de arilsulfonilo o alquilo en un solvente tal como benceno, DCM DCE, THF, hexano o pentano en presencia de una base tal como piridina o TEA, a una temperatura de -78°C a 50°C . En una modalidad particularmente preferida, un compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con cloruro de *p*-toluensulfonilo o cloruro de metansulfonilo en DCM en presencia de TEA, a una temperatura

20 entre 0°C y temperatura ambiente. Un compuesto de fórmula (V) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (III), haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (III) bajo condiciones de desplazamiento nucleofílico, ya sea en forma pura o en un solvente tal como

metanol, etanol, propanol, n-butanol, DMF o DME, en presencia o ausencia de una base tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o tetrametilguanidina, a una temperatura de 0°C a 100°C. El experto en la técnica reconocerá que el uso de agua como cosolvente puede
5 aumentar la velocidad y reducir la formación de subproductos en estas reacciones. En una modalidad preferida, el solvente es agua, etanol o una mezcla de agua y etanol o propanol, la base es carbonato de sodio o de potasio o está ausente, y la temperatura es de temperatura ambiente a 80°C. En una modalidad particularmente preferida, el solvente es etanol, no se usa
10 base exógena, y la temperatura es de 0°C a temperatura ambiente. Un compuesto de fórmula (V) puede obtenerse también a partir de un compuesto de fórmula (II) por reacción de un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un halogenuro de trialquilfosfonio tal como yoduro de (cianometil)-trimetilfosfonio y una base tal como DIPEA, en un solvente tal como
15 propionitrilo a 90°C.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) de acuerdo a los procedimientos descritos en el esquema 2.

ESQUEMA 2

Un compuesto de fórmula (I) se prepara a partir de un compuesto de fórmula (VI) como se muestra en el esquema 2. Un compuesto de fórmula (VI), en donde el grupo X^2 denota un grupo saliente tal como

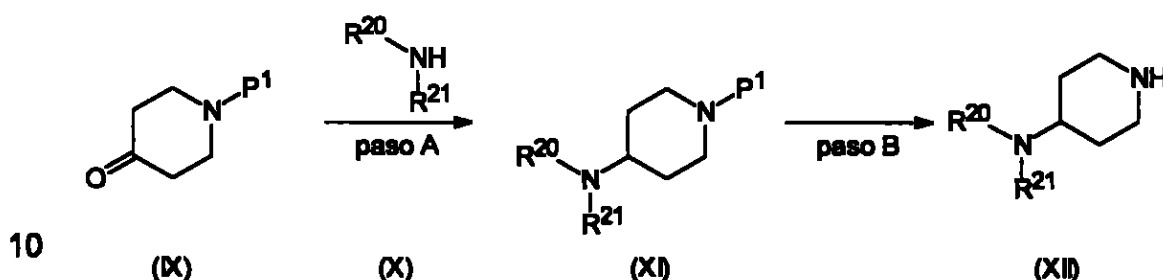
trifluorometansulfonato, yoduro, bromuro o cloruro, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (II) bajo condiciones de Sonogashira en presencia de una entidad que contenga paladio, tal como paladio sobre carbono, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$,
5 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3/\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ y PdCl_2 , y una base tal como trietilamina, DIEA, di-*iso*-propilamina, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un solvente tal como THF, DME, dioxano, DCE, DCM, tolueno y acetonitrilo, a una temperatura de 0°C a 100°C. El experto en la técnica reconocerá que pueden ser necesario el uso de
10 cantidades subestequiométricas de una sal de cobre tal como CuI o CuBrMe_2S , y ligandos de fosfina tales como PPh_3 o P^tBu_3 . El experto en la técnica sabrá además que el uso de agua como cosolvente puede acelerar la reacción y prevenir la formación de subproductos. En una modalidad preferida, la fuente de paladio es $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3/\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, o
15 paladio sobre carbono, la base es trietilamina o carbonato de potasio, el solvente es THF o una mezcla de DME y agua, y la temperatura está entre temperatura ambiente y 80°C. En una modalidad particularmente preferida, la fuente de paladio es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, la base es trietilamina, el solvente es THF, se usa una cantidad catalítica de CuI o CuBrMe_2S , y la temperatura de
20 reacción es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo. Un compuesto de fórmula (I) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (VII) en analogía con el esquema 1, pasos A y B, o por analogía con el esquema 1 paso C. Un compuesto de fórmula (I) puede obtenerse también directamente a partir de

un compuesto de fórmula (VI), por reacción con un compuesto de fórmula (V) bajo condiciones de Sonogashira.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (XII) de acuerdo a los procedimientos descritos en el esquema 3.

5

ESQUEMA 3



Un compuesto de fórmula (XII) se prepara como se describe en el esquema 3 a partir de un compuesto de fórmula (IX). El experto en la técnica será capaz de seleccionar un grupo protector P¹ adecuado para el

15 compuesto de fórmula (IX). Un compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (X) bajo condiciones de aminación reductiva en presencia de un agente reductor tal como NaBH(OAc)₃ en un solvente tal como DCE o THF, a una temperatura de 0°C a 80°C. El experto en la técnica reconocerá que la adición de un ácido tal como ácido acético, puede acelerar

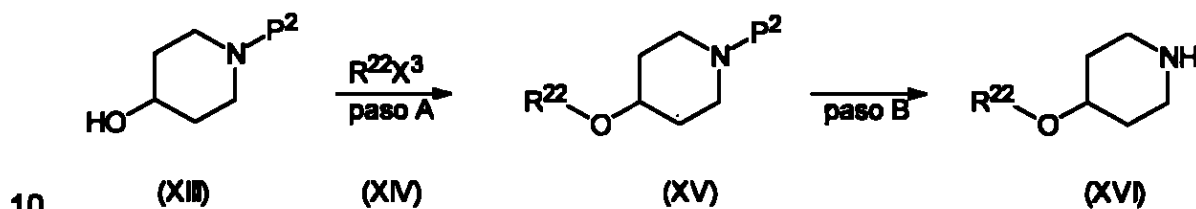
20 la reacción y disminuir la formación de subproductos. En una modalidad particularmente preferida, un compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (X) en presencia de NaBH(OAc)₃ y ácido acético en DCE a temperatura ambiente. Un compuesto de fórmula (XII) se

obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XI) por remoción del grupo protector P^1 bajo condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (XVI) de acuerdo a los procedimientos descritos en el esquema 4.

5

ESQUEMA 4



Un compuesto de fórmula (XVI) se prepara como se describe en el esquema 4 a partir de un compuesto de fórmula (XIII). El experto en la técnica será capaz de seleccionar un grupo protector P^2 adecuado para el compuesto de fórmula (XIII). Un compuesto de fórmula (XIII) se hace

15 reaccionar con un compuesto de fórmula (XIV), en donde X^3 es un grupo saliente tal como un halógeno o un éster activado, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, DBU, trietilamina o butil litio, en un solvente tal como DMF, THF, tolueno, DMAC o acetonitrilo, a una temperatura de temperatura ambiente a

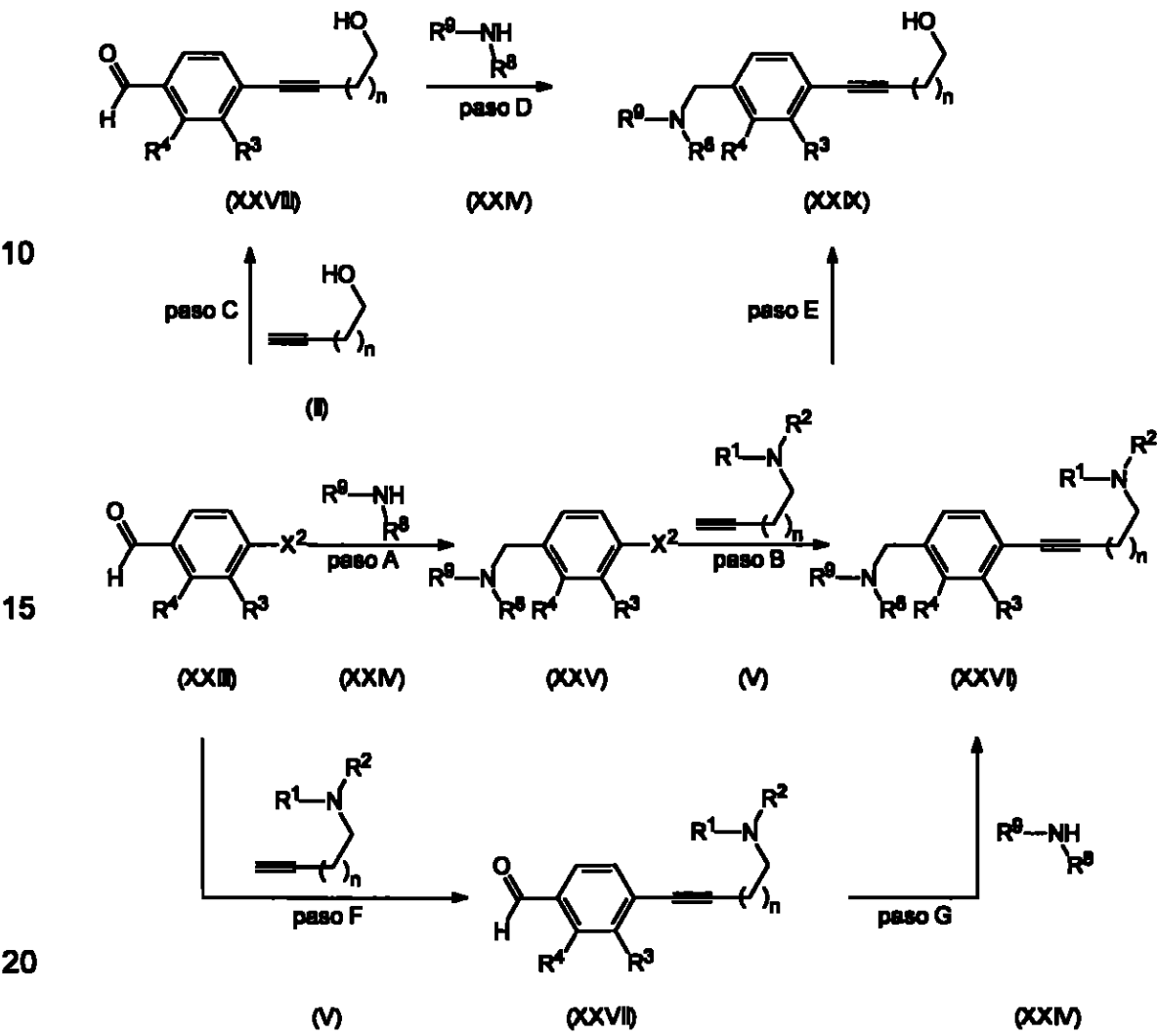
20 140°C. En forma alternativa, un compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XIV), en donde X^3 es hidroxilo y R^{22} es un grupo aromático, bajo condiciones de Mitsunobu. Un compuesto de fórmula (XVI) se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (XV) por

remoción del grupo protector P² bajo condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (XXVI) de acuerdo a los procedimientos descritos en el esquema 5.

5

ESQUEMA 5



Un compuesto de fórmula (XXVI) se prepara a partir de un compuesto de fórmula (XXIII) como se describe en el esquema 5. El grupo X²

en el compuesto de fórmula (XXIII) denota un grupo saliente, como se define en el esquema 2. Un compuesto de fórmula (XXVIII) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de fórmula (II) bajo condiciones de Sonogashira, como se describe en el esquema 2, paso A.

5 Un compuesto de fórmula (XXIX) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVIII) con un compuesto de fórmula (XXIV) bajo condiciones de aminación reductiva como se describe en el esquema 3, paso A. El experto en la técnica reconocerá que un heterociclo no aromático sustituido o no sustituido que contiene una funcionalidad de amina secundaria,

10 tal como un compuesto de fórmula (A), puede usarse en lugar del compuesto de fórmula (XXIV). Un compuesto de fórmula (XXVI) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIX) bajo las condiciones descritas en el esquema 1, paso C, o esquema 1 pasos A y B. En forma alternativa, un compuesto de fórmula (XXV) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto

15 de fórmula (XXIII) bajo condiciones de aminación reductiva, como se describe en el esquema 3, paso A. Un compuesto de fórmula (XXVI) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXV) con un compuesto de fórmula (V) bajo condiciones de Sonogashira, como se describe en el esquema 2, paso A. En forma alternativa, un compuesto de fórmula (XXVII) se

20 obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII) con un compuesto de fórmula (V) bajo condiciones de Sonogashira, como se describe en el esquema 2, paso A. Un compuesto de fórmula (XXVI) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVII) con un compuesto de

fórmula (XXIV) bajo condiciones de aminación reductiva, como se describe en el esquema 3, paso A.

D. Formulación, administración y terapia

5 Los compuestos descritos, solos o en combinación (con, por ejemplo, un antagonista del receptor H₁ de histamina), son útiles para tratar o prevenir trastornos neurológicos que incluyen trastornos de sueño/vigilia y despertar/vigilancia (por ejemplo, insomnio e intervalo del jet), trastornos de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastornos de aprendizaje y
10 memoria, disfunción cognoscitiva, migraña, inflamación neurogénica, demencia, deterioro cognoscitivo moderado (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia, trastornos de la alimentación, obesidad, mareo, vértigo, esquizofrenia, abuso de sustancias, trastornos bipolares, trastornos maniacos y depresión, así como otros trastornos mediados por el
15 receptor H₃ de histamina, tales como respuesta alérgica de vías aéreas superiores, asma, comezón, congestión nasal y rinitis alérgica, en un sujeto que necesita de los mismos.

1. Formulación y administración

20 Los compuestos o composiciones de la invención pueden formularse y administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración convencional incluyendo, pero no limitada a, administración intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica o parenteral. La

cantidad del compuesto que es efectiva para tratar dicha condición puede variar, y puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de conformidad con esta invención, o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales ácidas de adición que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, en donde los compuestos de la invención poseen una porción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o de potasio; sales de metal alcalino térreo, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

De esta manera, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes: acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsenilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato,

yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclate, tosilato, trietyoduro y valerato.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. De esta manera, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los varios trastornos descritos, con el compuesto descrito específicamente, o con un compuesto que puede no ser descrito específicamente, pero que se convierte al compuesto especificado *in vivo* después de su administración al paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Además de las sales, la invención provee los ésteres, amidas y otras formas protegidas o derivatizadas de los compuestos descritos.

En donde los compuestos de conformidad con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. En donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se entenderá que todos los isómeros y mezclas de los mismos se contemplan dentro del alcance de la

presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos, y como tales se pretende que sean incluidos dentro de la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y se pretende también que dichos solvatos sean abarcados dentro del alcance de esta invención.

La presente invención provee también composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros agentes farmacéuticos tales como antagonistas de H₁ o SSRIs. De preferencia, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación sincronizada y liberación sostenida), polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles (incluyendo jarabes y emulsiones), rocíos líquidos o en aerosol dosificados, gotas, ampolletas, dispositivos de autoinyector o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración mediante inhalación o insuflación. En forma alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez por semana o una vez por mes. Por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proveer una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo

principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de tableteo convencionales, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una

5 composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se refiere que estas composiciones de preformulación son homogéneas, se entiende que el ingrediente activo es dispersado uniformemente en toda la composición, de modo que la

10 composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente, que contienen de 5 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

15 Ejemplos incluyen 5 mg, 7 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 35 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 120 mg, 150 mg, etc. Las tabletas o píldoras de las composiciones descritas, pueden recubrirse o de otra manera combinarse para proveer una forma de dosificación que dé la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosificación interior

20 y un componente de dosificación exterior, el último estando en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden dividirse mediante una capa entérica que sirva para resistir a la desintegración en el estómago, y permite que el componente interior pase intacto en el duodeno, o que sea

retardado en su liberación. Pueden usarse varios materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, dichos materiales incluyendo muchos ácidos poliméricos con materiales tales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

- 5 Las formas líquidas en las cuales los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oralmente o mediante inyección, incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla
- 10 de algodón, aceite de cártamo, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de suspensión o dispersión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas naturales y sintéticas tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrán, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.
- 15 En donde los procedimientos para la preparación de los compuestos de conformidad con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales. tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros
- 20 individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas patrón, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante formación de sales con un ácido ópticamente

activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-tartárico, seguida de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden resolverse también mediante la formación de amidas o ésteres diastereoméricos, seguida de separación cromatográfica y remoción
5 del auxiliar quiral. En forma alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de CLAR quiral.

En forma ventajosa, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una dosis diaria individual, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.
10 Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches de piel transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrada en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, de hecho, continua,
15 más que intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, pueden
20 incorporarse también aglutinantes, lubricantes, agentes de desintegración y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas

tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

5 El compuesto de la presente invención puede administrarse también en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de la presente invención pueden suministrarse también mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales las moléculas del compuesto se acoplan. Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Dichos polímeros
15 pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamidofenol, polihidroxiethylaspartamidofenol, o polilisina de óxido de polietileno sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un
20 fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, polioésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros de bloque entrelazados o anfipáticos de hidrogeles.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores de acuerdo a regímenes de dosificación establecidos en la técnica, siempre que se requiera tratamiento de ADHD.

5 La dosificación diaria de los productos se puede hacer variar sobre una amplia escala de 1 a 1,000 mg por humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones se proveen de preferencia en forma de tabletas que contienen 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación
10 para el sujeto que se va a tratar. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra a menudo a un nivel de dosificación de alrededor de 0.01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. De preferencia, la escala es de alrededor de 0.02 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, y especialmente de alrededor de 0.05 mg/kg a
15 aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse sobre un régimen de 1 a 4 veces por día.

 Las dosificaciones óptimas que se administrarán pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la
20 preparación, y el avance de la condición de enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo edad, peso y dieta del mismo, y la hora de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

2. Terapia de combinación

Los compuestos descritos son útiles en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo antagonistas del receptor H₁, antagonistas
5 del receptor H₂, y moduladores de neurotransmisores tales como SSRIs e inhibidores de la recaptación de serotonina no selectivos (NSSRIs).

Se conocen en la técnica métodos para determinar dosis efectivas para propósitos terapéuticos y profilácticos para las composiciones farmacéuticas descritas o las combinaciones de fármaco descritas, ya sea que
10 se formulen o no en la misma composición. Para propósitos terapéuticos, el término "cantidad conjuntamente efectiva", como se usa en la presente, significa aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en combinación, que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano, que está siendo buscada por un
15 investigador, veterinario, médico u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando. Para propósitos profilácticos (es decir, inhibición del inicio o progresión de un trastorno), el término "cantidad conjuntamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de cada compuesto activo o agente farmacéutico, solo o en
20 combinación, que inhibe en un sujeto el inicio o la progresión de un trastorno, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico u otro médico clínico, en donde el retraso del trastorno es mediado, por lo menos en parte, por la modulación de uno o más receptores de histamina. De esta

manera, la presente invención provee combinaciones de dos o más fármacos en donde, por ejemplo, (a) cada fármaco se administra, independientemente, en una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva; (b) por lo menos un fármaco en la combinación se administra en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administra solo, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administra en combinación con el segundo fármaco u otros fármacos de conformidad con la invención; o (c) ambos fármacos se administran en una cantidad que es sub-terapéutica o sub-profiláctica si se administran solos, pero es terapéutica o profiláctica cuando se administran juntos. Combinaciones de tres o más fármacos son análogamente posibles. Los métodos de terapia de combinación incluyen coadministración de una formulación individual que contiene todos los agentes activos; administración esencialmente contemporánea de más de una formulación; y administración de dos o más agentes activos formulados por separado.

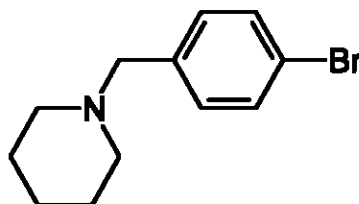
15

E. Ejemplos

EJEMPLO 1

1-(4-Bromo-bencil)-piperidina

20

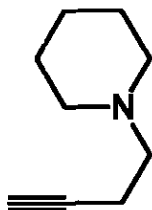


Una solución de 4-bromobenzaldehído (5 g), piperidina (2.9 mL) y ácido acético (1.5 mL) en DCE (65 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (6.9 g). Después de 27 horas, la mezcla resultante se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con DCM (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. La destilación de Kugelrohr del residuo (160°C, 5 mm de Hg), dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (5.9 g).

EJEMPLO 2

10

1-But-3-ínil-piperidina



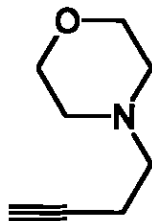
15

Una solución de éster but-3-ínico de ácido toluen-4-sulfónico (45.0 g) y piperidina (40 mL) en etanol (70 mL), se trató con una solución de carbonato de potasio (27.8 g) en agua (70 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con DCM (3x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se evaporaron. La destilación del residuo (110°C, 30 mm de Hg), dio el compuesto del título como un aceite incoloro (17.3 g).

20

EJEMPL 3**4-But-3-Inil-morfolina**

5

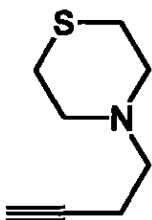


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 2 usando morfolina.

10

EJEMPLO 4**4-But-3-inil-tiomorfolina**

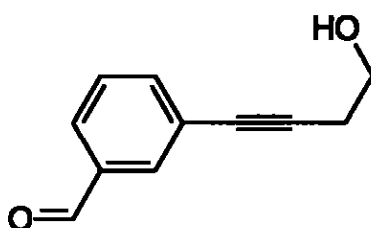
15



Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 2 usando tiomorfolina.

EJEMPLO 5

20

3-(4-Hidroxi-but-1-Inil)-benzaldehido

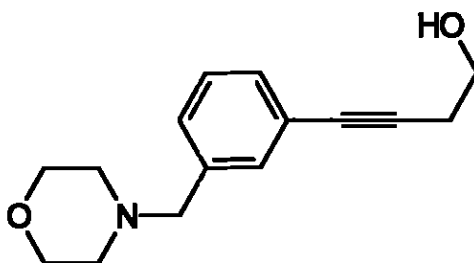
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L se equipó con una barra de agitación magnética, un condensador con una entrada de nitrógeno y dos tapones. El recipiente se cargó con 3-bromobenzaldehído (18.5 g), 3-buten-1-ol (10.5 g), trietilamina (100 mL) y THF (100 mL). A esta
5 mezcla, se añadieron entonces $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.4 g) y CuBrMe_2S (0.405 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo usando un manto de calentamiento. Después de 4 horas cuando la TLC (cromatografía de capa delgada) mostró consumo completo del bromuro, se dejó que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de fondo redondo de 1 L, y se
10 concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 250 mL de acetato de etilo. La solución se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. Los solventes se removieron del filtrado bajo presión reducida, para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (16.8 g).

15

EJEMPLO 6

4-(3-Morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-in-1-ol

20



Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 L se equipó con un agitador mecánico, un septo de caucho con una entrada de nitrógeno y un

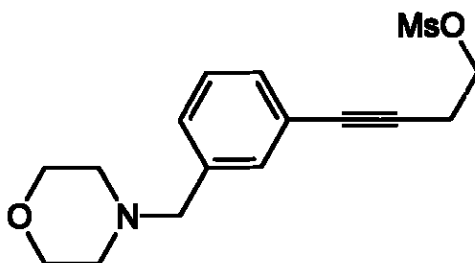
tapón. El matraz se cargó con el producto del ejemplo 5 (14.6 g) y diclorometano (250 mL). Se añadió morfolina (8.85 mL), y entonces a esta mezcla de reacción bien agitada se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (32 g) en 4 porciones iguales. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaOH acuoso (10%, p/v, 75 mL), y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación de 1 L, al cual se añadió entonces agua (100 mL). Después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo una vez con diclorometano (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. Los solventes se removieron del filtrado bajo presión reducida, para dar el producto como un aceite de color amarillo. El producto crudo se purificó mediante filtración a través de una almohadilla de gel de sílice (acetato de etilo/hexanos, 7:3), para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (13.7 g).

15

EJEMPLO 7

Ester 4-(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-ínilco de ácido metansulfónico

20

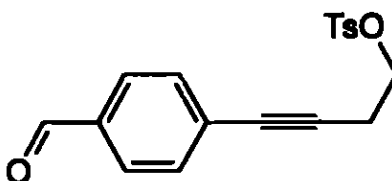


Un matraz de fondo redondo de un cuello de 500 mL se equipó con una barra de agitación magnética y septo de caucho con una entrada de

- nitrógeno. El recipiente se cargó con el producto del ejemplo 6 (13.6 g), diclorometano (100 mL) y trietilamina (8.43 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo, y una solución de cloruro de metansulfonilo (6.93 g) en diclorometano (10 mL) se añadió en gotas durante 30 minutos. Se
- 5 removió el enfriamiento, y la mezcla de reacción se dejó calentando a temperatura ambiente. Después de 1 hora cuando la TLC indicó conversión completa, se añadieron 500 mL de agua con hielo, y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación de 500 mL. El extracto orgánico se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, y se secó sobre MgSO₄.
- 10 Después de filtración, los solventes se evaporaron bajo presión reducida (evaporador giratorio, 30°C), para obtener el compuesto del título como una goma de color amarillo pálido (17.5 g).

EJEMPLO 8

- 15 Ester 4-(4-formil-fenil)-but-3-ínico de ácido toluen-4-sulfónico



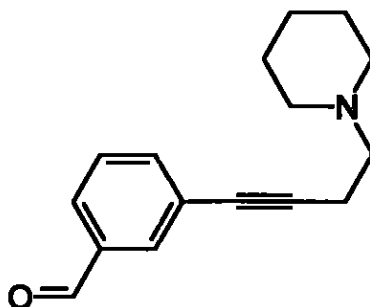
- Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (25.0 g), carbonato de
- 20 potasio (46.6 g), yoduro de cobre (I) (1.0 g), trifenilfosfina (2.8 g), paladio a 10% sobre carbono (288 mg) en agua (250 mL) y DME (250 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadió 3-butin-1-ol (25 mL). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 16 horas, se enfrió a

temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con DCM (3x50 mL), y el filtrado se diluyó con agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x400 mL), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se
5 secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2x100 mL), para dar un sólido de color café (2.1 g). A una solución de este sólido y trietilamina (7.1 mL) en DCM (100 mL), se añadió cloruro de p-toluensulfonilo a 0°C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante un periodo de
10 2.5 horas, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x40 mL) y salmuera (40 mL), y entonces se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (acetato de etilo 10-20%/hexano), dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo (6.7
15 g).

EJEMPLO 9

3-(4-Piperidin-1-il-but-1-ynil)-benzaldehído

20



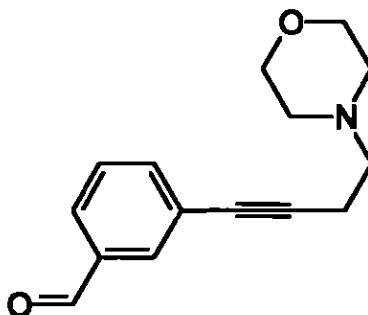
Una mezcla de 3-bromobenzaldehído (0.58 mL), carbonato de potasio (1.73 g), yoduro de cobre (I) (38 mg), trifenilfosfina (105 mg), paladio a 10% sobre carbono (220 mg) en agua (10 mL) y DME (5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se trató con una solución del producto del ejemplo 2 (1.7 g) en DME (5 mL). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con DCM (5x20 mL), y el filtrado se diluyó con agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x30 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0-3%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (734 mg).

EJEMPLO 10

15

3-(4-Morfolin-4-il-but-1-ynil)-benzaldehído

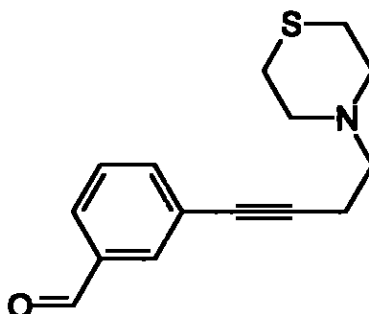
20



Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 9 usando el producto del ejemplo 3.

EJEMPLO 11**3-(4-Tiomorfolin-4-il-but-1-inil)-benzaldehído**

5

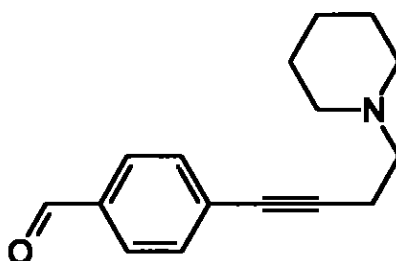


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 9 usando el producto del ejemplo 4.

10

EJEMPLO 12**4-(4-Piperidin-1-il-but-1-inil)-benzaldehído**

15

**Método A**

A una solución del producto del ejemplo 8 (8.0 g) en 1-butanol (20 mL), se añadió piperidina (2.4 mL), seguida de carbonato de sodio (1.3 g) e yoduro de potasio (81 mg). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (200 mL), y se extrajo con DCM (2x400 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con

agua (100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 6-8%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite de color café (4.6 g de una mezcla 1:1 del compuesto del título, y 1-[4-(4-
5 dibutoximetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina).

Método B

A una mezcla de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.57 g, 0.81 mmoles, 0.01 equivalentes) y CuI (0.31 g, 1.6 mmoles, 0.02 equivalentes), se añadieron
10 THF (180 mL) y Et_3N (90 mL, 0.64 moles, 8.0 equivalentes) bajo N_2 . Se burbujeó una corriente de N_2 a través de la solución durante 15 minutos, y entonces se añadió 1-but-3-inil-piperidina (11.7 g, 85 mmoles, 1.05 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se recogió un precipitado de color blanco ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$) mediante
15 filtración, y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo resultante se volvió a disolver en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó dos veces con NaOH a 1M (acuoso), se secó sobre MgSO_4 , y se vertió entonces directamente sobre una almohadilla corta de gel de sílice (neutralizada con Et_3N a 5% en hexanos), la cual se lavó entonces con EtOAc.
20 El filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar el producto como un aceite de color café oscuro (18.1 g, 75 mmoles, 92%), el cual se usó sin purificación adicional (pureza mayor de 95% mediante CLAR). MS (electroaspersión): masa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ON}$, 241.1; m/z encontrado,

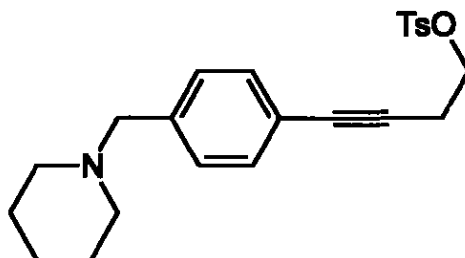
242.2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 13

Ester 4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-Ínlico de ácido toluen-4-

5

sulfónico



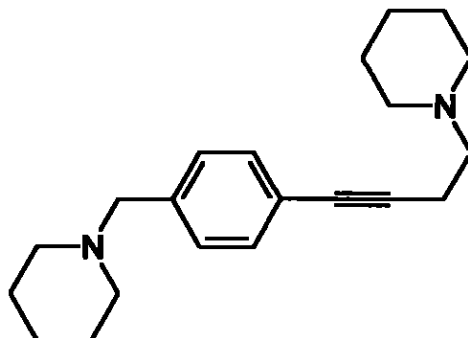
10

Una solución del producto del ejemplo 8 (2.0 g), piperidina (0.91 mL) y ácido acético (0.42 mL) en DCM (100 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1.95 g) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (30 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x300 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se diluyó en DCM (100 mL), y se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se lavó con DCM (3x200 mL). El filtrado combinado se concentró bajo presión reducida, dando el compuesto del título como un aceite de color café (2.3 g).

20

EJEMPL 14**1-[4-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina**

5



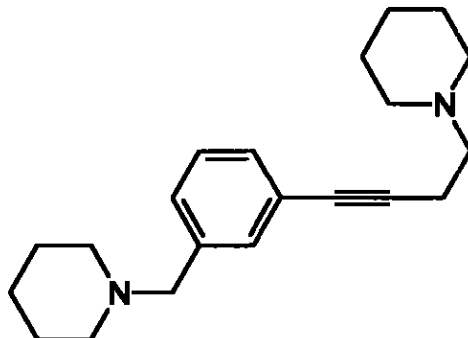
$$K_i = 1.6 \text{ nM}$$

Una mezcla del producto del ejemplo 1 (254 mg), carbonato de potasio (346 mg), yoduro de cobre (I) (7.6 mg), trifenilfosfina (21 mg), paladio a 10% sobre carbono (43 mg) en agua (2 mL) y DME (1 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se trató con una solución del producto del ejemplo 2 (343 mg) en DME (1 mL). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con DCM (3x3 mL), y el filtrado se diluyó con agua (3 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x3 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2 M a 2.5%-5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite incoloro (88 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.39-2.30 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 8H), 1.48-1.38 (m, 4H).

EJEMPL 15**1-[3-(4-Piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidina**

5

 $K_i = 0.8 \text{ nM}$

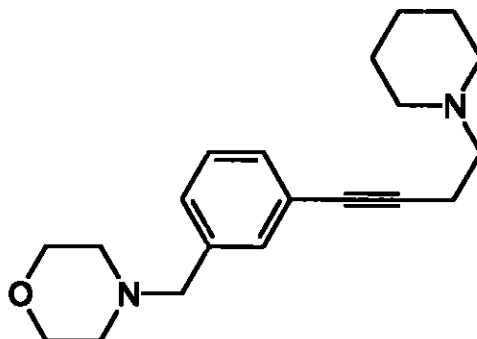
Una solución del producto del ejemplo 9 (193 mg) y piperidina
 10 (0.09 mL) en DCE (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (254 mg). Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de potasio acuoso a 10% (2 mL), y se extrajo con DCM (2x3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a
 15 2M a 0-8%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (65 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35 (br s, 1H), 7.28-7.21 (m, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.39-2.31 (m, 4H), 1.63-1.53 (m, 8H), 1.48-1.38 (m, 4H).

20

EJEMPL 16**4-[3-(4-Piperidin-1-il)-but-1-ynil]-bencil]-morfolina**

5

 $K_i = 0.8 \text{ nM}$

10

Método A

Una solución del producto del ejemplo 9 (193 mg) y morfolina (0.08 mL) en DCE (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (254 mg). Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de potasio acuoso a 10% (2 mL), y se extrajo con DCM (2x3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0-8%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (188 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36 (br s, 1H), 7.30-7.22 (m, 3H), 3.70 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.45 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.51-2.40 (m, 8H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H).

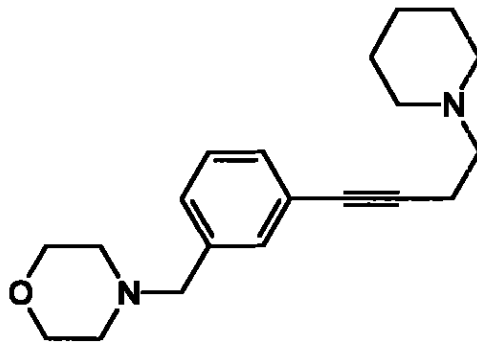
20

Método B

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL, se equipó con una barra de agitación magnética, un embudo de adición, un termómetro y un septo de caucho con una entrada de nitrógeno. El recipiente se cargó con piperidina (54 mL) y etanol anhidro (25 mL). La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo, y se añadió una solución del producto del ejemplo 7 (17.5 g) en etanol anhidro (30 mL). El baño de hielo se removió, y la mezcla de reacción se dejó calentando a temperatura ambiente. Después de 14 horas, cuando se juzgó que la reacción había concluido mediante CLAR, la mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 mL, y se concentró bajo presión reducida, hasta sequedad, bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (300 mL), se lavó con NaOH acuoso a 5% (75 mL), se secó sobre MgSO₄, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar un aceite (20 g), el cual se determinó mediante CLAR y ¹H RMN que contenía una mezcla 85:15 del compuesto del título y 4-(3-pent-4-en-1-ynil-bencil)-morfolina.

EJEMPLO 17

Diclorhidrato de 4-[3-(4-Piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-morfolina



Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 3 L, se cargó con el producto del ejemplo 16, método B (77.0 g, 0.25 moles). A esto se añadió EtOH absoluto (385 mL). La mezcla de reacción se agitó y se enfrió a aproximadamente 0°C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota durante 0.5
5 horas HCl en dioxano (4 N, 126.5 mL). El baño de hielo se removió, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción viscosa se transfirió a un embudo de adición de 500 mL, y se añadió entonces en una corriente lenta estable a un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 3 L que contenía éter (500 mL) conforme el
10 contenido del matraz se agitaba. El embudo de adición se enjuagó con EtOH absoluto (115 mL), el cual se añadió subsecuentemente a la solución de éter. Se añadió éter (500 mL) mediante un embudo de adición en una corriente lenta estable. Esto dio como resultado la formación de un precipitado de color canela pálido. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 12
15 horas. Se añadió más éter (500 mL), y la suspensión se enfrió a 0°C y se mantuvo a esa temperatura mientras se agitaba durante 3 horas. El producto se recogió mediante filtración por succión usando una frita de vidrio de porosidad media (la filtración fue lenta). La torta del filtro se rompió y se lavó con EtOH absoluto/Et₂O (1:3, 2x75 mL). El producto se secó bajo vacío y,
20 después, en un homo de vacío a 35°C durante 24 horas. La sal de diclorhidrato se obtuvo como un polvo blanquecino (80.7 g). La CLAR y la ¹H-RMN indicaron que el producto era más de 95% puro. Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 2 L equipado con un embudo de adición, un

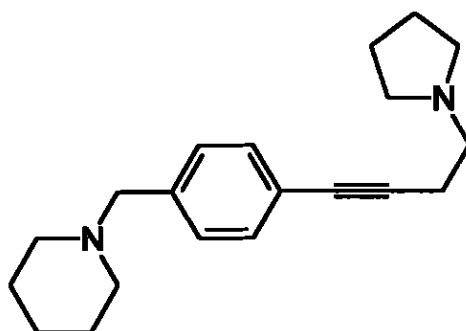
condensador de reflujo y un agitador mecánico, se cargó con la sal de diclorhidrato cruda (80.0 g). Se añadió EtOH absoluto (160 mL), y la suspensión resultante se calentó a aproximadamente 50°C. Se añadió éter (320 mL) en una corriente lenta mediante el embudo de adición. Se
5 descontinuó el calentamiento, y la suspensión se enfrió lentamente a temperatura ambiente con agitación por alrededor de 4 horas. El matraz se enfrió en un baño de hielo, se agitó y se mantuvo a 0-5°C durante ~3 horas. El precipitado se recogió mediante filtración por succión usando una frita de vidrio de porosidad media (la filtración fue lenta). La torta del filtro se rompió, y
10 se lavó con EtOH frío/Et₂O (1:2, 2x75 mL). El producto se secó en vacío a 35°C. El compuesto del título se obtuvo como un polvo blanquecino (76.2 g).

¹H RMN (400 MHz, MeOH): 1.56 (bm, 1H), 1.82-1.85 (m, 3H), 1.96-1.99 (m, 2H), 2.99-3.07 (m, 4H), 3.17-3.24 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 6H), 3.62 (bd, J = 12.7 Hz, 2H), 3.79 (bt, J=12.6 Hz, 2H), 4.01 (bd, J=12.5 Hz, 2H),
15 4.37 (s, 2H), 7.46-7.69 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 2H), 7.25 (m, 1H).

EJEMPLO 18

1-[4-(4-Pirrolidin-1-il-but-1-ínil)-bencil]-piperidina

20



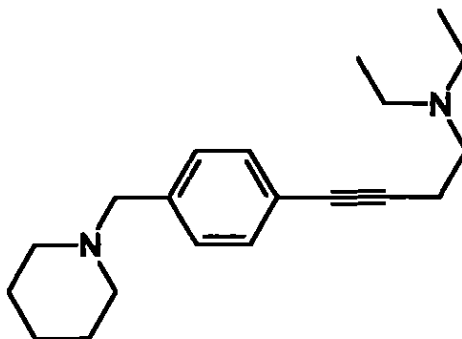
$K_i = 2.0 \text{ nM}$

Una mezcla del producto del ejemplo 13 (199 mg), pirrolidina (0.084 mL) y carbonato de potasio (69 mg) en 1:1 de etanol/agua (6 mL), se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0-5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (60 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J=8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J=8.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 6H), 2.35 (br s, 4H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.45-1.40 (m, 2H).

EJEMPLO 19

Dietil-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-ynil]-amina



$K_i = 2.4 \text{ nM}$

Una mezcla del producto del ejemplo 13 (199 mg), dietilamina (0.104 mL) y carbonato de potasio (69 mg) en 1:1 de etanol/agua (6 mL), se

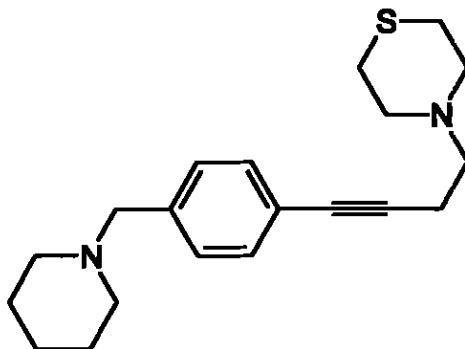
calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0-5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (21 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 6H), 2.35 (bs, 4H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 20

4-[4-(4-Piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-tiomorfolina

15



$K_i = 6.0 \text{ nM}$

20

Una mezcla del producto del ejemplo 13 (199 mg), tiomorfolina (0.062 mL) y carbonato de potasio (69 mg) en 1:1 de etanol/agua (6 mL), se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x100 mL). Las

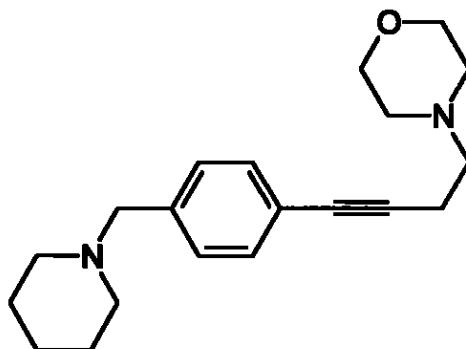
fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0-5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (27 mg).

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.83-2.80 (m, 4H), 2.74-2.68 (m, 6H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.35 (br s, 4H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.39 (m, 2H).

EJEMPLO 21

10 4-[4-(4-Piperidin-1-Ilmetil-fenil)-but-3-ynil]-morfolina

15



$K_i = 15$ nM

Una mezcla del producto del ejemplo 13 (199 mg), morfolina (0.052 mL) y carbonato de potasio (69 mg) en 1:1 de etanol/agua (6 mL), se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La

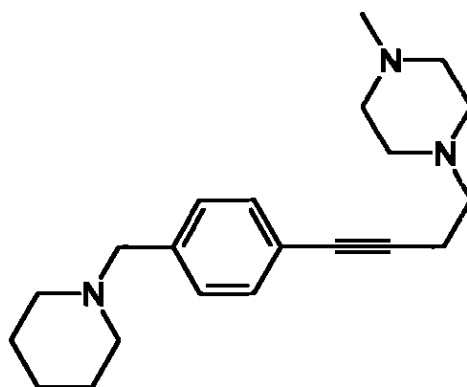
20

cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0-5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (40 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.32 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.72-2.58 (m, 4H), 2.54 (t, J=4.5 Hz, 4H), 2.35 (br s, 4H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.44-1.40 (m, 2H).

EJEMPLO 22

1-Metil-4-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-ynil]-piperazina



$K_i = 21 \text{ nM}$

Una mezcla del producto del ejemplo 13 (199 mg), 1-metilpiperazina (0.067 mL) y carbonato de potasio (69 mg) en 1:1 de etanol/agua (6 mL), se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0-5%/DCM), dio el compuesto del título

como un sólido de color blanco (13 mg).

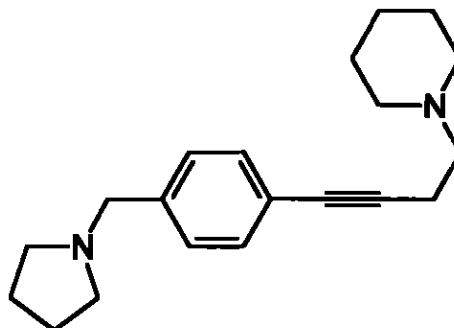
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.71-2.46 (m, 12H), 2.35 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.45-1.38 (m, 2H).

5

EJEMPLO 23

1-[4-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-ynil]-piperidina

10



$$K_i = 1.4 \text{ nM}$$

Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), pirrolidina
15 (0.125 mL) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de
20 magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite incoloro (73 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.0$

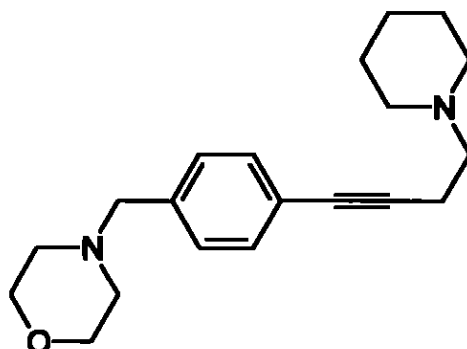
Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.50-2.45 (m, 8H), 1.79-1.76 (m, 4H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H).

EJEMPLO 24

5

4-[4-(4-Piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-morfolina

10



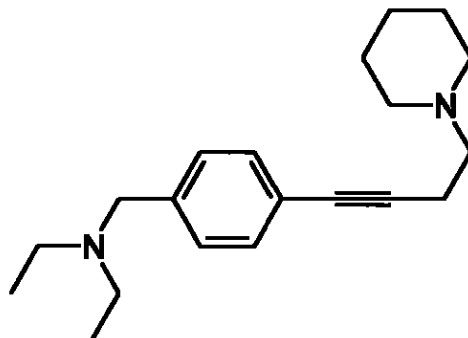
$K_i = 5.5 \text{ nM}$

Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), morfolina (0.131 mL) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 15 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2 M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del 20 título como un aceite de color amarillo (53 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 8H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 2H).

EJEMPL 25**Dietil-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina**

5

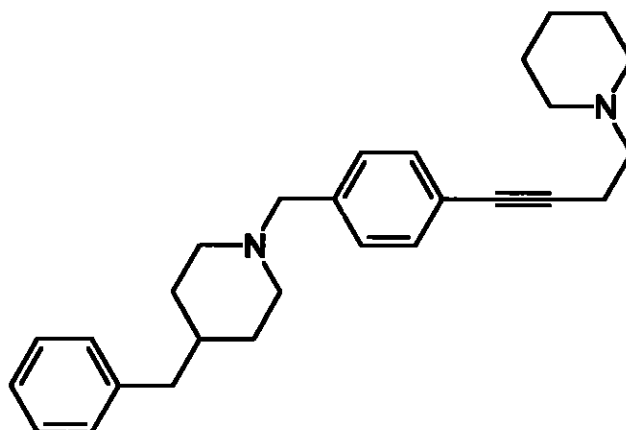
 $K_i = 1.1 \text{ nM}$

Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), dietilamina
 10 (0.155 mL) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de
 15 magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite incoloro (61 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J=8.0$
 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.52-2.45 (m, 8H), 1.63-1.57 (m, 4H),
 20 1.47-1.41 (m, 2H), 1.02 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

EJEMPL 26**1-(4-[4-(4-Bencil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil)-piperidina**

5



10

 $K_i = 2.9 \text{ nM}$

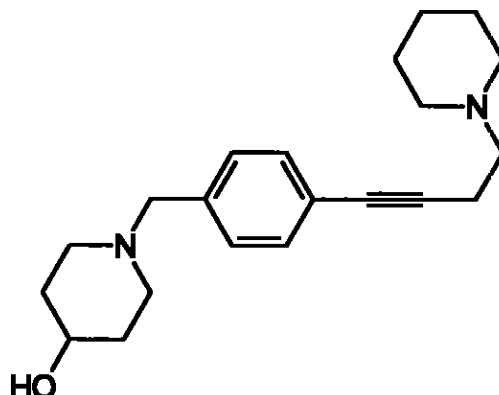
Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), 4-bencilpiperidina (0.264 mL) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del título como un sólido de color blanco (80 mg).

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28-7.15 (m, 5H), 7.12 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.83-2.80 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.52 (d, 7.0 Hz, 2H), 2.46 (br s, 4H), 1.87 (t, $J=9.9$ Hz, 2H), 1.62-1.57 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 3H), 1.34-1.24 (m, 2H).

EJEMPLO 27**1-[4-(4-Piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-piperidin-4-ol**

5

 $K_i = 1.7 \text{ nM}$

10

Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), 4-hidroxipiperidina (152 mg) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del

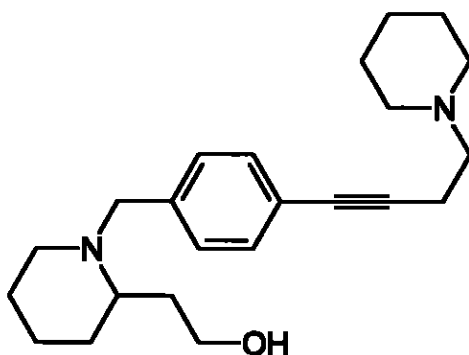
15 título como un aceite incoloro (60 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.75-2.57 (m, 6H), 2.47 (br s, 4H), 2.13 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 5H), 1.47-1.41 (m, 3H).

20

EJEMPL 28**2-{1-[4-(4-Piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-2-il}-etanol**

5



$$K_i = 0.4 \text{ nM}$$

10 Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), 2-piperidinoetanol (194 mg) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases

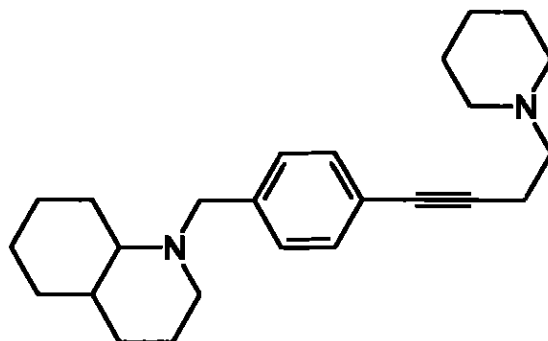
15 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite incoloro (9 mg).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.15 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.43 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 2.74-2.57 (m, 7H), 2.47 (br s, 5H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.97-1.25 (m, 11H).

20

EJEMPLO 29**1-[4-(4-Piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-decahidro-quinolina**

5



$$K_i = 0.8 \text{ nM}$$

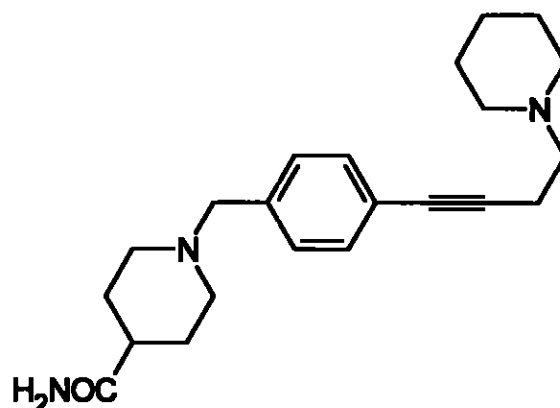
Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg),
 10 decahidroquinolina (0.224 mL) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se
 trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente.
 Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio
 acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las
 fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron
 15 (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La
 cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el
 compuesto del título como un aceite incoloro (29 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.0$
 Hz, 2H), 4.03 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J=11.1$ Hz,
 20 1H), 2.68-2.57 (m, 5H), 2.47 (br s, 5H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.95-0.83 (m, 18H).

EJEMPLO 30**Amida de ácido 1-[4-(4-Piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-**

carboxílico

5



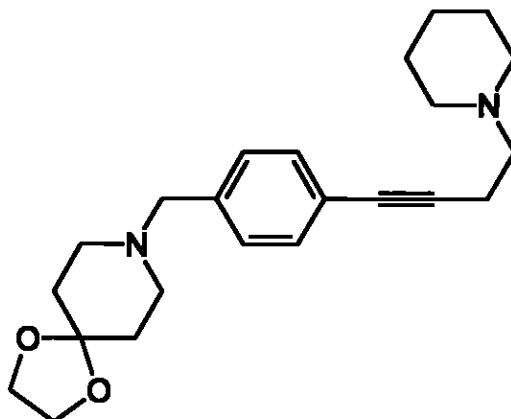
$$K_i = 1.6 \text{ nM}$$

Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg),
 10 isonipecotamida (192 mg) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató
 con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después
 de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a
 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases
 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato
 15 de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del
 residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del
 título como un sólido de color blanco (87 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$
 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.67-2.57 (m, 4H), 2.51-2.45 (m, 8H), 1.77-
 20 1.71 (m, 5H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H).

EJEMPLO 31**8-[4-(4-Piperidin-1-il-but-1-ínil)-bencil]-1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano**

5

 $K_i = 1.8 \text{ nM}$

10

Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decano (0.192 mL) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las

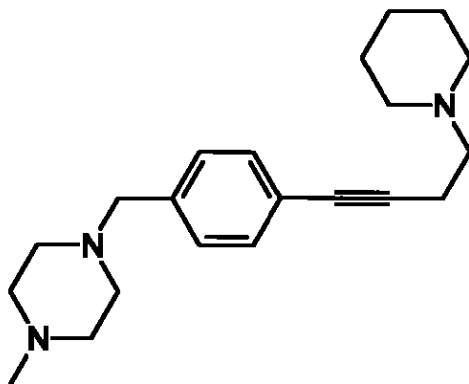
15 fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite incoloro (108 mg).

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.45 (br s, 1H), 5.31 (br s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (br s, 4H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.79-1.57 (m, 7H), 1.47-1.41 (m, 2H).

EJEMPL 32**1-Metil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-piperazina**

5

 $K_i = 0.7 \text{ nM}$

10

Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), 1-metilpiperazina (0.166 mL) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite incoloro (65 mg).

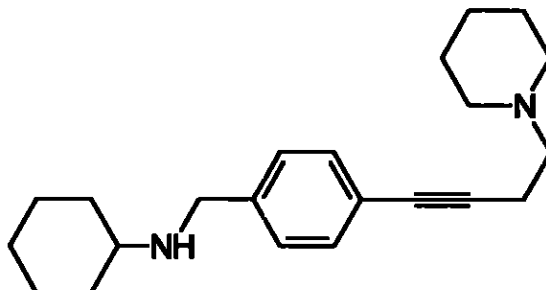
15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (br s, 12H), 2.28 (s, 3H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H).

20

EJEMPL 33**Ciclohexil-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-ínil)-bencil]-amina**

5

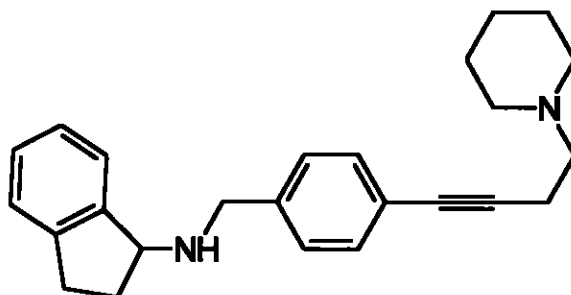
 $K_i = 0.5 \text{ nM}$

Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg),
 10 ciclohexilamina (0.172 mL) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató
 con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después
 de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a
 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases
 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato
 15 de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del
 residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del
 título como un aceite incoloro (95 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$
 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.49-2.40 (m, 5H), 1.92-1.86 (m, 2H),
 20 1.76-1.69 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.29-1.05 (m, 6H).

EJEMPL 34**Indan-1-il-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-amina**

5



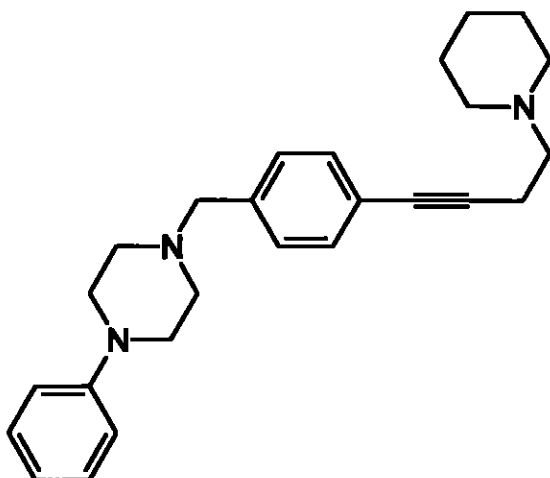
$$K_i = 1.3 \text{ nM}$$

Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), 1-aminoindio
 10 (0.192 mL) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de
 15 magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite incoloro (118 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.37-7.28 (m, 8H), 4.27 (t, 6.6 Hz, 1H), 3.88 (d, 5.6 Hz, 2H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 20 4H), 2.49-2.57 (m, 5H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H).

EJEMPLO 35**1-Fenil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-piperazina**

5



10

 $K_i = 7.0 \text{ nM}$

Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), 1-fenilpiperazina (0.229 mL) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a

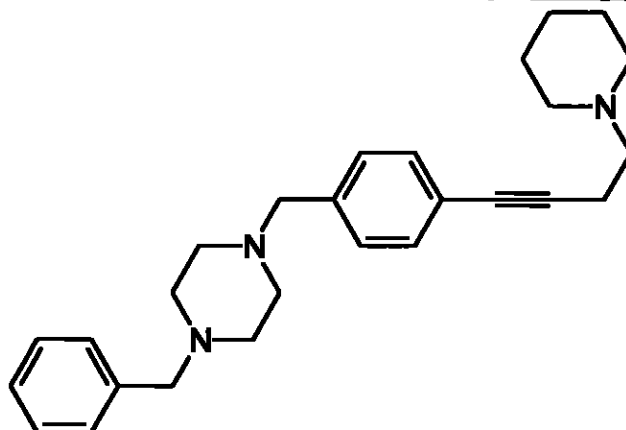
15 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite incoloro (38 mg).

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.09-7.05 (m, 4H), 6.74 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.67 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.01 (t, 4.9 Hz, 4H), 2.50-2.39 (m, 8H), 2.29 (br s, 4H), 1.45-1.37 (m, 4H), 1.30-1.23 (m, 2H).

EJEMPL 36**1-Bencil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina**

5



10

 $K_i = 9.0 \text{ nM}$

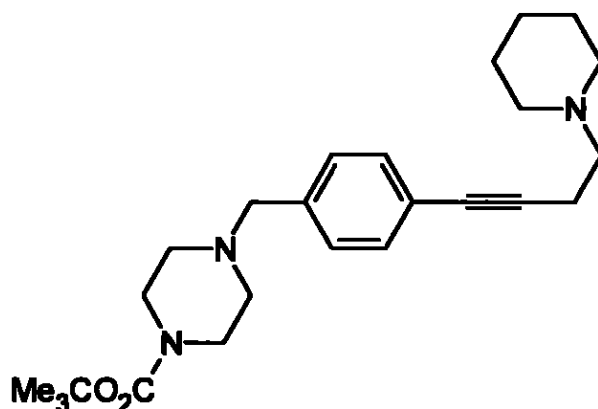
Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), 1-bencilpiperazina (0.261 mL) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite incoloro (136 mg).

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.38-7.21 (m, 9H), 3.51 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.46 (br s, 10H), 1.62-1.56 (m, 6H), 1.47-1.42 (m, 2H).

EJEMPLO 37**Ester ter-butilico de ácido 4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-piperazin-1-carboxílico**

5



10

 $K_i = 15 \text{ nM}$

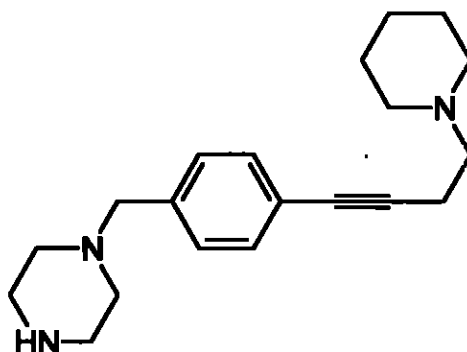
Una solución del producto del ejemplo 12 (241 mg), 1-piperazincarboxilato de ter-butilo (559 mg) y ácido acético (0.067 mL) en DCM (2 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del título como un sólido de color blanco (218 mg).

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.43-3.40 (m, 4H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (br s, 4H), 2.36 (br s, 4H), 1.64-1.57 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

EJEMPL 38**1-[4-(4-Piperidin-1-yl-but-1-ynil)-bencil]-piperazina**

5

 $K_i = 1.3 \text{ nM}$

10

Una solución del producto del ejemplo 37 (184 mg) en 1,4-dioxano (7 mL) se trató con HCl a 4N en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó, y la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con metanol a 10% en DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 1-6%/DCM), dio el compuesto del título como un sólido de color blanco (97 mg).

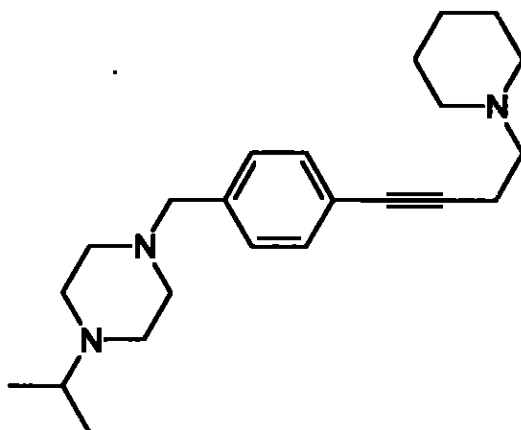
15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.91 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.48-2.43 (m, 8H), 1.64-1.58 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H).

20

EJEMPL 39**1-Isopropil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina**

5



10

 $K_i = 1.3 \text{ nM}$

Una solución del producto del ejemplo 38 (74 mg), acetona (5 mL) y ácido acético (0.014 mL) en DCM (3 mL), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (67 mg) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla resultante se trató con hidróxido de sodio acuoso a 10% (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía del residuo (amoníaco metanólico a 2M a 0.5-5.5%/DCM), dio el compuesto del título como un aceite incoloro (65 mg).

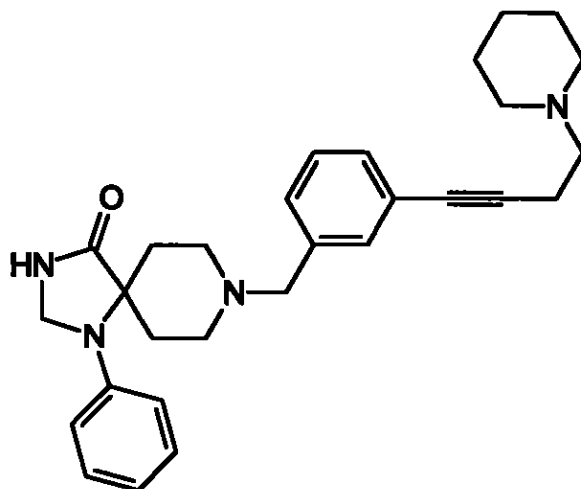
20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.68-2.47 (m, 16H), 1.66 (br s, 1H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.04 (d, $J=6.5$ Hz, 2H).

EJEMPLO 40**1-Fenil-8-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-1,3,8-triaza-
espiro[4.5]decan-4-ona**

5

10

 $K_i = 2.0 \text{ nM}$

Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

15

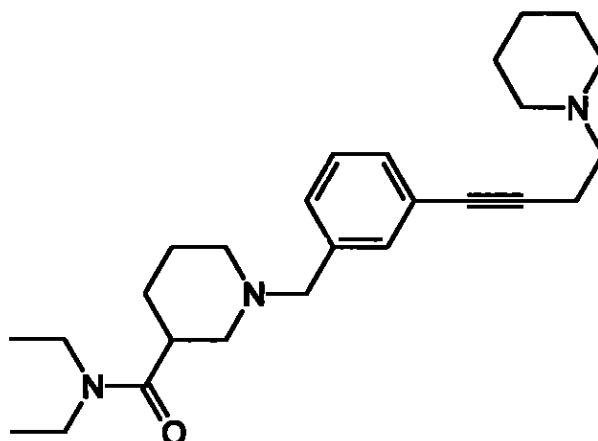
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.41 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.94-6.85 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.84-2.58 (m, 10H), 2.47 (bs, 4H), 1.65 (d, 23.2 Hz, 2H), 1.62-1.58 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H).

20

EJEMPL 41**Dietilamida de ácido 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-piperidin-3-carboxílico**

5

10

 $K_i = 3.0 \text{ nM}$

Preparada en forma análoga el ejemplo 15 usando dietilamida de ácido piperidin-3-carboxílico.

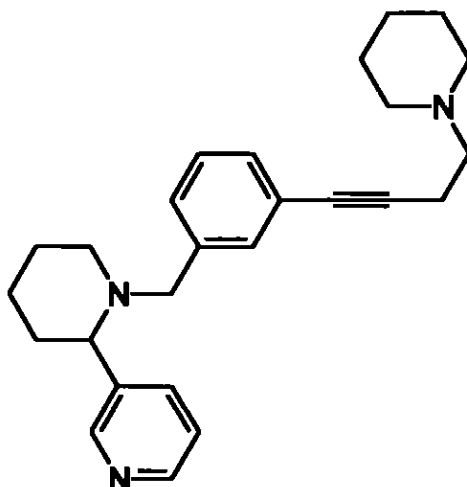
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.38-3.25 (m, 4H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.75-2.57 (m, 5H), 2.46-2.42 (m, 4H), 2.19 (t, $J=11.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.77-1.42 (m, 10H), 3.94 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.07 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H).

20

EJEMPL 42**1-[3-(4-Piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-[1,2,3']-bipiridinilo**

5

10

 $K_i = 11 \text{ nM}$

Preparado en forma análoga el ejemplo 15 usando 1,2,3,4,5,6-hexahidro-[2,3']bipiridinilo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.64 (d, $J=2.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 7.80 (d, $J=7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.81-7.12 (m, 5H), 3.64 (d, $J=13.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.94 (d, $J=11.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.79 (d, $J=13.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.60-2.58 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.66-1.39 (m, 10H).

20

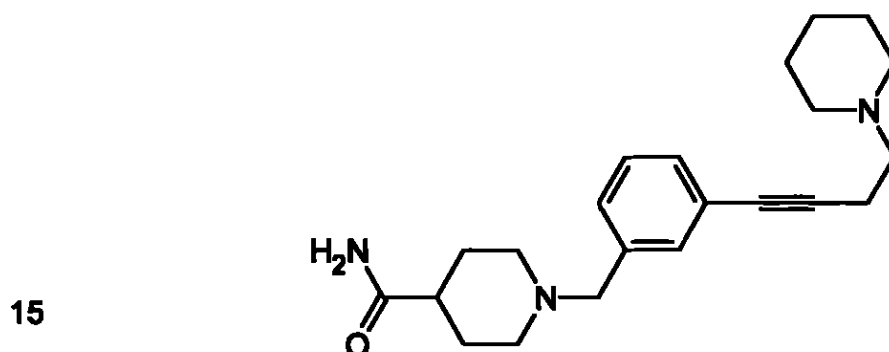
$K_i = 9.0 \text{ nM}$

Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando 2-piperazin-1-il-pirimidina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.29 (d, $J=4.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H),
 5 7.31-7.22 (m, 3H), 6.46 (t, $J=4.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.82 (t, $J=5.1 \text{ Hz}$, 4H), 3.50 (s, 2H),
 2.68-2.58 (m, 4H), 2.50-2.47 (m, 8H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H).

EJEMPLO 45

Amida de ácido 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-piperidin-4-
 10 **carboxílico**



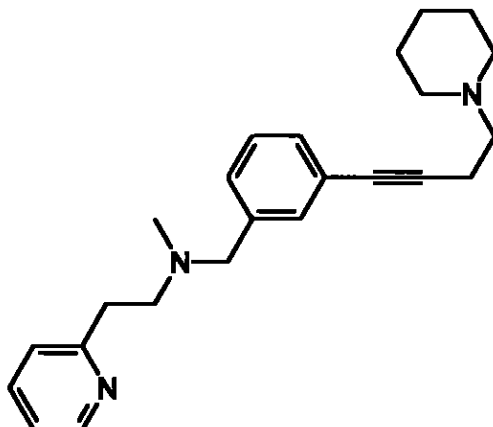
$K_i = 2.0 \text{ nM}$

Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando amida de ácido piperidin-4-carboxílico.

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.29 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31-7.23
 (m, 3H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.02 (d, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.48-
 2.42 (m, 8H), 2.19-2.13 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.46-
 1.45 (m, 2H).

EJEMPL 46**Metil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-(2-piridin-2-il-etil)-amina**

5

 $K_i = 4.0 \text{ nM}$

10

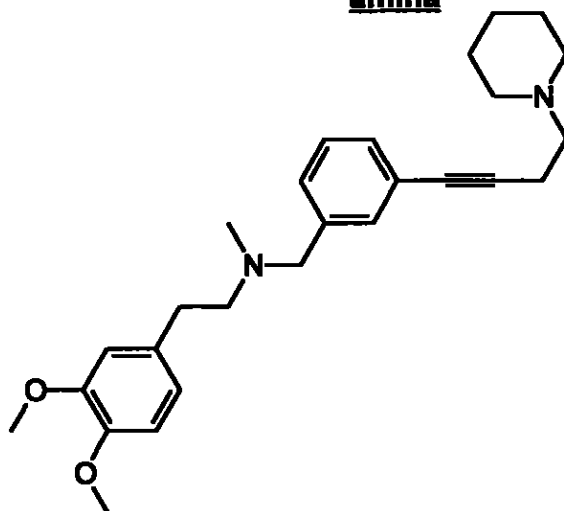
Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando metil-(2-piridin-2-il-etil)-amina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.53-8.51 (m, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.30-7.09 (m, 6H), 3.51 (s, 2H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H).

15

EJEMPLO 47**[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-metil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina**

20



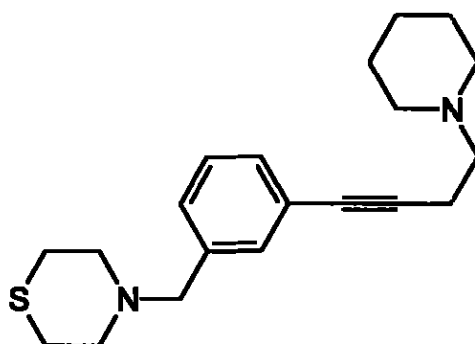
$K_i = 3.0 \text{ nM}$

Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.36 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 6.80-6.71 (m, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.68-2.57 (m, 6H), 2.46 (bs, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.63-1.59 (m, 4H), 1.47-1.44 (m, 2H).

EJEMPLO 48

4-[3-(4-Piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-tiomorfolina



15

$K_i = 1.0 \text{ nM}$

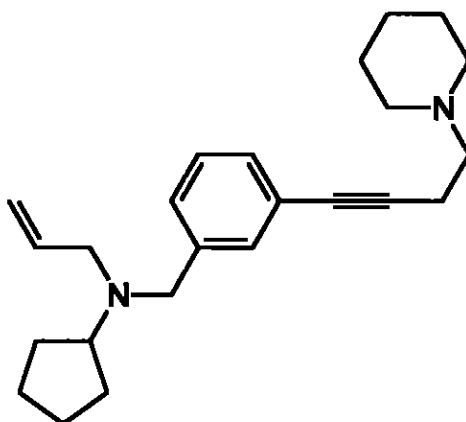
Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando tiomorfolina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.69-2.57 (m, 12H), 2.47 (s, 4H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H).

20

EJEMPL 49**Alil-ciclopentil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina**

5



10

 $K_i = 2.0 \text{ nM}$

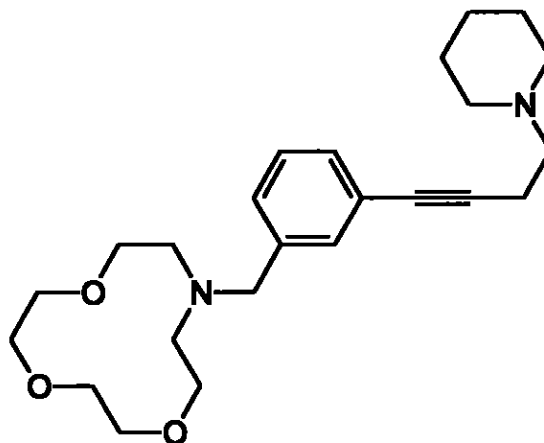
Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando alil-ciclopentil-amina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.37 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 3H), 5.94-5.84 (m, 1H), 5.16-5.09 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.13-3.07 (m, 3H), 2.69-2.57 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.67-1.43 (m, 12H).

15

EJEMPLO 50**10-[3-(4-Piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-1,4,7-trioxa-10-aza-ciclododecano**

20



$K_i = 2.0 \text{ nM}$

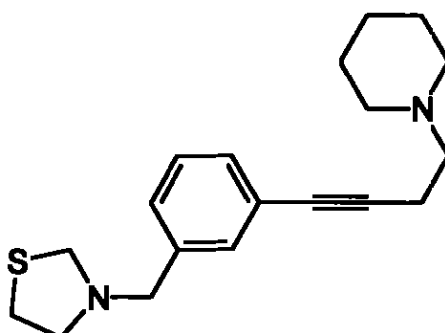
Preparado en forma análoga al ejemplo 15 usando 1,4,7-trioxa-10-aza-ciclododecano.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.38 (s, 1H), 7.30-7.19 (m, 3H), 3.72-2.69 (m, 8H), 3.64-3.62 (m, 6H), 2.74 (t, $J=4.9 \text{ Hz}$, 4H), 2.68-2.58 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 1.63-1.57 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H).

EJEMPLO 51

1-[4-(3-Tiazolidin-3-ilmetil)-fenil]-but-3-ynil]-piperidina

10



15

$K_i = 1.0 \text{ nM}$

Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando tiazolidina.

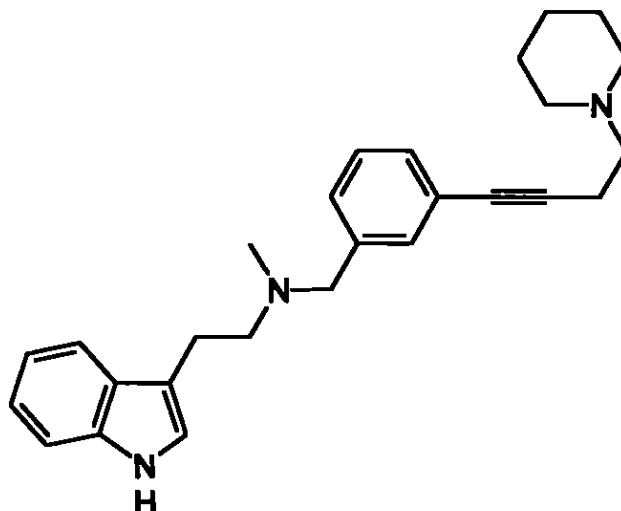
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.41 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.09 (t, $J=6.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J=6.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.68-2.58 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 1.63-1.58 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H).

20

EJEMPL 52**[2-(1H-Indol-3-il)-etil]-metil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina**

5

10

 $K_i = 2.0 \text{ nM}$

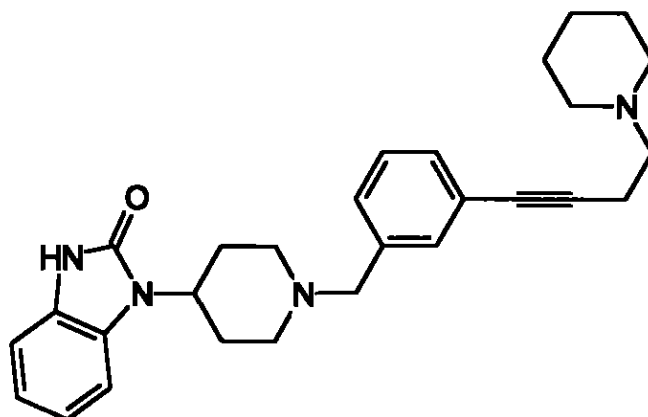
Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando [2-(1H-indol-3-il)-etil]-metil-amina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8.11 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.36-7.01 (m, 8H), 3.54 (s, 2H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.75-2.58 (m, 6H), 2.48 (bs, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.63-1.59 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H).

20

EJEMPL 53**1-{1-[3-(4-Piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-il}-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona**

5



10

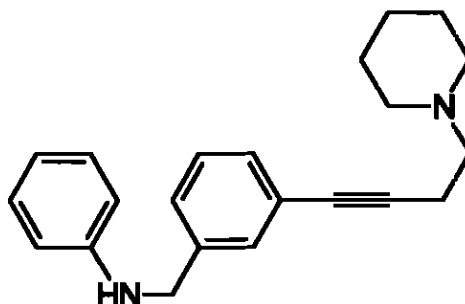
 $K_i = 1.0 \text{ nM}$

Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.35 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 3H), 5.41 (d, 30.1 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.90 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H),
 15 2.68-2.57 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.88-1.63 (m, 4H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 2H).

EJEMPLO 54**Fenil-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-amina**

20



$K_i = 110 \text{ nM}$

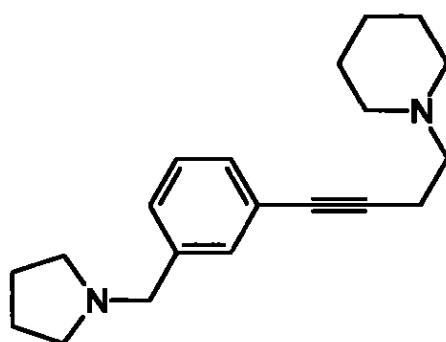
Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando anilina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.41 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.72 (t, $J=7.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.63-6.61 (m, 2H), 4.29 (d, $J=5.2 \text{ Hz}$, 2H),
 5 4.03 (bs, 1H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.46 (bs, 4H), 2.18 (s, 1H), 1.62-1.57 (m, 4H), 1.47-1.44 (m, 2H).

EJEMPLO 55

1-(4-(3-Pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-ynil)-piperidina

10



15

$K_i = 1.0 \text{ nM}$

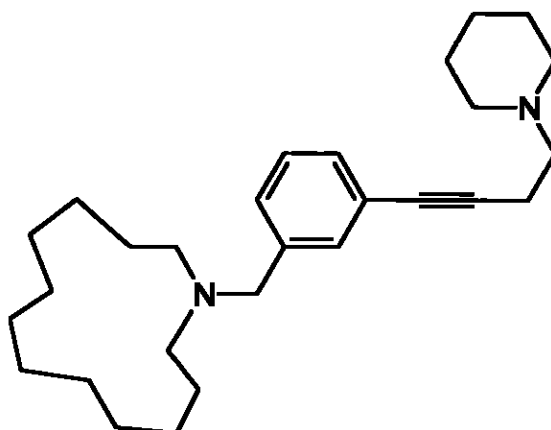
Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando pirrolidina.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.51-2.46 (m, 8H), 1.79-1.76 (m, 4H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H).

20

EJEMPL 56**1-[3-(4-Piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-azaciclodecano**

5



10

 $K_i = 13 \text{ nM}$

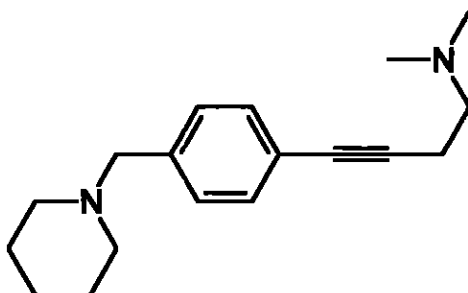
Preparada en forma análoga al ejemplo 15 usando azaciclodecano.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7.37 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.50 (bs, 4H), 2.36-2.33 (m, 8H), 1.65-1.38 (m, 26H).

15

EJEMPLO 57**Dimetil-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-3-ynil]-amina**

20



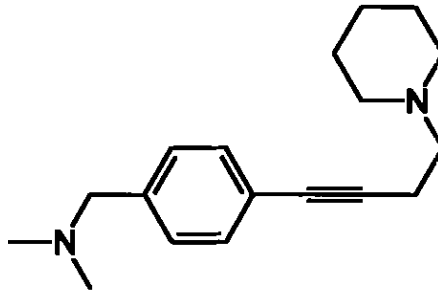
Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 19 usando

clorhidrato de dimetilamina.

EJEMPLO 58

Dimetil-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-amina

5



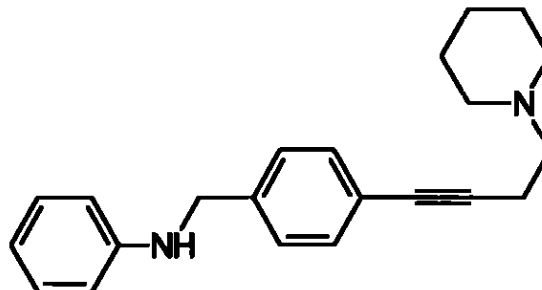
10

Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 23 usando clorhidrato de dimetilamina.

EJEMPLO 59

Fenil-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-amina

15

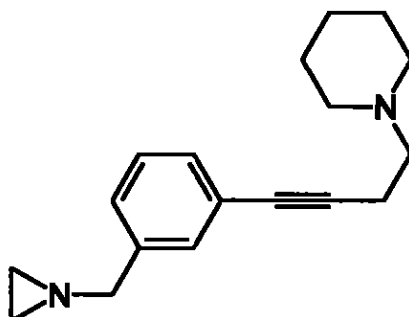


20

Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 23 usando anilina.

EJEMPL 60**1-[4-(3-Aziridin-1-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-piperidina**

5

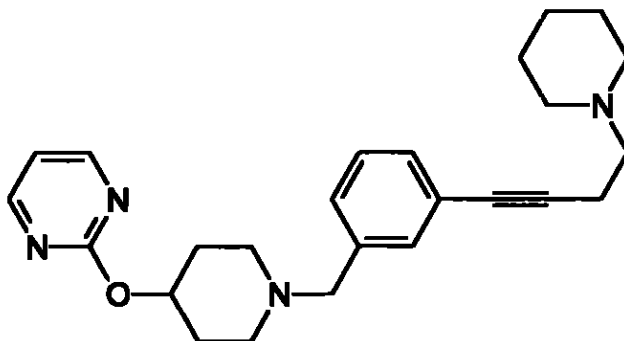


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando clorhidrato de aziridina.

10

EJEMPLO 61**2-[1-[3-(4-Piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperidin-4-iloxi]-pirimidina**

15

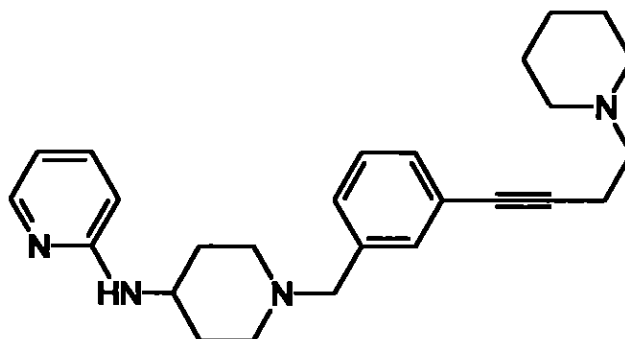


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando 2-(piperidin-4-iloxi)-pirimidina.

20

EJEMPL 62**4-[4-(3-(4-Piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil)-piperidin-4-il]-piridin-2-il-amina**

5

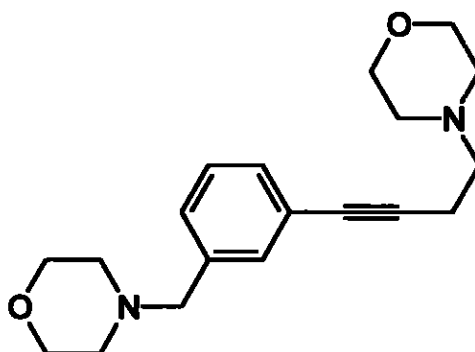


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando piperidin-4-il-piridin-2-il-amina.

10

EJEMPLO 63**4-[4-(3-(Morfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-ynil)-morfolina**

15

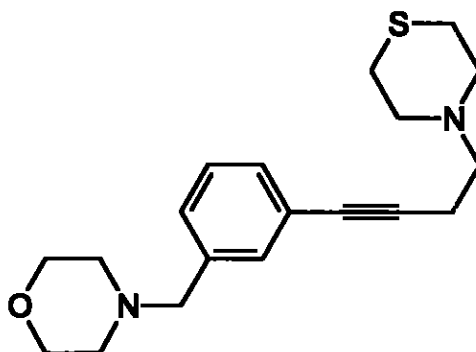


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando el producto del ejemplo 10 y morfolina.

20

EJEMPL 64**4-[3-(4-Tiomorfolin-4-Il-but-1-inil)-bencil]-morfolina**

5

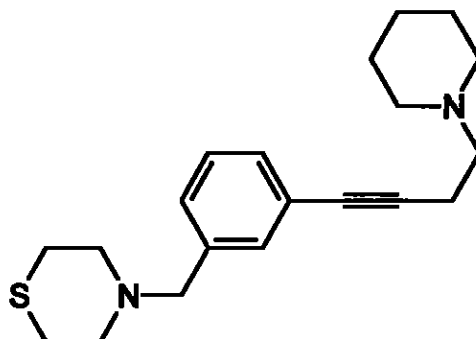


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando el producto del ejemplo 11 y morfolina.

10

EJEMPLO 65**4-[3-(4-Piperidin-1-Il-but-1-inil)-bencil]-tiomorfolina**

15

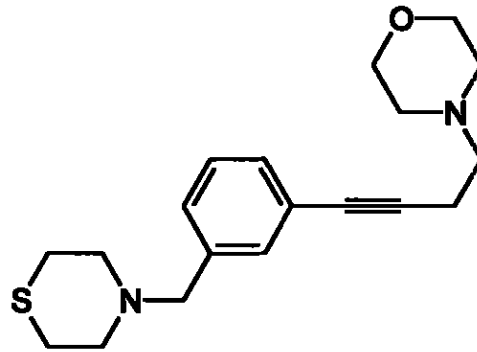


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando tiomorfolina.

20

EJEMPL 66**4-[4-(3-Tiomorfolin-4-ilmetil-fenil)-but-3-inil]-morfolina**

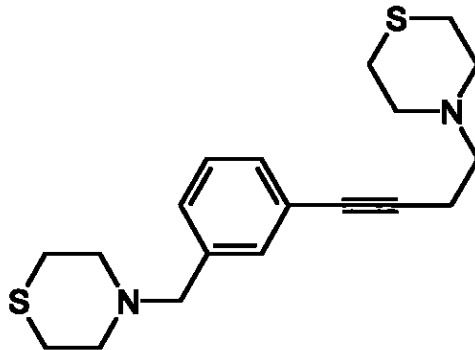
5



10 Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando el producto del ejemplo 10 y tiomorfolina.

EJEMPLO 67**4-[3-(4-Tiomorfolin-4-il-but-1-inil)-bencil]-tiomorfolina**

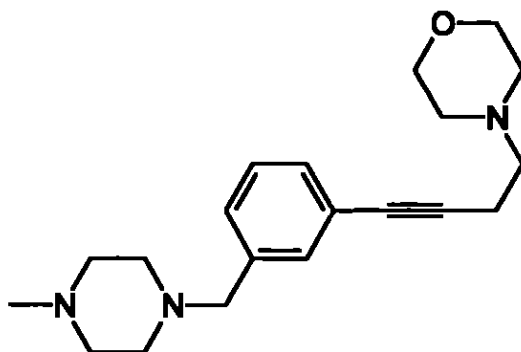
15



20 Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando el producto del ejemplo 11 y tiomorfolina.

EJEMPL 68**4-{4-[3-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil}-morfolina**

5

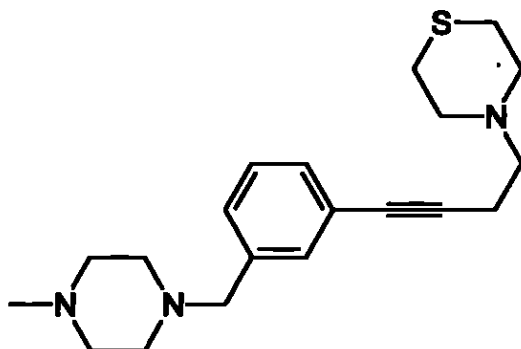


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando el producto del ejemplo 10 y 1-metilpiperazina.

10

EJEMPLO 69**4-{4-[3-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil}-tiomorfolina**

15

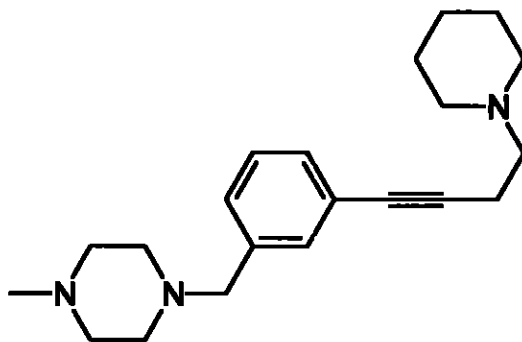


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando el producto del ejemplo 11 y 1-metilpiperazina.

20

EJEMPLO 70**1-Metil-4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-piperazina**

5

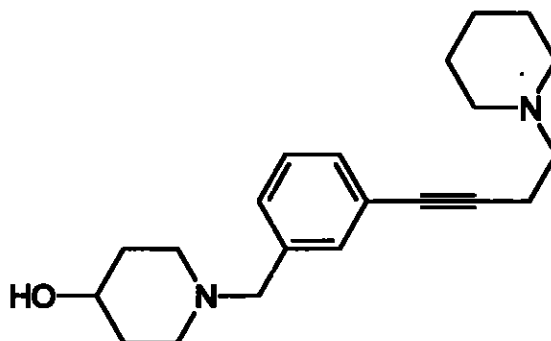


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando 1-metilpiperazina.

10

EJEMPLO 71**1-[3-(4-Piperidin-1-il-but-1-ynil)-bencil]-piperidin-4-ol**

15

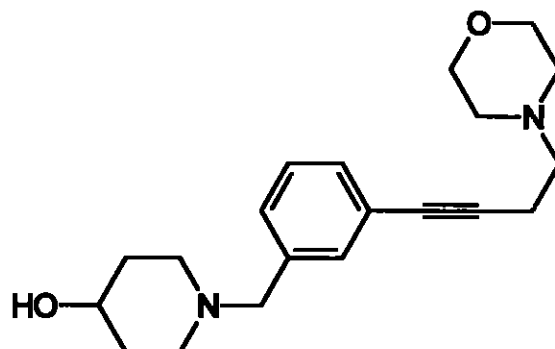


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando piperidin-4-ol.

20

EJEMPLO 72**1-[3-(4-Morfolin-4-il-but-1-Il)-bencil]-piperidin-4-ol**

5

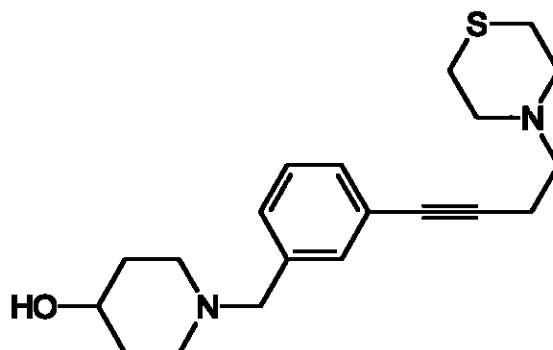


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando el producto del ejemplo 10 y piperidin-4-ol.

10

EJEMPLO 73**1-[3-(4-Tiomorfolin-4-il-but-1-Il)-bencil]-piperidin-4-ol**

15

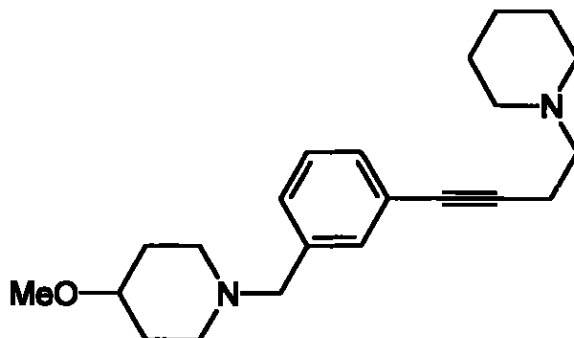


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando el producto del ejemplo 11 y piperidin-4-ol.

20

EJEMPL 74**1-{4-[3-(4-Metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil}-piperidina**

5

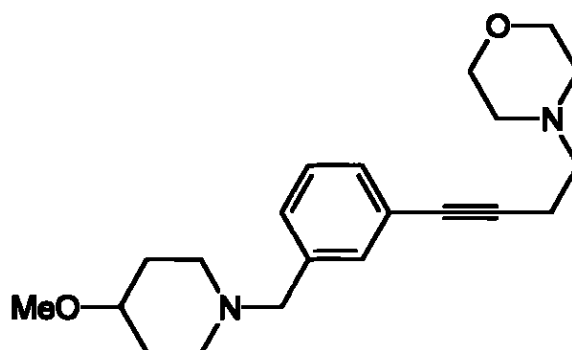


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando 4-metoxipiperidina.

10

EJEMPLO 75**4-{4-[3-(4-Metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil}-morfolina**

15

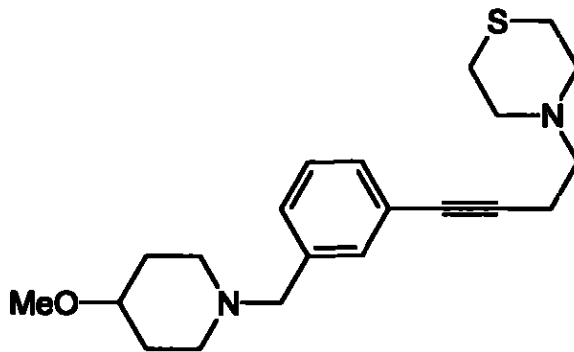


Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando el producto del ejemplo 10 y 4-metoxipiperidina.

20

EJEMPL 76**4-{4-[3-(4-Metoxi-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-ynil}-tiomorfollina**

5



Puede prepararse en forma análoga al ejemplo 15 usando el producto del ejemplo 11 y 4-metoxipiperidina.

10

EJEMPLO 77**Métodos biológicos *in vitro***

15

Transfección de células con receptor de histamina de humano

Se separó una placa de cultivo de tejidos de 10 cm con una monocapa confluyente de células SK-N-MC dos días antes de la transfección. Mediante el uso de técnica estéril, se removieron los medios, y se separaron las células de la placa mediante la adición de tripsina. Una quinta parte de las células se colocó entonces sobre una nueva placa de 10 cm. Se desarrollaron las células en una incubadora a 37°C con CO₂ a 5% en medio mínimo esencial de Eagle con suero de bovino fetal a 10%. Después de dos días, las células eran aproximadamente 80% confluentes. Estas se removieron de la

20

placa con tripsina, y se transformaron a pellas en una centrifuga clínica. La pella se resuspendió entonces en 400 μ L de medio completo, y se transfirió a un recipiente de mezclado de electroporación con un espacio de 0.4 cm entre los electrodos. Se añadió 1 μ g de ADNc superenrollado del receptor H_3 a las células, y se mezcló. El voltaje para la electroporación se ajustó a 0.25 kV, y la capacitancia se ajustó a 960 μ F. Después de la electroporación, las células se diluyeron en 10 ml de medio completo, y se depositaron en cuatro placas de 10 cm. Debido a la variabilidad en la eficiencia de la electroporación, se depositaron cuatro concentraciones diferentes de células. Las relaciones usadas fueron: 1:20, 1:10, 1:5, añadiéndose el resto de las células a la cuarta placa. Se dejó que las células se recuperaran durante 24 horas antes de añadir los medios de selección (medios completos con 600 μ g/mL de G418). Después de 10 días, las placas se analizaron para la supervivencia de las colonias de células. Se usaron placas con colonias bien aisladas. Las células de las colonias individuales se aislaron y se pusieron a prueba. Se usaron células SK-N-MC, debido a que dan acoplamiento eficiente para inhibición de adenilato ciclase. Los clones que dieron la inhibición más vigorosa de adenilato ciclase en respuesta a la histamina, se usaron para estudios posteriores.

20

Unión de [3 H]-N-metilhistamina

Las pellas de células SK-N-MC que expresan el receptor H_3 de histamina, fueron homogenizadas en Tris-HCl a 20 mM/EDTA a 0.5 mM. Los

sobrenadantes de una centrifugación a 800 g se colectaron, y se volvieron a centrifugar a 30,000 g durante 30 minutos. Las pellas se volvieron a homogenizar en Tris a 50 mM/EDTA a 5 mM (pH 7.4). Las membranas se incubaron con [³H]-N-metilhistamina a 0.8 nM más/menos compuestos de prueba durante 45 minutos a 25°C, y se cosecharon mediante filtración rápida sobre filtros de fibra de vidrio GF/C (pretratados con polietilenimina a 0.3%), seguida de cuatro lavados con regulador de pH enfriado en hielo. Los filtros se secaron, se añadieron a 4 mL de un coctel de escintilación, y se contaron entonces en un contador de escintilación de líquidos. La unión no específica se definió con histamina a 10 µM. Los valores de pK_i se calcularon con base en una K_d de 800 pM y una concentración de ligando ([L]) de 800 pM de acuerdo a la fórmula:

$$K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / K_d))$$

15 Métodos biológicos *in vivo*

Dilucidación de la absorción oral y perfiles de penetración de la barrera hemoencefálica por antagonistas del receptor H₃ en la rata

Se usó un sistema *in vivo* de rata para determinar los perfiles de penetración de la barrera hemoencefálica y la cinética de varios antagonistas del receptor H₃ después de administración oral individual de bolo.

Se alojó a ratas Sprague Dawley hembras (~300 gramos de peso corporal) de acuerdo con los estándares institucionales, y se dejó que se

aclimataran durante por lo menos 7 días antes del estudio. Cada antagonista de H₃ se formuló en hidroxipropilmetilcelulosa a 0.5% a una concentración de 1 mg/mL para dosificación oral. El compuesto de prueba se administró a cada uno de ocho animales como una dosis oral individual de 10 mL/kg (10 mg/kg).

- 5 La solución de dosificación restante se retuvo para análisis. Dos animales de cada grupo original de ocho fueron sometidos a eutanasia mediante asfixia con CO₂ a t = 1, 6, 24 y 48 horas. Después de que cada animal fue sometido a eutanasia, se tomó una muestra de 0.1 mL de su sangre mediante punción cardiaca, y se extirpó su cerebro mediante disección de los huesos del
- 10 cráneo, y se colocó en un tubo cónico de 50 mL pesado previamente, sobre hielo seco.

La sangre se añadió a 0.3 mL de ácido trifluoroacético a 6%, y la muestra acidificada se sometió a acción de remolino, y se centrifugó entonces (5 minutos a 14,000 rpm en una microcentrífuga). El sobrenadante claro se

15 retuvo para análisis. El cerebro congelado se pesó, se homogenizó en ácido tricloroacético a 6% (3 mL/g de peso húmedo de tejido), y se centrifugó entonces. El sobrenadante claro se retuvo para análisis. Los sobrenadantes de las muestras de sangre y cerebro, se analizaron mediante cromatografía de líquidos con detección espectral de masa, usando monitoreo de reacción

20 selectiva (LC-MS/MS). El método de LC usó una columna Polar RP Phenomonex (2 x 50 mm), y un gradiente de solvente lineal de agua y acetonitrilo (ambos a 1% en ácido acético).

Se generaron gráficas de la concentración del antagonista del

receptor H_3 contra tiempo para sangre y cerebro, a partir de los resultados de LC-MS/MS. El tiempo de residencia media (MRT) del antagonista del receptor H_3 , en sangre o en el cerebro, se calculó a partir de la relación del área bajo la curva del primer momento (AUMC): el área bajo la curva del tiempo de
5 concentración (AUC): $AUMC/AUC$. El índice de la barrera hemoencefálica se calculó a partir del log de $AUC_{\text{cerebro}}/AUC_{\text{sangre}}$.

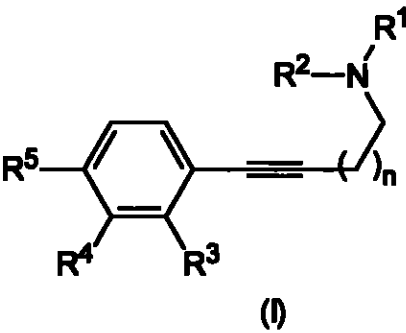
F. Otras modalidades

Las características y ventajas de la invención serán evidentes
10 para los expertos en la técnica en vista de la descripción, ejemplos, modalidades y reivindicaciones relacionados con la invención. La invención contempla también variaciones y adaptaciones, basadas en la descripción de la presente, relacionadas con características y ventajas clave de la invención, y dentro de las aptitudes de los expertos en la técnica.

N UVIDAD DE LA INVENCI N

REIVINDICACIONES

5 1.- Un compuesto de fórmula (I):



10 en donde n es un entero de 0 a 1; R¹ y R² se seleccionan independientemente de alquilo de C₁₋₃, alilo y cicloalquilo de C₃₋₆, o considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclilo no aromático de 4 a 7 miembros que incluye opcionalmente hasta dos heteroátomos

15 adicionales seleccionados independientemente de O, S y N; uno de R³, R⁴ y R⁵ es G, uno de los dos restantes es hidrógeno, y el otro se selecciona de hidrógeno, flúor y cloro; G es L²Q; L² es metileno; Q es piperazinilo; en donde cada uno de los grupos alquilo, alquilenilo, alquenilo, heterociclilo, cicloalquilo, carbociclilo y arilo anteriores de fórmula (I), puede ser sustituido

20 independientemente y opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de metoxi, halo, amino, nitro, hidroxilo y alquilo de C₁₋₃; y en donde 1 a 3 sustituyentes de Q pueden seleccionarse además independientemente (además del párrafo anterior) de ter-

butiloxicarbonilo, carboxamida, alquilo de C₁₋₈, heterociclilo de 5 a 9 miembros, N(alquilo de C₁₋₈)(heterociclilo de 5 a 9 miembros), NH(heterociclilo de 5 a 9 miembros), O(heterociclilo de 5 a 9 miembros), (heterociclilo de 5 a 9 miembros)alquilenos de C₁₋₃, fenilo, hidroxialquilenos de C₁₋₂, alcoxi de C₂₋₈,
5 (cicloalquilo de C₃₋₈)-O-, fenilo, (fenil)alquilenos de C₁₋₃ y (fenil)alquilenos de C₁₋₃-O-, y en donde dichos grupos sustituyentes de Q pueden tener opcionalmente entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de trifluorometilo, halo, nitro, ciano e hidroxilo; o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque NR¹R² considerados en conjunto forman piperidinilo, metilpiperidinilo, dimetilamino, pirrolidinilo, dietilamino, metiletilamino, etilpropilamino o dipropilamino.

 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2,
15 caracterizado además porque NR¹R² considerados en conjunto forman piperidinilo, pirrolidinilo o dietilamino.

 4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque NR¹R² considerados en conjunto forman piperidinilo o pirrolidinilo.

20 5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque uno de R⁴ y R⁵ es G.

 6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque R⁴ es G.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque R^5 es G.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 1.

5 9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Q sustituido se selecciona de N-(alquilo de C_{1-6}) piperazinilo y N-fenil-piperazinilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Q es 4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina.

10 11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque Q es sustituido con un sustituyente que comprende un grupo heterociclilo de C_{1-6} seleccionado de: piridilo, pirimidilo, furilo, tiofurilo, imidazolilo, (imidazolil)alquilenos de C_{1-6} , oxazolilo, tiazolilo, 2,3-dihidro-indolilo, bencimidazolilo, 2-oxobencimidazolilo, (tetrazolil)alquilenos de
15 C_{1-6} , tetrazolilo, (triazolil)alquilenos de C_{1-6} , triazolilo, (pirrolil)alquilenos de C_{1-6} y pirrolilo.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque n es 1; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de alquilo de C_2 , o considerados en conjunto con el
20 nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclilo no aromático de 5 a 6 miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado independientemente de O, S y N; uno de R^3 , R^4 y R^5 es G, y los dos restantes son H; G es L^2Q ; L^2 metileno; Q es piperazinilo; en donde cada uno de los

grupos alquilo, alquileo, alqueno, alqueno, heterociclilo y carbociclilo anteriores, puede ser sustituido independientemente y opcionalmente con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados de metoxi, halo, amino, nitro, hidroxilo y alquilo de C₁₋₃; y en donde los sustituyentes de Q pueden seleccionarse
 5 además de *ter*-butiloxycarbonilo, carboxamida, heterociclilo de 5 a 9 miembros, NH(heterociclilo de 6 miembros), O(heterociclilo de 6 miembros), fenilo, hidroxialquileo de C₂, hidroxilo, bencilo y, en donde cada uno de los grupos sustituyentes heterociclilo, fenilo y alquilo anteriores de Q puede ser sustituido opcionalmente con trifluorometilo; o una sal, éster o amida farmacéuticamente
 10 aceptable del mismo.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque (a) NR¹R² considerados en conjunto forman piperidinilo, pirrolidinilo o dietilamino, y (b) Q es piperazinilo.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1,
 15 caracterizado además porque se selecciona de: 1-metil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-fenil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-bencil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; éster *ter*-butilico de ácido 4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazin-1-carboxílico; 1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-isopropil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina; 2-[4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazin-1-il]-pirimidina; 4-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil]-morfolina; 4-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil]-

tiomorfolina; y 1-metil-4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de: 1-metil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; 1-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina; y 1-isopropil-4-[4-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de: 1-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-4-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina; y 2-[4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazin-1-il]-pirimidina.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona de: 4-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil]-morfolina; 4-[4-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-but-3-inil]-tiomorfolina; y 1-metil-4-[3-(4-piperidin-1-il-but-1-inil)-bencil]-piperazina.

18.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es marcado isotópicamente para ser detectable mediante PET o SPECT.

20.- Un método para inhibir la actividad del receptor H₃ de histamina en un sujeto, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, a un sujeto que necesita de dicha inhibición de la actividad del receptor H₃ de histamina.

21.- Un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o condición modulada por la actividad del receptor H₃ de histamina, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

5 22.- El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque dicha enfermedad o condición se selecciona del grupo que consiste de trastornos de sueño/vigilia, trastornos de despertar/vigilancia, migraña, asma, demencia, deterioro cognoscitivo moderado (pre-demencia), enfermedad de Alzheimer, epilepsia, narcolepsia,
10 trastornos de la alimentación, mareo, vértigo, trastornos de hiperactividad por déficit de atención, trastornos de aprendizaje, trastornos de retención de memoria, esquizofrenia, congestión nasal, rinitis alérgica y respuesta alérgica de vías aéreas superiores.

 23.- Un método para tratar una enfermedad o condición
15 modulada por cuando menos un receptor seleccionado del receptor H₁ de histamina y el receptor H₃ de histamina, dicho método comprende (a) administrar a un sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un compuesto antagonista del receptor H₁ de histamina, y (b) administrar al sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 1, dicho método proveyendo una cantidad conjuntamente y terapéuticamente efectiva de dichos compuestos.

 24.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque el antagonista del receptor H₁ de histamina y el

compuesto de conformidad con la reivindicación 1, están presentes en la misma forma de dosificación.

25.- Un método para tratar enfermedades o condiciones moduladas por cuando menos un receptor seleccionado del receptor H₂ de histamina y el receptor H₃ de histamina en un sujeto, dicho método comprende (a) administrar al sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un compuesto antagonista del receptor H₂ de histamina, y (b) administrar al sujeto una cantidad conjuntamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, dicho método proveyendo una cantidad conjuntamente y terapéuticamente efectiva de dichos compuestos.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el antagonista del receptor H₂ de histamina y el compuesto de conformidad con la reivindicación 1, están presentes en la misma forma de dosificación.

27.- Un método para tratar uno o más trastornos o condiciones seleccionados del grupo que consiste de trastornos del sueño/vigilia, narcolepsia y trastornos del despertar/vigilancia, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

28.- Un método para tratar trastornos de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

29.- Un método para tratar uno o más trastornos o condiciones seleccionados del grupo que consiste de demencia, deterioro cognoscitivo moderado (pre-demencia), disfunción cognoscitiva, esquizofrenia, depresión, trastornos maníacos, trastornos bipolares y trastornos de aprendizaje y memoria, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

30.- Un método para tratar o prevenir respuesta alérgica de vías aéreas superiores, congestión nasal o rinitis alérgica, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

31.- Un método para estudiar trastornos mediados por el receptor H₃ de histamina, que comprende usar un compuesto marcado con ¹⁸F de conformidad con la reivindicación 1, como una sonda molecular de tomografía de emisión de positrones (PET).



PCT REQUEST

Orig. (for SUBMISSION) - printed on 02.12.2002 09:28:.. JM

145

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/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.10.2002)
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)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	ORT 1524
I	Title of invention	PHENYLALKYNES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.
II-5	Address:	US Route 202 PO Box 300 Raritan, NJ 08869-0602 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	732-524-2819
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	jharbour@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	APODACA, Richard,
III-1-5	Address:	8248 Station Village Lane, #2216 San Diego, CA 92108 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	XIAO, Wei
III-2-5	Address:	4043 Carmel Springs Way San Diego, CA 92130 United States of America

III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	inventor only
III-3-4	Name (LAST, First)	JABLONOSKI, Jill, A.,
III-3-5	Address:	13651 Freeport Road San Diego, CA 92129 United States of America
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.,
IV-1-2	Address:	JOHNSON & JOHNSON 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2169
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	jharbour@corus.jnj.com
IV-1-5	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HARBOUR, John(31,365)
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 GQ 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 AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI 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 SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-6	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-8	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	10 December 2001 (10.12.2001)
VI-1-2	Number	60/339,523
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
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 purpose of the designation of the United States of America)	-
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 June 2003 (19.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/050099 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 295/02, 211/14, 211/46, 215/06, A61K 31/44, A61P 25/00

(21) International Application Number: PCT/US02/38480

(22) International Filing Date: 2 December 2002 (02.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/339,523 10 December 2001 (10.12.2001) US

(71) Applicant: ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC. [US/US]; US Route 302, P.O. Box 300, Raritan, NJ 08869-0602 (US).

(72) Inventors: APODACA, Richard; 8248 Station Village Lane, #2216, San Diego, CA 92108 (US). XIAO, Wei; 4043 Carmel Springs Way, San Diego, CA 92130 (US). JABLONOSKI, Jill, A.; 13651 Freepoint Road, San Diego, CA 92129 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; JOHNSON & JOHNSON, 1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, 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, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

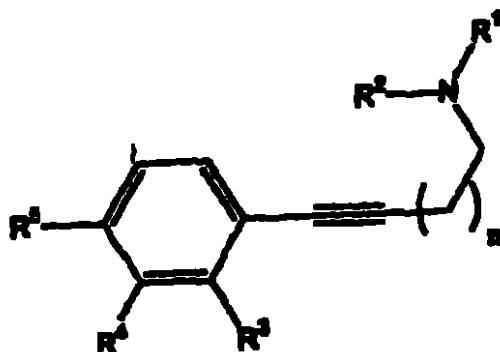
(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CR, CG,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

Published:
— with international search report

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

(54) Title: PHENYLALKYNES

(57) Abstract: Substituted phenylalkynes of formula (I), compositions containing them, and methods of making and using them to treat histamine-mediated conditions.



(I)

WO 03/050099 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/38480

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/02 C07D211/14 C07D211/46 C07D215/06 A61K31/44
A61P25/00

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)

IPC 7 C07D A61K A61P

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

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

WPI Data, CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 978 512 A (BIOPROJET SOC CIV) 9 February 2000 (2000-02-09) cited in the application the whole document	1-45
A	S. M. ALI ET AL.: "Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Acetylene-Based Histamine H3 Receptor Antagonists" J. NED. CHEM., vol. 42, no. 5, 1999, pages 903-909, XP002235070 cited in the application the whole document	1-45
A	WO 01 66534 A (ABBOTT LAB) 13 September 2001 (2001-09-13) claim 8	1-45

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

"O" document relating 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 2003

Date of mailing of the international search report

01/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5010, Postfach 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3340, Tx. 31 651 apo NL
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Lauro, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/38480

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 34-45 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- 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

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/38480

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0978512	A	09-02-2000	EP 0978512 A1	09-02-2000
			AU 5511999 A	21-02-2000
			CA 2321881 A1	10-02-2000
			WO 0006254 A2	10-02-2000
			EP 0982300 A2	01-03-2000
			EP 1100503 A2	23-05-2001
			JP 2002521463 T	16-07-2002
WO 0166534	A	13-09-2001	WO 0166534 A2	13-09-2001

PATENT COOPERATION TREATY

out to LT/ST
7-9-03 153
PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Johnson, Philip S.
JOHNSON & JOHNSON
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 26/06/2003

Applicant's or agent's file reference
ORT 1524

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 02/38480

International filing date (day/month/year)

02/12/2002

Priority date (day/month/year)

10/12/2001

Applicant

ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.

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 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

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.

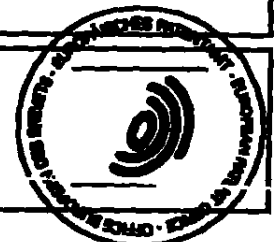
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D 57298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523630 epon d
Fax: (+49-89) 2399-4463

Authorized officer

CHURCHER G
Tel. (+49-89) 2399 2828



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalized Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference ORT 1524	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US 02/ 38480	International filing date (day/month/year) 02/12/2002	Priority date (day/month/year) 10/12/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC G07D295/02		
Applicant ORTHO-McNEIL PHARMACEUTICAL, INC.		

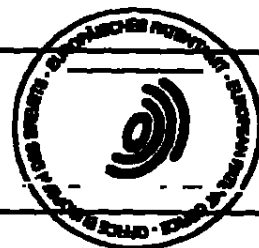
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ 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 report
 - 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 Article 35(2) 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 05/06/2003	Date of completion of this report 23/06/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Fax 523456 Fax: (+49-89) 2399-4463	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2626



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No PCT/US 02/ 38480

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

Docket No. ORT-1524

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants :R. Apodaca et al.

Art Unit :1624

Serial No. :10/307,870

Examiner :Kahsay Habte

Filed :December 2, 2002

Title :PHENYLALKYNES

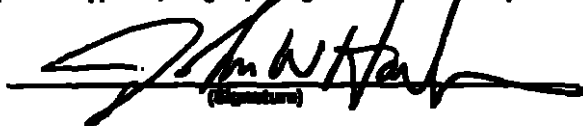
I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner of Patents, Washington, D.C. 20231 on

April 16, 2004

(Date of Deposit)

John Harbour

(Name of applicant, assignee, or Registered Representative)


(Signature)April 16, 2004

(Date of Signature)

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

RESPONSE TO RESTRICTION REQUIREMENT

Dear Sir,

In response to a Restriction Requirement dated 03/16/2004, applicants elect Group
III.

Amendments to the Claims are reflected in the listing of claims which begin on
page 2 of this paper.

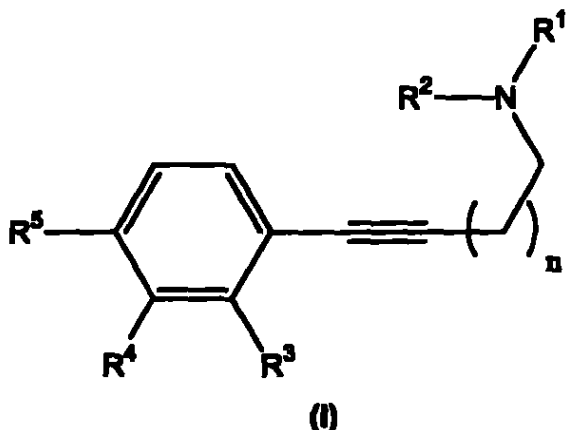
Remarks/Arguments begin on page 15 of this paper.

Amendments to the Claims:

This listing of claims will replace all prior versions, and listings, of claims in the application:

Listing of Claims

1. (currently amended) A compound of formula (I)



wherein n is an integer from 0 to 1;

R¹ and R² are independently selected from C₁₋₃ alkyl, allyl, and C₃₋₈ cycloalkyl, or taken together with the nitrogen to which they are attached, they form a non-aromatic 4-7 membered heterocyclyl optionally including up to two additional heteroatoms independently selected from O, S, and N;

one of R³, R⁴, and R⁵ is G, one of the remaining two is hydrogen, and the other is selected from hydrogen, fluoro, and chloro;

G is L²Q;

L² is methylene;

Q is piperazinyl; NR⁸R⁹ wherein R⁸ is independently selected from hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, 6-9 membered carbocyclyl, 3-12 membered heterocyclyl,

phenyl, (5-9 membered heterocyclyl) C_{1-8} alkylene, and (phenyl) C_{1-8} alkylene;
 and R^9 is independently selected from C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, 5-9 membered
 carbocyclyl, 3-12 membered heterocyclyl, phenyl, (5-9 membered
 heterocyclyl) C_{1-8} alkylene, and (phenyl) C_{1-8} alkylene;

or

~~Q is a saturated 3-13 membered N-linked heterocyclyl, wherein, in addition to the
 N-linking nitrogen, the 3-13 membered heterocyclyl may optionally contain
 between 1 and 3 additional heteroatoms independently selected from O, S, and
 N;~~

wherein each of the above alkyl, alkylene, alkenyl, heterocyclyl, cycloalkyl,
 carbocyclyl, and aryl groups of Formula (I) may each be independently and
 optionally substituted with between 1 and 3 substituents independently selected
 from methoxy, halo, amino, nitro, hydroxyl, and C_{1-3} alkyl;

and wherein 1-3 substituents of Q can be further independently selected (in
 addition to the preceding paragraph) from *tert*-butoxycarbonyl, carboxamide,
 C_{1-8} alkyl, 5-9 membered heterocyclyl, $N(C_{1-8}$ alkyl)(5-9 membered heterocyclyl),
 $NH(5-9$ membered heterocyclyl), $O(5-9$ membered heterocyclyl), (5-9 membered
 heterocyclyl) C_{1-3} alkylene, phenyl, C_{1-2} -hydroxyalkylene, C_{2-8} alkoxy, (C_{2-8}
 cycloalkyl)-O-, phenyl, (phenyl) C_{1-3} alkylene, and (phenyl) C_{1-3} alkylene-O- and
 where said substituent groups of Q may optionally have between 1 and 3
 substituents independently selected from trifluoromethyl, halo, nitro, cyano, and
 hydroxy;

or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or amide thereof.

2. (original) A compound of claim 1, wherein NR^1R^2 taken together form piperidinyl, methylpiperidinyl, dimethylamino, pyrrolidinyl, diethylamino, methylethylamino, ethylpropylamino, or dipropylamino.
3. (original) A compound of claim 2, wherein NR^1R^2 taken together form piperidinyl, pyrrolidinyl, or diethylamino.
4. (original) A compound of claim 3, wherein NR^1R^2 taken together form piperidinyl or pyrrolidinyl.
5. (original) A compound of claim 1, wherein one of R^4 and R^5 is G.
6. (original) A compound of claim 5, wherein R^4 is G.
7. (original) A compound of claim 5, wherein R^5 is G.
8. (original) A compound of claim 1, wherein n is 1.
9. (cancelled)
10. (cancelled)
11. (currently amended) A compound of claim 1-10, wherein substituted Q is selected from N-(C₁₋₆ alkyl) piperazinyl, and N-phenyl-piperazinyl, 1,3,8-triaza-spiro[4.5]deca-1,4-diene, and 1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]deca-1,4-diene.
12. (currently amended) A compound of claim 1-10, wherein Q is a monovalent radical of an amine selected from aziridine, 1,4,7-trioxo-10-azacyclododecane, thiazolidine, 1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one, piperidine-3-carboxylic acid-diethylamide, 1,2,3,4,5,6-hexahydro-[2,3]bipyridinyl, 4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine, 2-piperazin-1-yl-

~~pyrimidine, piperidine-4-carboxylic acid amide, methyl (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amine, [2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-methyl-amine, thiomorpholiny, allyl-cyclopentyl-amine, [2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-methyl-amine, 1-piperidin-4-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-one, 2-(piperidin-4-yloxy)-pyrimidine, piperidin-4-yl-pyridin-2-yl-amine, phenylamine, pyridin-2-ylamine.~~

13. (cancelled)

14. (original) A compound of claim 11, wherein Q is substituted with a substituent comprising a C₁₋₈ heterocyclyl group selected from: pyridyl, pyrimidyl, furyl, thiofuryl, imidazolyl, (imidazolyl)C₁₋₈ alkylene, oxazolyl, thiazolyl, 2,3-dihydro-indolyl, benzimidazolyl, 2-oxobenzimidazolyl, (tetrazolyl)C₁₋₈ alkylene, tetrazolyl, (triazolyl)C₁₋₈ alkylene, triazolyl, (pyrrolyl)C₁₋₈ alkylene, and pyrrolyl.

15. (cancelled)

16. (cancelled)

17. (cancelled)

18. (cancelled)

19. (cancelled)

20. (cancelled)

21. (currently amended) A compound of claim 1, wherein n is 1;

R^1 and R^2 are independently selected from C_2 alkyl, or taken together with the nitrogen to which they are attached, they form a non-aromatic 5-6 membered heterocyclyl optionally including an additional heteroatom independently selected from O, S, and N;

one of R^3 , R^4 , and R^5 is G and the two remaining are H;

G is L^2Q ;

L^2 is methylene;

Q is ~~piperazinyl~~; NR^6R^6 wherein R^6 is independently selected from hydrogen, C_{1-2} alkyl, C_2 alkenyl, 6-9 membered carbocyclyl, 3-12 membered heterocyclyl, phenyl, (5-9 membered heterocyclyl) C_2 alkylene, and (phenyl) C_2 alkylene; and R^6 is independently selected from C_{1-2} alkyl, C_2 alkenyl, 6-9 membered carbocyclyl, 3-12 membered heterocyclyl, phenyl, (5-9 membered heterocyclyl) C_2 alkylene, and (phenyl) C_2 alkylene;

or

Q is a saturated 3-13 membered N-linked heterocyclyl, wherein, in addition to the N-linking nitrogen, the 3-13 membered heterocyclyl may optionally contain between 1 and 3 additional heteroatoms selected from O, S, and N;

wherein each of the above alkyl, alkylene, alkenyl, alkenylene, heterocyclyl, and carbocyclyl groups may each be independently and optionally substituted with between 1 and 3 substituents selected from methoxy, halo, amino, nitro, hydroxyl, and C_{1-3} alkyl;

and wherein substituents of Q can be further selected from *tert*-butyloxycarbonyl, carboxamide, 5-9-membered heterocyclyl, NH(6-membered heterocyclyl), O(6-membered heterocyclyl), phenyl, C₂-hydroxyalkylene, hydroxy, benzyl and, where each of above heterocyclyl, phenyl, and alkyl substituent groups of Q may be optionally substituted with trifluoromethyl.

or a pharmaceutically acceptable salt, ester, or amide thereof.

22. (currently amended) A compound of claim 1, wherein

(a) NR¹R² taken together form piperidinyl, pyrrolidinyl, or diethylamino, and

(b) Q is selected from substituted or unsubstituted piperidinyl, piperazinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, thiomorpholinyl, and morpholinyl.

23. (cancelled)

24. (cancelled)

25. (cancelled)

26. (currently amended) A compound of claim 1, selected from: 1-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidine; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidine; 4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholine; 4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholine dihydrochloride; 1-[4-(4-pyrrolidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidine; diethyl-1-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-amine; 4-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-thiomorpholine; 4-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholine; 1-methyl-4-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperazine; 1-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-

phenyl)-but-3-ynyl]-piperidine; 4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-
 morpholine; diethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; 1-[4-[4-
 (4-benzyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-piperidine; 1-[4-(4-
 piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 2-[1-[4-(4-piperidin-1-yl-
 but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-2-yl]-ethanol; 1-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-
 ynyl)-benzyl]-decahydro-quinoline; 1-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-
 benzyl]-piperidine-4-carboxylic acid amide; 8-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-
 ynyl)-benzyl]-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane; 1-methyl-4-[4-(4-piperidin-
 1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazine; cyclohexyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-
 ynyl)-benzyl]-amine; indan-1-yl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-
 amine; 1-phenyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazine; 1-
 benzyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazine; 4-[4-(4-
 piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl
 ester; 1-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazine; 1-isopropyl-4-
 [4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazine; 1-phenyl-8-[3-(4-
 piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-4-one; 1-[3-
 (4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidine-3-carboxylic acid
 diethylamide; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,2,3,4,5,8-
 hexahydro-[2,3]bipyridinyl; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-4-(3-
 trifluoromethyl-phenyl)-piperazine; 2-[4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-
 benzyl]-piperazin-1-yl]-pyrimidine; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-
 benzyl]-piperidine-4-carboxylic acid amide; methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-
 1-ynyl)-benzyl]-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-amine; [2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-
 ethyl]-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; 4-[3-(4-
 piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholine; allyl-cyclopentyl-[3-(4-
 piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; 10-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-
 benzyl]-1,4,7-trioxo-10-aza-cyclododecane; 1-[4-(3-thiazolidin-3-ylmethyl-
 phenyl)-but-3-ynyl]-piperidine; [2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-methyl-[3-(4-
 piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; 1-[1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-
 ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-one; phenyl-[3-
 (4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; 1-[4-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-

~~phenyl)-but-3-ynyl]-piperidine; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-azacyclotridecane; dimethyl-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-amine; dimethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; phenyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; 1-[4-(3-aziridin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidine; 2-[1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yloxy]-pyrimidine; (1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl)-pyridin-2-yl-amine; 4-[4-(3-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholine; 4-[3-(4-thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholine; 4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholine; 4-[4-(3-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-morpholine; 4-[3-(4-thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholine; 4-[4-[3-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-morpholine; 4-[4-[3-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-thiomorpholine; and 1-methyl-4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazine; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-morpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[3-(4-thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 1-[4-[3-(4-methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-piperidine; 4-[4-[3-(4-methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-morpholine; and 4-[4-[3-(4-methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-thiomorpholine.~~

27. (currently amended) A compound of claim 1, selected from: ~~4-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidine; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidine; 4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholine; 4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholine dihydrochloride; 1-[4-(4-pyrrolidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidine; 1-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidine; diethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; 1-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol; 2-[1-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-2-yl]-ethanol; 1-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-decahydro-quinoline; 1-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidine-~~

~~4-carboxylic acid amide; 8-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4-dioxo-8-aza-spiro[4.5]decane; 1-methyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazine; cyclohexyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; inden-1-yl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; 1-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazine; and 1-isopropyl-4-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazine; 1-phenyl-8-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidine-4-carboxylic acid amide; 4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-thiomorpholine; allyl-cyclopentyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; 10-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4,7-trioxo-10-aza-cyclododecane; 1-[4-(3-thiazolidin-3-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidine; [2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-amine; 1-[1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-benzimidazol-2-one; and 1-[4-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-piperidine.~~

28. (cancelled)

29. (cancelled)

30. (currently amended) A compound of claim 1, selected from: ~~1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidine; 4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholine; 4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-morpholine-dihydrochloride; 1-phenyl-8-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-4-one; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidine-3-carboxylic acid diethylamide; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-[2,3]bipyridinyl; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine; and 2-[4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperazin-1-yl]-pyrimidine; 1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidine-4-carboxylic acid amide; methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-~~

amine; ~~2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-~~amine; ~~4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-~~thiomorpholine; ~~allyl-cyclopentyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-~~amine; ~~10-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-1,4,7-trioxo-10-aza-~~cyclododecane; ~~1-[4-(3-thiazolidin-3-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-~~piperidine; ~~2-(1H-indol-3-yl)-ethyl-methyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-~~benzyl]-amine; ~~1-[1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl]-~~1,3-dihydro-benzimidazol-2-one; ~~phenyl-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-~~benzyl]-amine; ~~1-[4-(3-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-~~piperidine; and ~~1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-~~azacyclotridecane.

31. (currently amended) A compound of claim 1, selected from: ~~dimethyl-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-~~amine; ~~dimethyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-~~amine; ~~phenyl-[4-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-~~benzyl]-amine; ~~1-[4-(3-aziridin-1-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-~~piperidine; ~~2-[1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yloxy]-~~pyrimidine; ~~1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-yl]-~~pyridin-2-yl-amine; ~~4-[4-(3-morpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-~~morpholine; ~~4-[3-(4-thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-~~morpholine; ~~4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-~~thiomorpholine; ~~4-[4-(3-thiomorpholin-4-ylmethyl-phenyl)-but-3-ynyl]-~~morpholine; ~~4-[3-(4-thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-~~thiomorpholine; ~~4-[4-[3-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-~~morpholine; ~~4-[4-[3-(4-methyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-~~thiomorpholine; and ~~1-methyl-4-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-~~piperazine; ~~1-[3-(4-piperidin-1-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol;~~ ~~1-[3-(4-morpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol;~~ ~~1-[3-(4-thiomorpholin-4-yl-but-1-ynyl)-benzyl]-piperidin-4-ol;~~ ~~1-[4-[3-(4-methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-piperidine;~~ ~~4-[4-[3-(4-methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-~~morpholine; and ~~4-[4-[3-(4-methoxy-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-3-ynyl]-~~thiomorpholine.

32. (currently amended) A pharmaceutical composition, comprising a compound of claim 1, ~~5, 21, 22, 28, or 29~~, and a pharmaceutically-acceptable excipient.
33. (currently amended) A compound of claim 1, ~~5, 21, 22, 28, or 29~~, isotopically-labelled to be detectable by PET or SPECT.
34. (currently amended) A method of inhibiting histamine H₃ receptor activity in a subject, comprising administering an effective amount of a compound of claim 1, ~~5, 21, 22, 28, or 29~~ to a subject in need of such inhibition of histamine H₃ receptor activity.
35. (currently amended) A method of treating a subject having a disease or condition modulated by histamine H₃ receptor activity, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, ~~5, 21, 22, 28, or 29~~.
36. (original) A method of claim 35, wherein said disease or condition is selected from the group consisting of sleep/wake disorders, arousal/vigilance disorders, migraine, asthma, dementia, mild cognitive impairment (pre-dementia), Alzheimer's disease, epilepsy, narcolepsy, eating disorders, motion sickness, vertigo, attention deficit hyperactivity disorders, learning disorders, memory retention disorders, schizophrenia, nasal congestion, allergic rhinitis, and upper airway allergic response.
37. (currently amended) A method for treating a disease or condition modulated by at least one receptor selected from the histamine H₁ receptor and the histamine H₃ receptor, said method comprising (a) administering to a subject a jointly effective amount of a histamine H₁ receptor antagonist compound, and (b) administering to the subject a jointly effective amount of a compound of claim 1, ~~5, 21, 22, 28, or 29~~, said

method providing a jointly therapeutically effective amount of said compounds.

38. (currently amended) The method of claim 37 wherein the histamine H₁ receptor antagonist and the compound of claim 1, 5, 21, 22, 28, or 29 are present in the same dosage form.
39. (currently amended) A method for treating diseases or conditions modulated by at least one receptor selected from the histamine H₂ receptor and the histamine H₃ receptor in a subject, comprising (a) administering to the subject a jointly effective amount of a histamine H₂ receptor antagonist compound, and (b) administering to the subject a jointly effective amount of a compound of claim 1, 5, 21, 22, 28, or 29, said method providing a jointly therapeutically effective amount of said compounds.
40. (currently amended) The method of claim 39 wherein the histamine H₂ receptor antagonist and the compound of claim 1, 5, 21, 22, 28, or 29 are present in the same dosage form.
41. (currently amended) A method for treating one or more disorders or conditions selected from the group consisting of sleep/wake disorders, narcolepsy, and arousal/vigilance disorders, comprising administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, 5, 21, 22, 28, or 29.
42. (currently amended) A method for treating attention deficit hyperactivity disorders (ADHD), comprising administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of claim 1, 5, 21, 22, 28, or 29.

43. (currently amended) A method for treating one or more disorders or conditions selected from the group consisting of dementia, mild cognitive impairment (pre-dementia), cognitive dysfunction, schizophrenia, depression, manic disorders, bipolar disorders, and learning and memory disorders, comprising administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of claim ~~1, 5, 21, 22, 28, or 29~~.
44. (currently amended) A method for treating or preventing upper airway allergic response, nasal congestion, or allergic rhinitis, comprising administering to a subject a therapeutically effective amount of a compound of claim ~~1, 5, 21, 22, 28, or 29~~.
45. (currently amended) A method for studying disorders mediated by the histamine H₃ receptor, comprising using an ¹⁸F-labeled compound of claim ~~1, 21, 22, or 28~~ as a positron emission tomography (PET) molecular probe.

Remarks/Arguments

Applicants elect Group III and have amended the claims to conform with this election. Applicants have also deleted multiple dependency to reduce the number of claims and reserve the right to present these claims at a later time.

Applicants accept the definition of Group III but wish to reserve the right to present arguments at a later time as to the proper/improper definitions of the other groups.

Respectfully submitted,

By: 
John Harbour
Reg. No. 31,365

Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933-7003
(732) 524-2169
Dated: April 16, 2004

**REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE**

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
- Indicación 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 gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** () ()

Firma Responsable:

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
ORTHO-MC NEIL PHARMACEUTICALS

Oficio N° 00887

ASUNTO:	Radicación N°	04-56829
	Solicitud Internacional	PCT/US2002/38480
	Fecha inicio fase nacional	10/07/2004
	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. 28-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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 de Julio de 2007.

~~23/07/2024~~