

D.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 04-68147

54. TITULO DERIVADOS DE ARILOXIFANILO Y ARILSULFANILFENILO

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/495

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO Valby-Copenhagen, Dinamarca

74. APODERADO EMILIO FERRERO
CODIGO 1092

22. BOGOTA, D.C., 16/07/2004.

QF

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 84068147 00000000

Folios: 1031ón

Fecha (AMB): 2004-07-16 17:42:22

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTM

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1



Patente de Invención.

SOLICITUD DE:



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **H. LUNDBECK A/S**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Dinamarca
Dirección: 8, Ottilavej,
DK-2500 Valby-Copenhagen,
Dinamarca
Domicilio: Valby-Copenhagen,
Dinamarca

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro

Cual _____

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 38 11**
Fax: **217 92 11**
E-mail: **clientes@camvp.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro

Cual _____

Número: **438.019** T.P. **31.929**

4

INVENTOR (ES)
(72)

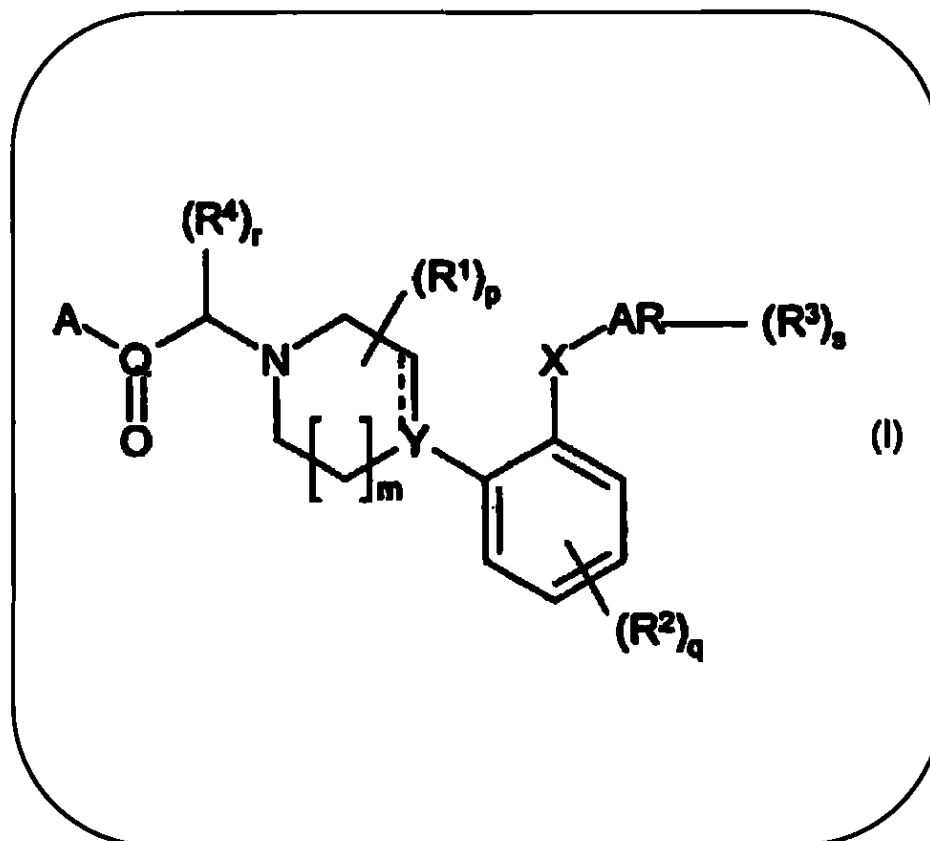
1. **Paul Garrick SMITH**
Æblehaven 10,
DK-2500 Valby,
Dinamarca
3. **Kim ANDERSEN**
744 Fernwood Ct,
Ridgewood,
New Jersey 07450,
Estados Unidos de América
5. **Thomas RUHLAND**
Møllehusene 15,
DK- 4000 Roskilde,
Dinamarca

2. **Gitte MIKKELSEN**
Skovbovænget 143,
DK-2750 Ballerup,
Dinamarca
4. **Daniel GREVE**
Kornvænget 20,
DK-3660 Stenløse,
Dinamarca
6. **Stephen P. WREN**
12 Neild Way, Rickmansworth,
Hertfordshire WD3 8RW
Reino Unido

5	PCT (88) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK02/00859</u> Fecha: <u>16 de diciembre de 2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/053942 A1</u> Fecha: <u>03 de julio de 2003</u>		
6	Título (54) DERIVADOS DE ARILOXIFENILO Y ARILSULFANILFENILO		
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 241/04, 295/15, A61K 31/495, A61P 25/18, 25/28, 25/08</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DK</u>	(32) Fecha <u>20 de diciembre de 2001</u>
			(31) Número de Solicitud <u>PA 2001 01927</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>04-55,414</u> Fecha: <u>13 de julio de 2004</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: Formas PCT/IB/306 Notificando el cambio de dirección de los inventores: Glitte MIKKELSEN, Kim ANDERSEN, Daniel GREVE y Thomas RUHLAND.		

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DLM

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

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas, nombres comerciales, emblemas, lemas y slogans.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned (Yo (nosotros), abajo firmado (s))
H. LUNDBECK A/S

of/domiciled (s) in St. Ott. Navej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

03003
06049

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

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

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11 June 1988

In/en: Copenhagen

H. LUNDBECK A/S

COPIA NOTARIAL EN UN EJEMPLAR DE COPIA, PARA CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL, ME HE VENIDO A LA VISTA
14 JUL 2004
PAULO MENDEZ CARRASCA
NOTARIO (P)

© CAVELIER ABOGADOS

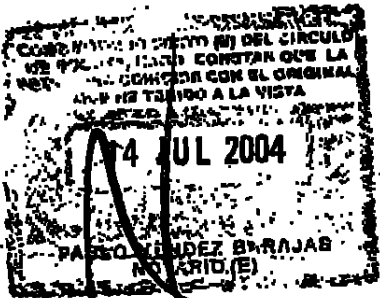
WEPODERE (MINUTA) 12/1/88

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL: Si la compañía que otorga el poder es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

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

John Meidahl Petersen,

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

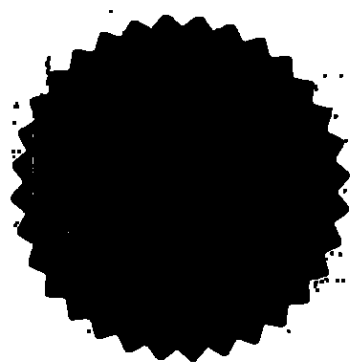
H. LUNBECK A/S,

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

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 11 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

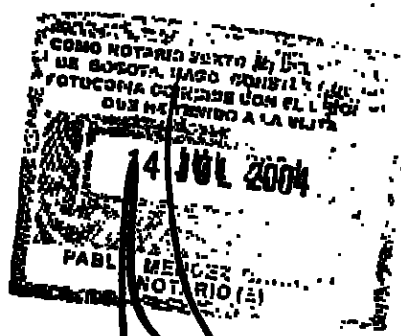
L. H. H. H.
LEGER HILGAARD

COMO NOTARIO ENTO A UN CIRCULO
DE BORSA, NADA CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE SE TENDRA A LA VISTA

14 JUL 2004

PABLO H. H. H.
NO. 12

Notary public of Costa
Rica

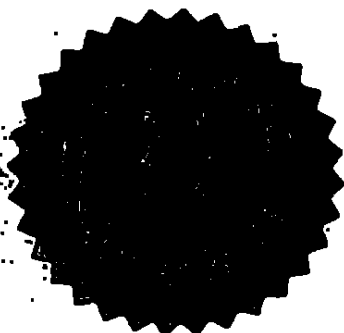




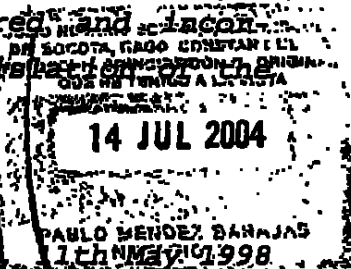
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

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



Copenhagen



Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST

(LIMITED).

14 MAY 1998

FOR THE MINISTER OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

JØRGEN ELGÅRD

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

CERTIFICA:

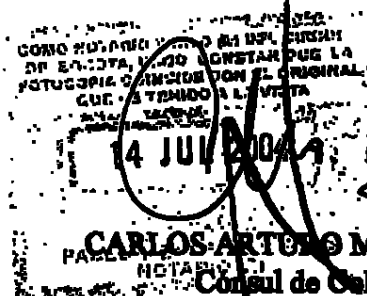
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

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

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

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 51 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.



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

RECEIVED
CONSULADO DE COLOMBIA
COPENHAGUE
DINAMARCA
23 JUN 1998
21500

INFORME
DE LA COMISION DE VERIFICACION

14 JUL - 1. 2004

SECRETARIA DE INTERIOR

COMO NOTARIO CERTO EN UN CIRCULO
DE SANCION, HAGO CERTIFICAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

14 JUL 2004

PABLO RIVERA CARAJAS
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

05 JUL 2004

Carla V. [Signature]

SECRETARIA DE INTERIOR
SECRETARIA DE INTERIOR

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

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

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

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

COPIA VERDADERA
DE LO QUE EN LA PAGINA
DE DICCIONARIO, HAYO CONSTATAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA VISTA
14 JUL 2004
NOTARIO PUBLICO DE COPENHAGUE
DINAMARCA

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

A

2

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

ERHVERVS- OG SELSKABSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo
(firmado)
Pia Sødequist

SELO NOTARIAL DEL CIRCULO
DE ESCOTA. N.º 200. CONSTA QUE LA
FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA LISTA
14 JUL 2004
1998 MENDEZ
NOTAR. O.

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

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

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

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

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

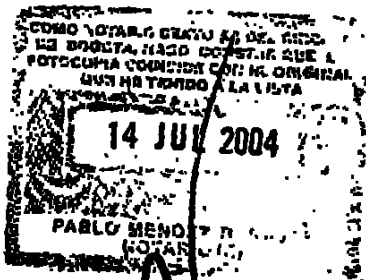
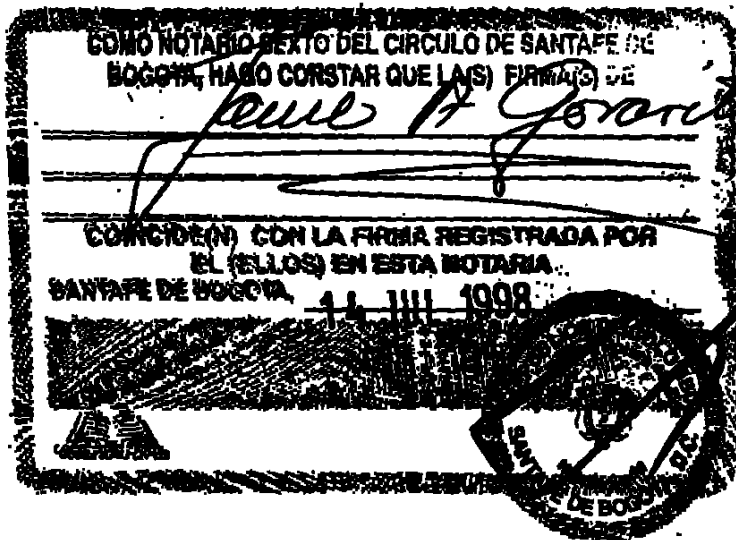
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
Jefe de Legalizaciones
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
98 JUL 14 PM 12:18
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
No. 024 de Enero 11 de 1993
MINISTERIO DE JUSTICIA

CONFECCIONADO EN EL MINISTERIO DE JUSTICIA
BOGOTÁ, D.C. 14 JUL 2004



RECEIVED
DEPT. OF JUSTICE
JUL 14 2004

2004 JUL 14 15:13

RECEIVED
DEPT. OF JUSTICE
JUL 14 2004

RECEIVED
DEPT. OF JUSTICE
JUL 14 2004

024833

EXEMPLE
RECEIVED
DEPT. OF JUSTICE

CAVELIER
ABOGADOS

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

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

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

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

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

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

Señor Jefe,

14 JUL 2004
PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO (E)

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NIT. 860.041.367-3

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. C.

14 AGO. 1998

Ante Mí, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció(eron)

quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.

2844924
638019

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

832-31929

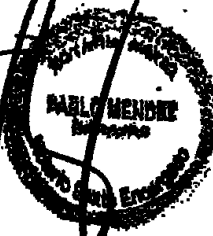
domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) propia(s)
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia.

NOTA AL DELIBERANTE
LA CANTIDAD DE LA
DEBE SER LA VISTA

14 JUL 2004

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



ASSIGNMENT

We,

39

Garrick Paul Smith
Æblehaven 10
DK-2500 Valby
DENMARK

Gitte Mikkelsen
Skovbovænget 143
DK-2750 Ballerup
DENMARK

Kim Andersen
Ringerbakken 22
DK-2830 Virum
DENMARK

Daniel Greve
Kornvænget 20
3660 Stenløse
DENMARK

Thomas Ruhland
Østergaards Alle 16
DK-2500 Valby
DENMARK

Stephen P Wren
12 Neild Way
Rickmansworth
Hertfordshire
WD3 8RW, UK

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Øttiliavej
DK-2500 COPENHAGEN-Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in International Patent Application No. PCT/DK02/00859 filed on 16 December 2002, entitled

"Aryloxyphenyl and Arylsulfanylphenyl derivatives"

and in and to any and all divisional applications thereof, and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

24/11/03 Valby

Place & Date


Garrick Paul Smith, inventor

14/11/03, Valby

Place & Date


Gitte Mikkelsen, inventor

14/11/03, Valby

Place & Date


Kim Andersen, inventor

16/11/03, Valby

Place & Date

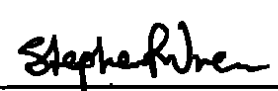

Daniel Greve, inventor

16/11/03 Valby

Place & Date


Thomas Ruhland, inventor

X ARGENTA DISCOVERY,
HARLOW, UK. 10-01-03
Place & Date

X 
Stephen P Wren, inventor

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

442226
Gustavo Medina
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD por lo certificado
this 12th day of May 2004
2004 JUN 28 10:28 AM
Notariate of Copenhagen, Denmark.

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.E.

LIS NIELSEN
SECRETARY

Notariate of



THE TRUE SIGNATURE OF

IS HEREBY CERTIFIED.

MAY 2004

COPENHAGEN,
FOR THE MINISTER FOR FOREIGN AFFAIRS.
B.A.

BIRGITTE THORELL

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha... 2004-06-18 No: 164

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por
BIRGITTE THORELL, FUNCIONARIA

del M.R.E DE DANAMARCA

[Signature]

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
<i>0440</i>	dólares US\$ 8.00
Derechos Consulares	
<i>QUINCE</i>	dólares US\$ 15.00



Grundaf. 089753 05 0000.0010
70600-00533/2004

12.05.2004 RA
100,00 K

TRADUCCIÓN OFICIAL 172/2004 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA.

TRASPASO

Nosotros,

GARRICK PAUL SMITH AEBLEHAVEN 10 DK-2500 Valby DINAMARCA	GITTE MIKKELSEN Skovbovaenget 143 DK-2750 Ballerup DINAMARCA	KIM ANDERSEN Ringerbakken 22 DK-2830 Virum DINAMARCA
Daniel Greve Kornvaenget 20 3660 Stenlose DINAMARCA	Thomas Ruhland Ostergaards Alle 16 DK-2500 Valby DINAMARCA	Stephen P Wren 12 Neild Way Hertfordshire WD3 8RW, UK

en nuestra calidad de inventores, por el presente acordamos ceder, como en efecto cedemos, transferimos y entregamos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

COPENHAGUEN-Valby

DINAMARCA

(que a continuación llamaremos el cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo el derecho, título e interés en todo lo inventado por nosotros y revelado en la Solicitud Internacional de Patente PCT/DK02/00859, presentada el 16 de diciembre de 2002, llamada

"derivados de ariloxifenilo y arilsulfanilfenilo"

y sobre todas y cada una de las solicitudes fraccionarias de las mismas, y sobre todas las solicitudes de patente correspondientes y todos los derechos de tratado y de convenciones de cualquier tipo en todos los países del mundo para todo el tema de esta invención.

Además, acordamos que comunicaremos a dicho cesionario o sus representantes, cualesquiera hechos conocidos por nosotros con respecto a dicho invento y que testificaremos en cualquier actuación jurídica, firmaremos todos los documentos jurídicos, así como todos los documentos de traspaso necesarios para hacer que todos los documentos relacionados con dicho invento sean expedidos en favor de dicho cesionario, haremos todos los juramentos legales y en general haremos todo lo que sea necesario o deseable para ayudar a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios, para obtener y hacer cumplir la protección apropiada para dicho invento.

El traspaso no implica pago de una contraprestación mayor a 10000 coronas danesas.

Valby, 24 de enero de 2003

Garrick Paul Smith, inventor

Valby, 14 de enero de 2003

Gitte Mikkelsen, inventor

Valby, 19 de enero de 2003

Kim Andersen, inventor

Valby, 16 de marzo de 2003

Daniel Greve, inventor

Valby, 16 de enero de 2003

Thomas Ruhland, inventor

Argenta Discovery, Harlow, U.K, 10 de enero de 2003.

Firmado: Stephen P Wren, inventor

Sello: Copia verídica certificada hoy 12 de mayo de 2004.

Notariado de Copenhague, Dinamarca

Firmado: LIS NIELSEN

Sello: Se certifica la firma verídica de L Nielsen. Copenhague, 17 de mayo de 2004. A nombre del Ministro de Asuntos Exteriores.

B.A. Firma ilegible: BIRGITTE THORELL

Sello fijado por el Consulado de Colombia en Estocolmo, Suecia, de fecha 18 de junio de 2004, número 164. Firma ilegible.

Sello: Consulado de Colombia, Estocolmo

Sello fijado por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, diligencia 442226 del 28 de junio de 2004 para autenticar la firma de Gustavo Medina.

Firmado: Jefe de legalizaciones, Santafé de Bogotá, D.E.

COLO-03003-841-016-0

WPCL002G ID 5731

Bogotá, 30 de junio de 2004.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
"TRADUCCION OFICIAL"
CUB - 67150 - 0018
Res. 541 Febrero de 1990.

COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
JEFATURA DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ, D.E.
30 JUN 2004
164
COLO-03003-841-016-0
WPCL002G ID 5731

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA, HAY QUE COMPROBAR QUE LA(S) ANTERIORES FIR
 MA(S) PUEDAN SER POR
Eduardo Calado
Vogueria
 AUTENTICACIONES CON C.C. No.(s)
 AUTENTICA(S)
 SANTAFE DE BOGOTA, 01 JUL 2004

NOTARIO SEXTO
 PABLO MENDEZ
 BARRAJAS

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2004 JUL -1 P 1:35
 UCH
 OFICINA DE LEGALIZACIONES
 SANTAFE DE BOGOTA I.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES
 643913
 COTA PRIMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
3 July 2003 (03.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/053942 A1(51) International Patent Classification: C07D 241/04,
29S/15, A61K 31/495, A61P 25/18, 25/28, 25/0816, DK-2500 Valby (DK). WREN, Stephen, P. [GB/GB];
12 Neild Way, Rickmansworth, Hertfordshire WD3 8RW
(GB).

(21) International Application Number: PCT/DK02/00859

(22) International Filing Date:
16 December 2002 (16.12.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2001 01927 20 December 2001 (20.12.2001) DK
60/342,653 20 December 2001 (20.12.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): H.
LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottilievej 9, DK-2500
Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

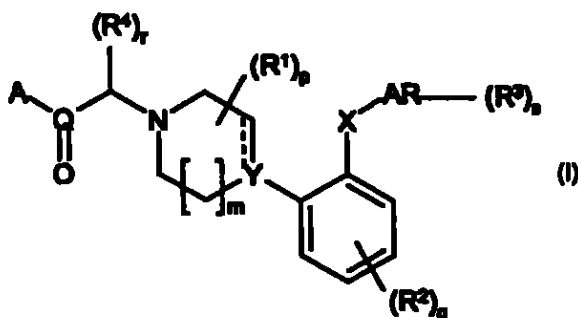
(75) Inventors/Applicants (for US only): SMITH, Garrick,
Paul [GB/DK]; Ablehaven 10, DK-2500 Valby (DK).
MIKKELSEN, Gitte [DK/DK]; Skovbovænget 143,
DK-2740 Ballerup (DK). ANDERSEN, Kim [DK/DK];
Ringerbakken 22, DK-2830 Virum (DK). GREVE, Daniel
[DK/DK]; Ørholmegade 9, st.tv, DK-2200 København N
(DK). RUHLAND, Thomas [DE/DK]; Østergaards Allé(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT (uti-
lity model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (uti-
lity model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE
(utility model), EE, ES, FI (utility model), 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, SC,
SD, SE, SG, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
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, CF, 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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(34) Title: ARYLOXYPHENYL AND ARYLSULFANYLPHENYL DERIVATIVES

(57) Abstract: The invention provides compounds of the formula
(I) wherein the substituents are as defined in the application. The
compounds are valuable glycine transport inhibitors.

WO 03/053942 A1

Aryloxyphenyl and Arylsulfanyphenyl derivatives

The present invention relates to novel compounds which are glycine transporter inhibitors and as such effective in the treatment of disorders in the CNS.

5

Background of the invention

Glutamic acid is the major excitatory amino acid in the mammalian central nervous system (CNS), and acts through two classes of receptors, the ionotropic and metabotropic receptors, respectively. The ionotropic glutamate receptors are divided into three subtypes based on the affinities of agonists for these receptors, namely *N*-methyl-D-aspartate (NMDA), (*R,S*)-2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propanoic acid (AMPA) and kainic acid (or kainate) receptors.

15 The NMDA receptor contains binding sites for modulatory compounds such as glycine and polyamines. Binding of glycine to its receptor enhances the NMDA receptor activation. Such NMDA receptor activation may be a potential target for the treatment of schizophrenia and other diseases linked to NMDA receptor dysfunction. An activation can be achieved by an inhibitor of the glycine transporter.

20

Molecular cloning has revealed the existence of two types of glycine transporters, GlyT-1 and GlyT-2, wherein GlyT-1 can be further subdivided into GlyT-1a, GlyT-1b and GlyT-1c.

25 The NMDA receptor is blocked by compounds such as phencyclidine which induce a psychotic state which resembles schizophrenia. Likewise, the NMDA antagonists, such as ketamine, induce negative and cognitive symptoms similar to schizophrenia. This indicates that NMDA receptor dysfunction is involved in the pathophysiology of schizophrenia.

30

The NMDA receptor has been associated with a number of diseases, such as pain (Yaksh *Pain* 1989, 37, 111-123), spasticity, myoclonus and epilepsy (Truong et. al.

Movement Disorders 1988, 3, 77-87), learning and memory (Rison et. al. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1995, 19, 533-552).

Glycine transporter antagonists or inhibitors are believed to be highly beneficial in the treatment of schizophrenia (Javitt WO 97/20533).

- 5 Glycine transport antagonists or inhibitors could be useful for the treatment of both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or diseases
- 10 wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke. Likewise, convulsive disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus may benefit from glycine transporter antagonists.

Clinical trials with glycine have been reported, Javitt et. al. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 1234-1236 and Leiderman et. al. *Biol. Psychiatry* 1996, 39, 213-215. The

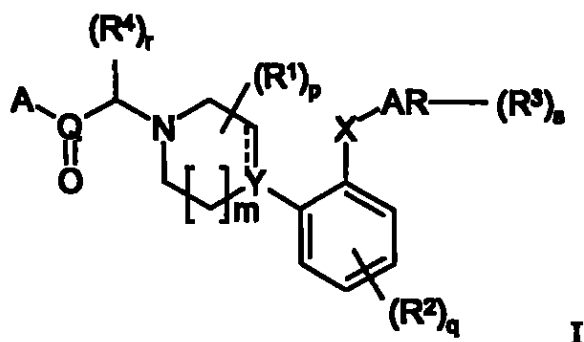
15 treatment with high-dose glycine is reported to improve the symptoms of schizophrenia. There is a need for more efficient compounds for the treatment of NMDA associated diseases.

The present invention provides compounds which are potent inhibitors of the glycine

20 transporter and consequently they are useful in treating diseases associated with NMDA dysfunction.

Summary of the invention

- 25 The present invention provides compounds of the general formula I



Y is N, C or CH;

X represent O or S;

m is 1 or 2;

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

q is 0, 1 or 2;

5 s is 0, 1, 2 or 3;

r is 0, 1 or 2;

Q represents C, P-OR⁵, or S=O, wherein R⁵ represents hydrogen or C₁₋₆-alkyl;

10 A is OR⁶ wherein R⁶ represent hydrogen, C₁₋₆-alkyl, aryl or aryl-C₁₋₆-alkyl, wherein aryl may be substituted with halogen, CF₃, OCF₃, CN, NO₂ or C₁₋₆ alkyl;

AR represents phenyl or a heteraryl;

15 Each R⁴ individually represents C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl or C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl;

The dotted line represents an optional bond;

20 Each R¹, which may be identical or different, is independently selected from the group consisting of C₁₋₆-alkyl, or two R¹'s attached to the same carbon atom may form a 3-6-membered spiro-attached cyclo-alkyl;

Each R², which may be identical or different, is independently selected from the groups consisting of halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, acyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxycarbonyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl or -NR⁹R¹⁰ wherein R⁹ and R¹⁰ independently represent hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆ alk(en/yn)yl or aryl, or R⁹ and R¹⁰ together form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;

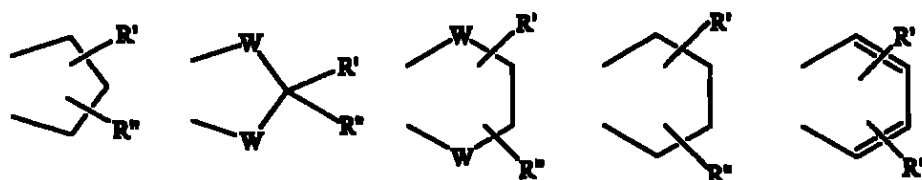
25

30

Each R^3 , which is substituted on AR, may be identical or different, is independently selected from a group consisting of halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, aryl, aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxycarbonyl, acyl, -NHCO- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, -CONR¹¹R¹² wherein R¹¹ and R¹² independently represent hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl or aryl, or R¹¹ and R¹² together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;

or NR¹³R¹⁴ wherein R¹³ and R¹⁴ independently represent hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl or aryl; or R¹³ and R¹⁴ together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;

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



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

or two adjacent R^3 substituents together form a heteroaryl containing one or two heteroatom fused to the AR,
or an acid addition salt thereof.

In case of the integers p, q, r or s being 0, the substituents are hydrogen.

If Y represents C, the dotted line is present. The dotted line is not present if Y represents N or CH.

The invention provides a compound of formula I as above for use as a medicament.

19
The invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I as above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

5 The invention provides the use of a compound of formula I as above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of diseases selected from the group consisting of schizophrenia, including both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in
10 conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or diseases wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke, and convulsive disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus.

15

The invention provides a method for the treatment of diseases selected from the group consisting of schizophrenia, including both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct
20 dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or diseases wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke, and convulsive disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus in a living animal body, including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I as above
25 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Detailed description of the invention

A preferred embodiment of the invention is wherein Y is N;

30 A preferred embodiment of the invention is wherein X is S;

A preferred embodiment of the invention is wherein Q is C;

A preferred embodiment of the invention is wherein A is OH;

A preferred embodiment of the invention is wherein p is 1 or 2.

A preferred embodiment of the invention is wherein m is 1;

A preferred embodiment of the invention is wherein q is 0.

A preferred embodiment of the invention is wherein r is 0 or 1;

A preferred embodiment of the invention is wherein s is 1 or 2.

5 A preferred embodiment of the invention is wherein AR is phenyl, thiophene, pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, imidazolyl or benzothiazolyl;

A preferred embodiment of the above is wherein R^4 is CH_3 ;

10 A preferred embodiment of the invention is wherein AR is phenyl, r and q are both 0, p is 1 or 2, s is 1 or 2, r is 0 or 1; m is 1, R^1 is CH_3 , A is OH, Q is C, Y is N and X is S;

15 An even more preferred embodiment of above is wherein each R^3 is independently selected from halogen, C_{1-6} -alkoxy or C_{1-6} -alkyl;

An even more preferred embodiment of the above is wherein R^3 is selected from the group consisting of Cl, F, OCH_3 , *t*-butyl, 2-propyl or methyl;

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

(+/-)-{4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

25 (+/-)-{4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

30 (+/-)-{4-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(4-*iso*-Propyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-2-{4-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethylpiperazin-1-yl}-propionic acid

{4-[5-Chloro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2(R)-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

5 {4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2(R),5(S)-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

{4-[5-Chloro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2,2-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[5-Chloro-2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

10 {4-[5-Chloro-2-(3-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2(R)-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(4-Phenyl-phenyloxy)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

15 (+/-)-{4-[2-(4-*iso*-Propyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

20 (+/-)-2-{4-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-3-methylpiperazin-1-yl}-propionic acid

{4-[2-(4-Isopropyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-2-{4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-3-methyl-piperazin-1-yl}-propionic acid

25

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof

Definition of substituents

30 Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

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

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

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

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

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

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

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

As used herein, the term C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxycarbonyl refers to groups of the formula C₁₋₆-alk(en/yn)yl-O-CO-, wherein C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

30 As used herein, the term acyl refers to formyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylcarbonyl, arylcarbonyl, aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)ylcarbonyl, C₃₋₈-cycloalk(en)ylcarbonyl or a C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-carbonyl group.

21

The term 3-7-membered ring optionally containing one further heteroatom as used herein refers to ring systems such as 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl, or 1-pyrazolyl, all of which may be further substituted with C₁₋₆-alkyl.

5

The term heteroaryl may represent 5-membered monocyclic rings such as 3*H*-1,2,3-oxathiazole, 1,3,2-oxathiazole, 1,3,2-dioxazole, 3*H*-1,2,3-dithiazole, 1,3,2-dithiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,3-thiadiazole, 1*H*-1,2,3-triazole, isoxazole, oxazole, isothiazole, thiazole, 1*H*-imidazole, 1*H*-pyrazole, 1*H*-pyrrole, furan or thiophene and 6-membered
10 monocyclic rings such as 1,2,3-oxathiazine, 1,2,4-oxathiazine, 1,2,5-oxathiazine, 1,4,2-oxathiazine, 1,4,3-oxathiazine, 1,2,3-dioxazine, 1,2,4-dioxazine, 4*H*-1,3,2-dioxazine, 1,4,2-dioxazine, 2*H*-1,5,2-dioxazine, 1,2,3-dithiazine, 1,2,4-dithiazine, 4*H*-1,3,2-dithiazine, 1,4,2-dithiazine, 2*H*-1,5,2-dithiazine, 2*H*-1,2,3-oxadiazine, 2*H*-1,2,4-oxadiazine, 2*H*-1,2,5-oxadiazine, 2*H*-1,2,6-oxadiazine, 2*H*-1,3,4-oxadiazine, 2*H*-
15 1,2,3-thiadiazine, 2*H*-1,2,4-thiadiazine, 2*H*-1,2,5-thiadiazine, 2*H*-1,2,6-thiadiazine, 2*H*-1,3,4-thiadiazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 2*H*-1,2-oxazine, 2*H*-1,3-oxazine, 2*H*-1,4-oxazine, 2*H*-1,2-thiazine, 2*H*-1,3-thiazine, 2*H*-1,4-thiazine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, 4*H*-1,3-oxathiin, 1,4-oxathiin, 4*H*-1,3-dioxin, 1,4-dioxin, 4*H*-1,3-dithiin, 1,4-dithiin, pyridine, 2*H*-pyran or 2*H*-thiin.

20

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

The acid addition salts of the invention are preferably pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention formed with non-toxic acids. Exemplary of
25 such organic salts are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic, bis-methylenesalicylic, methanesulfonic, ethanedisulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic and theophylline acetic acids, as well as the 8-halothephyllines, for example 8-
30 bromothephylline. Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids.

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

5

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

10

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

20

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

25

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

Pharmaceutical compositions

30

The pharmaceutical formulations of the invention may be prepared by conventional methods in the art. For example: Tablets may be prepared by mixing the active ingredient with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the

22

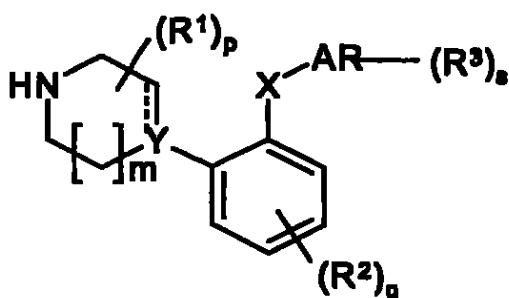
mixture in a conventional tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are compatible with the active ingredients.

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

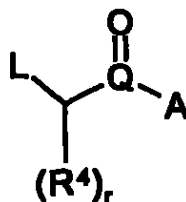
The pharmaceutical compositions of this invention or those which are manufactured in accordance with this invention may be administered by any suitable route, for example orally in the form of tablets, capsules, powders, syrups, etc., or parenterally in the form of solutions for injection. For preparing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

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

The compounds of the invention are prepared by the following general methods:
Alkylation of an amine of formula II with an alkylating agent of formula III



(II)

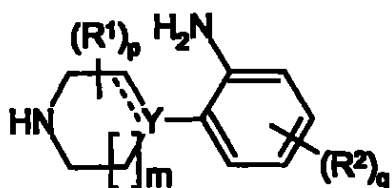


(III)

L is a suitable leaving group such as halogen or tosylate. The substituents AR, R¹, R⁴, Y, Q, X, A, m, p, q, r and s are as defined above. The reaction is typically performed in a suitable solvent such as ethanol, N,N- dimethylformamide or acetonitrile containing an inorganic base such as potassium or cesium carbonate or an organic base such N-ethyl diisopropylamine at an elevated temperature of 40-120 °C. Compounds of formula I wherein Q is carbon and A is OR⁶ wherein R⁶ is hydrogen may be prepared from the corresponding esters COOR⁶ wherein R⁶ is an insoluble polymer or C₁₋₆-alkyl, aryl or aryl-C₁₋₆-alkyl. The transformation may be performed under basic conditions, for example, using aqueous sodium hydroxide in an alcoholic solvent or acidic conditions for R⁶ being a tertiary-butyl group or an insoluble polymer.

Compounds of formula II may be prepared by any of the following reactions:

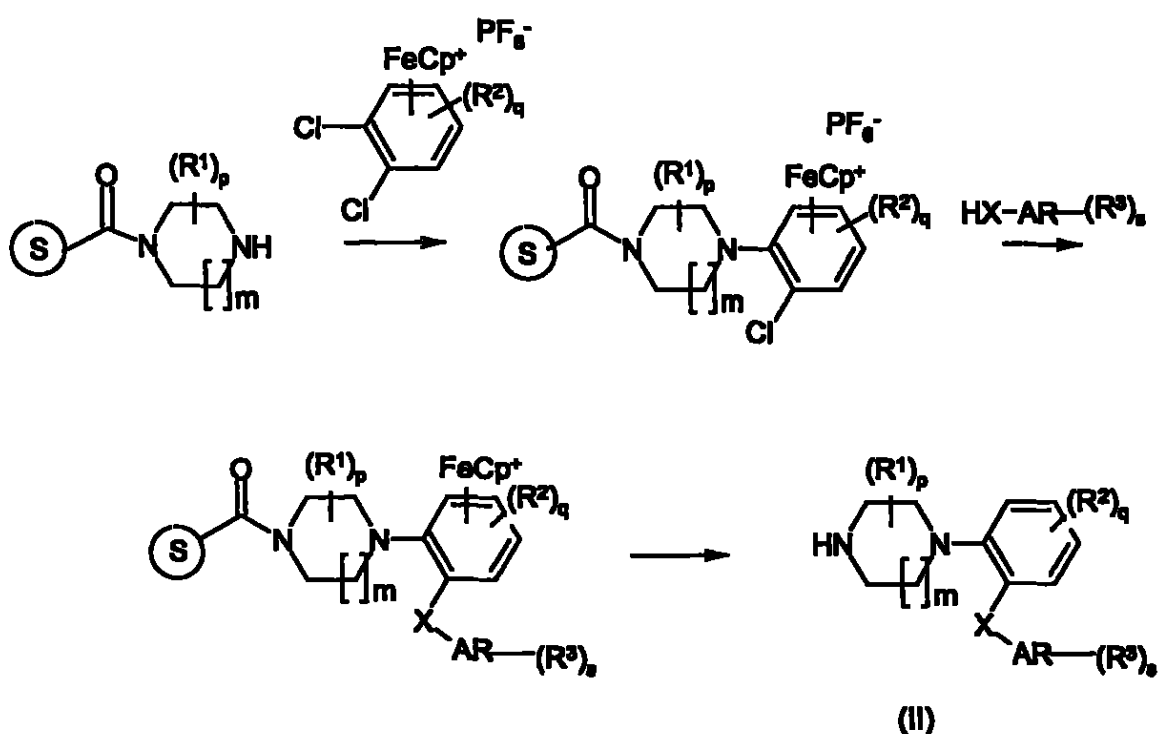
a) Chemical transformation of a compound with formula IV



IV

wherein R¹, R², m, p, q, X, Y and Z are as described above, to the corresponding diazonium compound, and subsequently react with a compound HX-AR-(R³)_s wherein AR, X, R³ and s are as defined above.

b) A chemical synthesis as depicted in scheme I



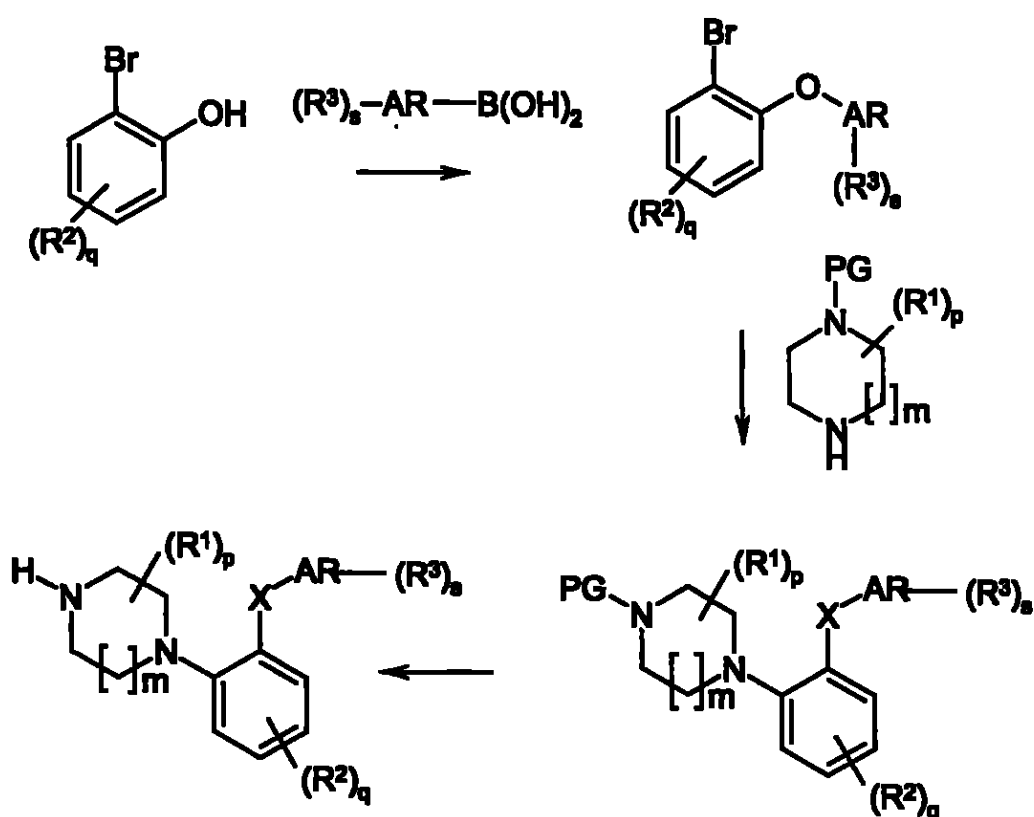
Scheme I

5

wherein AR, R¹, R², R³, s, m, p, q and X are as described above and the circled S represents the solid support.

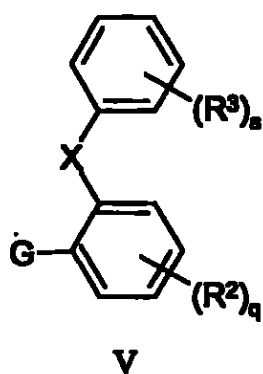
c) A chemical synthesis as depicted in scheme II where X is O and Y is N.

10



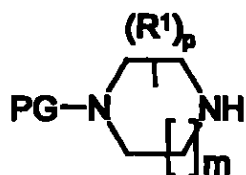
Scheme II

d) A chemical transformation of a compound of formula V



V

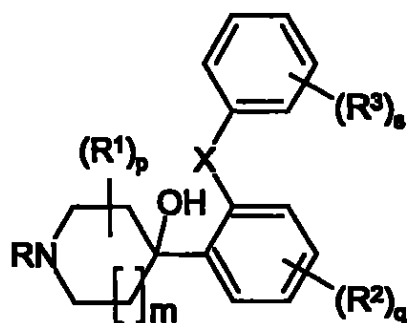
5 wherein R², R³, X, s and q are as described above and G is a bromine or iodine atom with a compound of formula VI



VI

wherein R¹, m and p are as defined above.

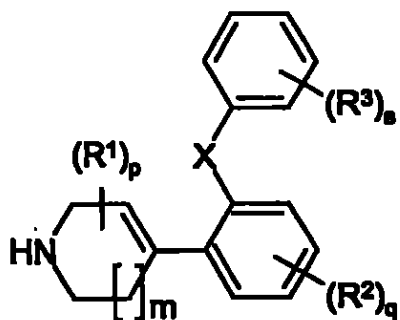
e) Dehydrating and optionally simultaneously deprotecting a compound of formula VII



VII

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

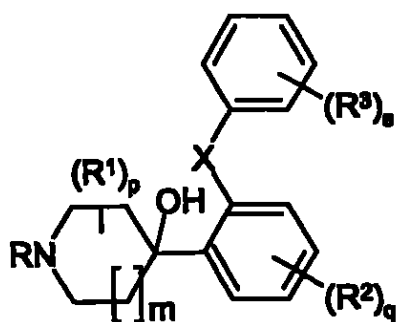
f) Hydrogenation of the double bond in a compound of formula VIII



VIII

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

g) Deoxygenation and deprotection of a compound of formula VII



VII

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

The diazotation followed by reaction with a compound $HS-Ar-(R^3)_n$ according to method a) is performed by addition of the diazonium salt of the corresponding aniline to a solution of sodium salt of a thiophenol in water containing a copper suspension. The starting material of formula IV is prepared as outlined in the following. A fluoronitrobenzene derivative is reacted with a piperazine derivative in a solvent such as DMF, NMP or other dipolar aprotic solvent containing an organic base such as triethylamine to afford the orthonitrophenylpiperazine derivative. The nitro group is then reduced using standard procedures known to those skilled in the art to give the starting material of formula IV.

For 2,5-dimethylpiperazine derivatives the N-Benzyl-2(R),5(S)-dimethylpiperazine was prepared according to known literature procedures (Aicher et al *J. Med. Chem.* 2000, 43, 236-249). N-Benzyl-2(S),5(R)-dimethylpiperazine was prepared according to patent application WO 00/71535.

The reaction sequence in method b) is prepared according to the methods described in patent application WO 01/49681. The diamines are either commercially available or synthesised by methods known to chemists skilled in the art. Iron-complexes, like η^6 -1,2-dichlorobenzene- η^5 -cyclopentadienyliron(II) hexafluorophosphate and substituted analogues are synthesised according to literature known procedures (Pearson et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1297-1305) or synthesised by methods known to chemists skilled in the art.

The starting material in method c) is prepared by the coupling of an ortho bromophenol with a suitable aryl boronic acid or boronate ester in a known literature procedure (Evans et al, *Tet. Lett.* 1998, 39, 2947-2940). The resulting biarylether bromide is then coupled using palladium catalysis to a protected piperazine where the protective group may be typically but not exclusively a tert-butyloxycarbonyl (BOC) derivative or benzyloxycarbonyl (CBZ) and the protecting group (PG) is then removed by acidic cleavage for example using hydrogen chloride in an alcoholic solvent for removal of the BOC group or catalytic hydrogenolysis in the case of the a

25
CBZ removed to give intermediates of formula II where X is O and Y is N. The general methods for removal of suitable protecting groups are described in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis* T.W.Greene and P.G.M. Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016.

5

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

10

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

15

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

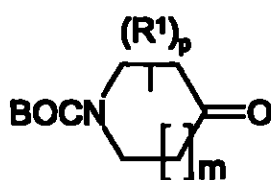
20

The deoxygenation of tertiary alcohol intermediates of formula VII in method g) wherein R is a BOC group, was performed by a modified Barton reduction in a similar manner as described in Hansen et al. *Synthesis* 1999, 1925-1930. The intermediate tertiary alcohols were prepared from the corresponding properly substituted 1-bromo-phenylsulfanylbenzenes or their corresponding ethers by metal-halogen exchange followed by addition of an appropriate electrophile of the formula IX in a similar manner as described in Palmer et al. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989. The properly substituted 1-bromo-phenylsulfanylbenzenes were prepared in a similar manner as described in the literature by reaction of properly substituted thiophenols with properly substituted aryl iodides according to Schopfer and

25

30

Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57 3069-3073 Bates et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 and Kwong et al. *Org. Lett.* 2002, 4, (in press). The corresponding substituted 1-bromo-phenoxybenzenes may be prepared as described by Buck et al. *Org. Lett.* 2002, 4, 1623-1626. Removal of the BOC group was performed by standard methods known to those skilled in the art



IX

Examples

General Methods

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

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

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

quintet, h = heptet, dd = double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, tt = triplet of triplets, m = multiplet and b = broad singlet.

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

Preparation of intermediates of formula IV

2-(3-Methylpiperazin-1-yl)phenylamine

2-Fluoronitrobenzene (7.1 g, 50 mmol) was dissolved in DMF (100 mL) containing triethylamine (10 g, 100 mmol) and placed under a nitrogen atmosphere. To the reaction was added 2-methylpiperazine (5.0 g, 50 mmol). The reaction was heated to 80 °C for 16 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature before the solvent was reduced to half volume *in vacuo*. Ethyl acetate (200 mL) and ice-water (250 mL) were added to the solution and the product was extracted with diethylether (2 X 200 mL). The aqueous phase was saturated with sodium chloride and extracted with ethyl acetate (2 X 200 mL). The organic phases were combined, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The product (10.5 g) was dissolved in ethanol (250 mL). Palladium on charcoal catalyst (10% w/w, 2.2 g) was added to the solution and the solution was hydrogenated in a Parr apparatus at 3 bar for 3 hours. The solution was filtered and evaporated to give the aniline product. Yield (8.0 g, 83%)

The following intermediates were prepared in an analogous fashion:

2-(3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)phenylamine

2-(3,3-Dimethylpiperazin-1-yl)phenylamine

4-Methoxy-2-(3-methylpiperazin-1-yl)phenylamine

2-(2(S),5(R)-Dimethylpiperazin-1-yl)phenylamine

2(R),5(S)-Dimethyl-1-N-benzyl-piperazine (6.0 g, 29 mmol) was dissolved in dimethylformamide (100 mL), and triethylamine (6.4 mL, 44 mmol) and the mixture was placed under nitrogen. To the solution was added 2-fluoro-nitrobenzene (3.5 mL, 31 mmol). The reaction was heated at 100 °C for 72 hours. The solution was evaporated *in vacuo* and redissolved in ethyl acetate (100 mL). The solution was then washed with saturated sodium bicarbonate solution (100 mL) and saturated brine solution (100 mL). The separated organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and the filtrate was evaporated *in vacuo*. The crude product was then purified by flash chromatography, eluting with ethyl acetate/methanol/triethylamine 85:10:5. The product (8.2 g) was dissolved in ethanol (250 mL). Palladium on charcoal catalyst (10% w/w, 2.2 g) was added to the solution and the solution was hydrogenated in a Parr apparatus at 3 bar for 3 hours. The solution was filtered and evaporated to give the aniline product. Yield (5.2 g, 87%)

The following intermediates were prepared in an analogous fashion

2-(2(R),5(S))-Dimethylpiperazin-1-yl)phenylamine***4-Chloro-2-(3,3-dimethyl-piperazin-1-yl)-phenylamine***

2,2-Dimethylpiperazine (9.55g, 84 mmol) was dissolved in dimethylformamide (140 mL). To the solution was added triethylamine (12.07 mL, 83.6 mmol) and the reaction was placed under a nitrogen atmosphere. The solution was heated to 80 °C and 4-Chloro-2-fluoro-nitrobenzene (13.5g, 76 mmol) was added as a solution in dimethylformamide (35 mL). The reaction was stirred at 40°C for 16 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue dissolved in ethanol (250 mL). Ammonium chloride (28 g) and zinc powder (17 g) were added. The reaction was boiled under reflux at 80 °C for 1 hour and then allowed to stir at 40 °C for 72 hours. The reaction was then filtered and the filtrate evaporated *in vacuo*. The solid was then washed with ethyl acetate and then a small amount of methanol- Yield: 16.04 g , 88%

The following intermediates were prepared in an analogous fashion

4-Chloro-2-(3-(R)-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamine

4-Chloro-2-(3-(S)-methyl-piperazin-1-yl)-phenylamine

Preparation of intermediates of formula II by method a

5

1-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)phenyl]-3-methylpiperazine

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

The following compounds were prepared in an analogous fashion:

25 *1-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dimethylpiperazine*
(+/-)-{4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazine}
(+/-)-{4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazine}
(+/-)-{4-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazine}
(+/-)-{4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazine}
 30 *(+/-)-4-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazine*
(+/-)-4-[2-(4-Iso-Propyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazine
4-[5-Chloro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2(R)-methyl-piperazine
4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2(R),5(S)-dimethyl-piperazine

Preparation of intermediates II according to method b where A represents an insoluble polymer

5 *Preparation of iron complexes*

η^6 -1,2-Dichlorobenzene- η^5 -cyclopentadienyliron(II) hexafluorophosphate

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

20 *Preparation of polystyrene-bound amines*

4-[(Piperazin-1-yl)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene

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

30 The following polystyrene bound diamines were prepared analogously:

4-[(2,5-Dimethyl-piperazin-1-yl)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene

4-[(3-Methyl-piperazin-1-yl)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene

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

4-({4-[η^6 -(2-Chlorophenyl)- η^5 -cyclopentadienyliron(II)]piperazin-1-yl}carbonyloxymethyl)phenoxymethyl polystyrene hexafluorophosphate

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

15 The following polystyrene bound iron-complexes were prepared analogously:

4-({4-[η^6 -(2-Chlorophenyl)- η^5 -cyclopentadienyliron(II)]-2,5-dimethylpiperazin-1-yl}carbonyloxymethyl)phenoxymethyl polystyrene hexafluorophosphate

4-({4-[η^6 -(2-Chlorophenyl)- η^5 -cyclopentadienyliron(II)]-3-methylpiperazin-1-yl}carbonyloxymethyl)phenoxymethyl polystyrene hexafluorophosphate
20

Preparation of ortho-(arylsulfanyl)phenyl piperazines

(+/-)-1-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-trans-2,5-dimethylpiperazine:

25 To a solution of 4-methylthiophenol (1.4 g, 9.8 mmol) in a 1:1 mixture of tetrahydrofuran/dimethylformamide (5 mL), sodium hydride (7.4 mmol, 60% in mineral oil) was carefully added at room temperature (Caution: Generation of hydrogen). The mixture was stirred for an additional 30 min after the generation of hydrogen had ceased. Subsequently, 4-({4-[η^6 -(2-chloro-phenyl)- η^5 -
30 cyclopentadienyliron(II)]-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}carbonyloxymethyl)phenoxymethyl polystyrene hexafluorophosphate (3.5 g, 2.45 mmol) was added and the mixture was stirred at 55 °C for 6 h. After cooling to room temperature, the resin was filtered off and washed with tetrahydrofuran (2 X 50 mL),

tetrahydrofuran/water (1:1) (2 X 50 mL), N,N-dimethylformamide (2 X 50 mL), water (2 X 50 mL), methanol (3 X 50 mL), tetrahydrofuran (3 X 50 mL), and subsequently with methanol and tetrahydrofuran (each 50 mL, 5 cycles). Finally, the resin was washed with dichloromethane (3 X 50 mL) and dried *in vacuo* (25 °C, 12 h) to yield a dark orange resin. The thus obtained resin and a 0.5 M solution of 1,10-phenanthroline in 3:1 mixture of pyridine/water (20 mL) was placed in light-transparent reactor tube. The suspension was agitated by rotation under irradiation with visible light for 12 h. The resin was filtered and washed with methanol (2 X 25 mL), water (2 X 25 mL) and tetrahydrofuran (3 X 25 mL) until the washing solutions were colourless (approx. 5 cycles) and the irradiation procedure was repeated until decomplexation was complete (approx. 5 cycles). After the decomplexation was completed, the resin was washed with dichloromethane (3 X 25 mL) and dried *in vacuo* (25 °C, 12 h) to obtain a light brown resin. 3.7 g (24 mmol) of the thus obtained resin were suspended in a 1:1 mixture of trifluoroacetic acid and dichloromethane (2 mL) and stirred at room temperature for 2.5 h. The resin was filtered off and washed with dichloromethane (5 X 0.5 mL). After evaporation of the filtrate from volatile solvents *in vacuo*, an orange oil was obtained. The crude product was purified by preparative LC-MS and subsequently by ion-exchange chromatography.

LC/MS (m/z) 313.2 (MH⁺); RT = 2.17; purity (UV, ELSD): 87.1%, 98.7%; yield: 47.8 mg (6%).

The following arylpiperazines were prepared analogously:

(+/-)-1-[2-(4-Isopropylphenylsulfanyl)phenyl]-trans-2,5-dimethylpiperazine

(+/-)-1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]-trans-2,5-dimethylpiperazine

(+/-)-1-[2-(4-Tertbutylphenylsulfanyl)phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazine

(+/-)-1-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazine

(+/-)-1-[2-(4-Isopropyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazine

Preparation of intermediates of formula III where A is an insoluble polymer

4-[Chloroacetoxymethyl]phenoxymethyl polystyrene

Wang resin (10 g, 10.3 mmol) was suspended in dichloromethane (100 mL) and cooled to 0°C. Diisopropylethylamine (9 mL, 52 mmol) was added. Chloroacetylchloride was added slowly. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then allowed to heat to room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The resin was filtered off and washed with N,N-dimethylformamide (3 X 100 mL), dichloromethane (2 X 100 mL), dimethylformamide (3 X 100 mL) and dichloromethane (2 X 100 mL) and dried *in vacuo* (25 °C, 16 h).

The following resin was prepared in an analogous fashion:

4-[2-Chloropropionyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene

Preparation of Intermediates II by method c

4-(2-Bromo-phenoxy)-biphenyl

A mixture of 2-bromophenol (2.08 g, 12 mmol), 4-biphenylboronic acid (4.75 g, 24 mmol), Cu(OAc)₂ (2.20 g, 12 mmol) and triethylamine (6.1 g, 60 mmol) in dioxane (100 mL) was stirred for 48 h. The crude mixture was evaporated onto silica gel and purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/heptane 1:9. Yield: 0.73 g (19%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.65 (m, 1H) 7.55 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 4H); MS(m/z): 325.1.

(+/-)-1-[2-(Biphenyl-4-yloxy)-phenyl]-3-methyl-piperazine

A mixture of 4-(2-bromo-phenoxy)-biphenyl (0.73 g, 2.25 mmol), rac-2-methylpiperazine (0.285 g, 0.285 mmol), Pd₂dba₃ (0.022 g, 1 mol%), rac-binap (0.043 g, 3 mol%) and NaOBu^t (0.300 g, 3.12 mmol) in dry toluene (15 mL) under argon and stirred at 90 °C overnight. After cooling to room temperature the mixture is filtered and evaporated onto silica gel and purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/heptane 1:2. Yield: 0.264 g (34%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 7.55 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 5H), 3.30-3.35 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.62-2.80 (m, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H) 1.60-2.00 (br, 1H), 0.99 (d, 3H); MS(m/z): 345.1.

Preparation of compounds of the invention**Example 1**

5 **1a (+/-)-{4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride**

4-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazine (0.5 g, 1.5 mmol) and N-ethylisopropylamine (0.315mL, 1.8mmol) was dissolved in
10 acetonitrile (10 mL) and placed under a nitrogen atmosphere. Ethyl bromoacetate (0.19 mL, 1.7 mmol) was added and the mixture was stirred at ambient temperature for 16 hours. To the mixture was then added a small amount of silica gel and the solvent was evaporated *in vacuo*. The product, absorbed on to silica gel, was poured on to a silica cartridge and eluted with dichloromethane/heptane/ethyl acetate
15 (60:35:5). The ester was isolated from relevant fractions as a light oil (300 mg, 48%). The ester was then dissolved in ethanol (10 mL) and 2N NaOH was added (5 mL). The reaction was stirred for 16 hours at room temperature. The reaction was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in ethyl acetate (50 mL). 2N HCl (15 mL) was added and the phases were separated. The aqueous phase was
20 reextracted with ethyl acetate (2 X 50mL). The combined organic fractions were dried (MgSO₄), filtered and evaporated. The residue was dissolved in a small amount of dichloromethane, precipitated by the addition of heptane and the solvent was removed *in vacuo*. Yield (280 mg, 100%). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) 0.87 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 3.04 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 4.11 (d, 1H), 4.31(d, 1H), 3.81 (s, 3H),
25 6.55 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.42 (d, 2H) , LC-MS (m/z) (MH)⁺ 387.4 RT=2.22 (UV, ELSD) 98%, 97%

and the following compounds were prepared in an analogous fashion:

30 **1b (+/-)-{4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride**

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) 0.80 (d, 3H), 1.28 (d, 3H), 2.92-3.18 (m, 3H), 3.64 (m, 3H), 4.06 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), LC-MS (m/z) (MH)⁺ 391.2 RT=2.43 (UV, ELSD) 99%, 99%. Yield 420 mg.

1c (+/-)-{4-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) 0.76 (d, 3H), 1.01 (d, 3H), 1.30 (s, 9H), 2.4-2.6 (m, 2H),
5 2.9-3.0 (m, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.01 (t, 1H),
7.13 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), LC-MS (m/z) (MH⁺) 412.9
RT=2.70 (UV, ELSD) 95%, 99%. Yield 550 mg.

1d (+/-)-{4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-
10 acetic acid, hydrochloride

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) 0.80 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.08 (m, 1H),
3.4-3.6 (m, 3H), 3.87 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.20 (m, 1H),
7.26 (m, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.54 (dd, 2H), LC-MS (m/z) (MH⁺) RT=2.24 (UV,
ELSD) 95%, 99%. Yield 180 mg.

1e (+/-)-{4-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic
acid, hydrochloride

LC/MS (m/z) 399.2 (MH⁺); RT = 2.54; purity (UV, ELSD): 100%, 100%; yield:
10.4 mg.

1f (+/-)-{4-[2-(4-*iso*-Propyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic
acid, hydrochloride

LC/MS (m/z) 385.1 (MH⁺); RT = 2.45; purity (UV, ELSD): 88%, 100%; yield:
11 mg.

1g (+/-)- 2-{4-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans* 2,5 dimethylpiperazin-1-yl}-propionic acid, hydrochloride

LC/MS (m/z) 427.0 (MH⁺); RT = 2.76; purity (UV, ELSD): 86%, 98%; yield: 27 mg.

1h {4-[5-Chloro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2(*R*)-methyl-piperazin-1-yl}-
acetic acid, hydrochloride

15

20

25

30

¹H NMR (DMSO, 500 MHz) 1.40 (d, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.25-3.48 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.15 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.42 (d, 2H)

LC/MS (m/z) 407.3 (MH⁺); RT = 2.79; purity (UV, ELSD): 95%, 100%; yield: 225 mg.

1i {4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2(R), 5(S)-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 0.85 (d, 3H), 1.30 (d, 3H), 2.95 (t, 1H), 3.05 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.60-3.65 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.92 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.42 (d, 2H)

LC/MS (m/z) 387.3 (MH⁺); RT = 2.22; purity (UV, ELSD): 97%, 96.9%; yield: 607 mg.

1j {4-[5-Chloro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2,2-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 1.58 (s, 6H), 3.20 (s, 2H), 3.20-3.60 (br m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.40 (d, 2H)

LC/MS (m/z) 421.1 (MH⁺); RT = 2.41; purity (UV, ELSD): 96%, 98%; yield: 1.18 g.

1k {4-[5-Chloro-2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride

LC/MS (m/z) 445.1 (MH⁺); RT = 2.50; purity (UV, ELSD): 88%, 72%; yield: 20 mg.

1l {4-[5-Chloro-2-(3-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2(R)-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 1.32 (d, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.10-3.40 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.10 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.11 (dd, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H)

LC/MS (m/z) 407.2 (MH⁺); RT = 2.41; purity (UV, ELSD): 99.6%, 100%; yield:

1.26g

31
1m {4-[2-(Biphenyl-4-yloxy)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 7.60 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.95-7.20 (m, 6H), 5.00-6.50 (br, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 6H), 3.05-3.15 (m, 1H), 1.17 (m, 3H);

LC/MS (m/z) 403.0; RT= 2.45; purity: (UV/ELSD): 96.7% , 99.4; yield: 0.116 g (43 %)

Example 2

2a (+/-)-{4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride

A solution of [2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazine (10 mg, 0.03 mmol) and diisopropylethylamine (0.02 mL, 0.11 mmol) was added to 4-[Chloroacetoxymethyl]phenoxymethyl polystyrene (100 mg, 0.09 mmol). The reaction mixture was agitated by shaking overnight at 70 °C. The resin was filtered off and washed with N,N-dimethylformamide (4 mL), methanol (4 mL) and dichloromethane (4 mL). The resin was suspended in a 1:1 mixture of trifluoroacetic acid and dichloromethane (1.5 mL) and shaken at room temperature for 1 h. The resin was filtered off and washed with dichloromethane (1 mL). The organic extracts were collected and evaporated in vacuo. The crude product was purified by preparative LC-MS.

LC/MS (m/z) 371.1 (MH⁺); RT = 2.24; purity (UV, ELSD): 100%, 100%; yield: 1.6 mg.

The following compounds were prepared in an analogous fashion:

2b (+/-)-{4-[2-(4-iso-Propyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride

LC/MS (m/z) 399.0 (MH⁺); RT = 2.48; purity (UV, ELSD): 98.3%, 100%; yield: 2.2 mg.

2c (+/-)-{4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-trans-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride

LC/MS (m/z) 385.0 (MH⁺); RT = 2.37; purity (UV, ELSD): 99.8%, 100%; yield: 4.7 mg.

5

2d (+/-)-2-{4-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-3-methylpiperazin-1-yl}-propionic acid, hydrochloride

LC/MS (m/z) 386.7 (MH⁺); RT = 2.14; purity (UV, ELSD): 91.9%, 99.2%; yield: 3.2 mg.

10

2e (+/-)-{4-[2-(4-Isopropyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-acetic acid, hydrochloride

LC/MS (m/z) 370.8 (MH⁺); RT = 2.35; purity (UV, ELSD): 89.0%, 99.9%; yield: 3.2 mg.

15

2f (+/-)-2-{4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-3-methyl-piperazin-1-yl}-propionic acid, hydrochloride

LC/MS (m/z) 386.7 (MH⁺); RT = 2.63; purity (UV, ELSD): 91.9%, 99.2%; yield: 3.2 mg.

20

Pharmacological testing

The compounds of the invention were tested in a well-recognised and reliable test measuring glycine uptake:

25

[³H]-Glycine uptake

Cells transfected with the human GlyT-1b were seeded in 96 well plates. Prior to the experiment the cells were washed twice in HBS (10 mM Hepes-tris (pH 7,4), 2,5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 2,5 mM MgSO₄) and pre-incubated with test compound for 6 minutes. Afterwards, 10 nM ³H-glycine was added to each well and the incubation

30

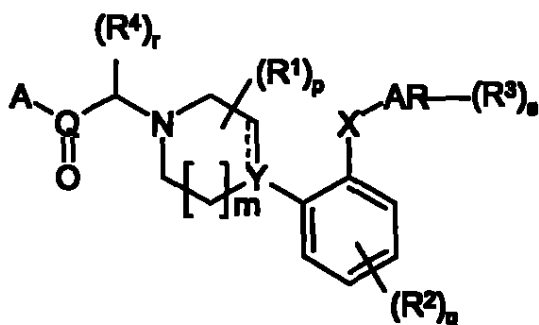
was continued for 15 minutes. The cells were washed twice in HBS. Scintillation fluid was added and the Plates were counted on a Trilux (Wallac) scintillation counter.

5 The test results showed, that the compounds of the invention all showed inhibition below 2000 nM as IC₅₀ in the above-mentioned assay. Most of the compounds were between 150nM and 850nM.

10 Microdialysis experiments in rodents showed that administration of selected compounds of the invention resulted in an increased concentration of glycine in the brain. Furthermore, in a rodent model of psychosis, selected compounds of the invention reversed the symptoms of amphetamine induced hyperactivity.

Claims:

1. A compound represented by the general formula I



I

Y is N, C or CH;

X represent O or S;

m is 1 or 2;

10 p is 0, 1, 2, 3 or 4;

q is 0, 1 or 2;

s is 0, 1, 2 or 3;

r is 0, 1 or 2;

15 Q represents C, P-OR⁵, or S=O, wherein R⁵ represents hydrogen or C₁₋₆-alkyl;

A is OR⁶, wherein R⁶ represent hydrogen, C₁₋₆-alkyl, aryl or aryl-C₁₋₆-alkyl, wherein aryl may be substituted with halogen, CF₃, OCF₃, CN, NO₂ or C₁₋₆ alkyl;

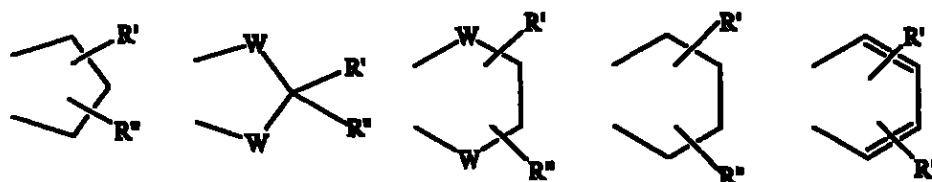
20 AR represents phenyl or a heteraryl;

Each R⁴ individually represents C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl or C₃₋₈-cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl;

25 The dotted line represents an optional bond;

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

- Each R^2 is independently selected from the groups consisting of halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxy, C_{1-6} -alk(en/yn)yl sulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxycarbonyl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl sulfonyl or $-NR^9R^{10}$ wherein R^9 and R^{10} independently represent hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl or aryl, or R^9 and R^{10} together form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;
- 10 Each R^3 , which is substituted on AR, is independently selected from a group consisting of halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxy, C_{1-6} -alk(en/yn)yl sulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl sulfonyl, aryl, aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxy, aryl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxycarbonyl, acyl, $-NHCO-C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl, $-CONR^{11}R^{12}$ wherein R^{11} and R^{12} independently represent hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl or aryl, or R^{11} and R^{12} together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;
- 15 or $NR^{13}R^{14}$ wherein R^{13} and R^{14} independently represent hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl or aryl; or R^{13} and R^{14} together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;
- 20 or two adjacent R^3 substituents together form a ring fused to the AR, selected from the group consisting of
- 25



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

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

or an acid addition salt thereof.

5

2. The compound according to claim 1 wherein Y is N.

3. The compounds according to any of the above claims wherein X is S.

10

4. The compound according to any of the above claims wherein Q is C.

5. The compound according to any of the claims above wherein A is OH.

6. The compound according to any of the claims above wherein p is 1 or 2.

15

7. The compound according to any of the claims above wherein m is 1.

8. The compound according to any of the claims above wherein q is 0.

20

9. The compound according to any of the claims above wherein r is 0 or 1.

10. The compound according to any of the claims above wherein s is 1 or 2.

11. The compound according to any of the claims above wherein AR represents
25 phenyl, thiophene, pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, imidazolyl or benzothiazolyl.

12. The compound according to claims 1- 11 wherein AR is phenyl, r and q are both 0, p is 1 or 2, s is 1 or 2, r is 0 or 1; m is 1, R^1 is CH_3 , A is OH, Q is C, Y is N and X is S.

30

13. The compound according to claim 12 wherein each R^3 is independently selected from halogen, C_{1-6} -alkoxy or C_{1-6} -alkyl.

14. The compound according to claim 13 wherein R³ is selected from the group consisting of Cl, F, OCH₃, t-butyl, 2-propyl or methyl.

15. The compound according to any of the above wherein R⁴ is CH₃.

5

16. The compound according to claim 1, said compound being

(+/-)-{4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-

10 acetic acid

(+/-)-{4-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

15 (+/-)-{4-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(4-*iso*-Propyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-2-{4-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5- dimethylpiperazin-1-yl}-propionic acid

20

{4-[5-Chloro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2(R)-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

{4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2(R),5(S)-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

25 {4-[5-Chloro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2,2-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[5-Chloro-2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

{4-[5-Chloro-2-(3-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-2(R)-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

30

(+/-)-{4-[2-(4-Phenyl-phenyloxy)-phenyl]-2-methyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(4-*iso*-Propyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-{4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-*trans*-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl}-acetic acid

5 (+/-)-2-{4-[2-(4-*tert*-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-3-methylpiperazin-1-yl}-propionic acid

{4-[2-(4-Isopropyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-acetic acid

(+/-)-2-{4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-3-methylpiperazin-1-yl}-propionic acid

10 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

17. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claims 1 to 16 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

15

18. The use of a compound according to claims 1 to 16 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of diseases selected from the group consisting of schizophrenia, including both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or diseases wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke, and convulsive disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus.

20

19 A method for the treatment of an illness selected from the group consisting of the positive and the negative symptoms of schizophrenia, including both the positive and the negative symptoms of schizophrenia and other psychoses, and in the improvement of cognition in conditions where the cognitive processes are diminished, i.e. Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, AIDS dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis or diseases wherein the brain is damaged by inner or outer influence, such as trauma to the head or stroke, and convulsive disorders such as epilepsy, spasticity or myoclonus.

25

30

in a living animal body, including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to claims 1 to 16 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.:

PCT/DK 02/00859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 241/04, C07D 295/15, A61K 31/495, A61P 25/18, A61P 25/28, A61P 25/08
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D

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

SE,DK,FI,NO classes as above

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of Medicinal Chemistry, Volume 21, no. 12, 1978, Judith A. Kiritsy et al: "Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationships of Some Antibacterial 3-Formylrifamycin SV N-(4-Substituted phenyl)piperazinoacethydrazones", page 1301 - page 1307, page 1303, compound 3g	1-2,4,7-9,11
X	WO 9817651 A1 (NEUROSEARCH A/S), 30 April 1998 (30.04.98), claims 1, 12, the examples	1-19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 2003

Date of mailing of the international search report

15-04-2003

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/ED

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 02/00859

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN International, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1998:366903, Document no. 129:95508, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.: "Preparation and formulation of piperazine derivatives as antipsychotics"; & JP,A2,10152470, 19980609	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

29/03/03

International application No.
PCT/DK 02/00859

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9817651	A1	30/04/98	AU	726447 B	09/11/00
				AU	4616197 A	15/05/98
				CN	1234025 A	03/11/99
				CZ	9901272 A	15/09/99
				EP	0934281 A	11/08/99
				JP	2001502675 T	27/02/01
				NZ	334868 A	23/02/01
				SK	42499 A	16/05/00
				US	6218547 B	17/04/01
				US	6503925 B	07/01/03

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK02/00859

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.: 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK02/00859

Claim 19 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compound/composition.

PCT REQUEST

389 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 13.12.2002 12:00:44 PM

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/RO101 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)	Danish Patent and Trademark Office (RO/DK)
0-7	Applicant's or agent's file reference	389 WO
I	Title of Invention	PHENOLATE AND THIOPHENOXYPHENYL DERIVATIVES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	H. LUNDBECK A/S
II-5	Address:	Ottiliavej 9 DK-2500 Valby-Copenhagen Denmark
II-6	State of nationality	DK
II-7	State of residence	DK
II-8	Telephone No.	+45 36 30 13 11
II-9	Facsimile No.	+45 36 44 45 32
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	SMITH, Garrick, Paul
III-1-5	Address:	Eblehaven 10 DK-2500 Valby Denmark
III-1-6	State of nationality	GB
III-1-7	State of residence	DK

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	MIKKELSEN, Gitte
III-2-5	Address:	Eskbjerggård 34, 4 tv SKOVBOVÆNGET 143 DK-Måløv 2760 2740 BÅUERUP Denmark
III-2-6	State of nationality	DK
III-2-7	State of residence	DK
III-3	Applicant and/or Inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	ANDERSEN, Kim
III-3-5	Address:	Ringerbakken 22 DK-2830 Virum Denmark
III-3-6	State of nationality	DK
III-3-7	State of residence	DK
III-4	Applicant and/or Inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	GREVE, Daniel
III-4-5	Address:	Ørholmgade 9, st.tv DK-2200 København N Denmark
III-4-6	State of nationality	DK
III-4-7	State of residence	DK
III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	RUHLAND, Thomas
III-5-5	Address:	Østergaards Allé 16 DK-2500 Valby Denmark
III-5-6	State of nationality	DE
III-5-7	State of residence	DK
III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	WREN, Stephen, P
III-6-5	Address:	12 Neild Way Rickmansworth, Hertfordshire WD3 8RW United Kingdom
III-6-6	State of nationality	GB
III-6-7	State of residence	GB

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

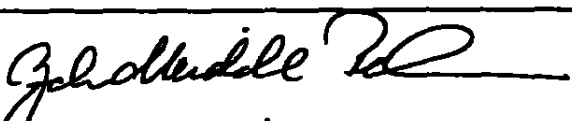
42

PCT REQUEST

4/5

388 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 13.12.2002 12:00:44 PM

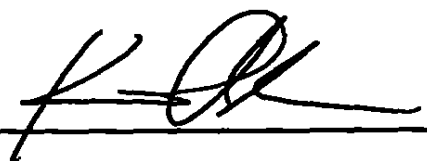
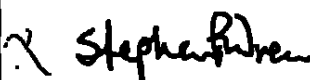
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	20 December 2001 (20.12.2001)	
VI-1-2	Number	PA200101927	
VI-1-3	Country	DK	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	20 December 2001 (20.12.2001)	
VI-2-2	Number	60/342,653	
VI-2-3	Country	US	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	31	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	EEABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	43	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	E. LUNDBECK A/S	
X-1-2	Name of signatory	MEIDAHN PETERSEN, John	
X-1-3	Capacity	Director of Corporate Patents	

PCT REQUEST

5/5

389 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 13.12.2002 12:00:44 PM

X-2	Signature of applicant, agent or common representative	
X-2-1	Name (LAST, First)	SMITH, Garrick, Paul
X-3	Signature of applicant, agent or common representative	
X-3-1	Name (LAST, First)	MIKKELSEN, Gitte 
X-4	Signature of applicant, agent or common representative	
X-4-1	Name (LAST, First)	ANDERSEN, Kim 
X-5	Signature of applicant, agent or common representative	
X-5-1	Name (LAST, First)	GREVE, Daniel 
X-6	Signature of applicant, agent or common representative	
X-6-1	Name (LAST, First)	RUHLAND, Thomas 
X-7	Signature of applicant, agent or common representative	
X-7-1	Name (LAST, First)	WREN, Stephen, P

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

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

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottlavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
DANEMARK

Date of mailing(day/month/year)
03 July 2003 (03.07.03)

Applicant's or agent's file reference
389 WO

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/DK02/00859

International filing date(day/month/year)
16 December 2002 (16.12.02)

Priority date(day/month/year)
20 December 2001 (20.12.01)

Applicant

H. LUNDBECK A/S

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

CH, EP, KP, KR, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 03 July 2003 (03.07.03) under No. 03/053942

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

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

Authorized officer

Judith Zahra

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

Telephone No.(41-22) 338.91.11

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year)
11 August 2003 (11.08.03)

Applicant's or agent's file reference
389 WO

IMPORTANT INFORMATION

International application No.
PCT/DK02/00859

International filing date (day/month/year)
16 December 2002 (16.12.02)

Priority date (day/month/year)
20 December 2001 (20.12.01)

Applicant
H. LUNDBECK A/S et al

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

EP :AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,
TR
National :AU,BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US

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

AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National :AE,AG,AL,AM,AT,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,
ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,
MK,MW,MX,MZ,NZ,OM,PH,PT,SC,SD,SE,SG,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,VN,
YU,ZA,ZM,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

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

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

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

Facsimile No. (41-22) 740-1436

Authorized officer:

ALI SOLEIMAN

Telephone No. (41-22) 338 8554

PATENT COOPERATION TREATY

2007 WO 11
Δ0

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

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

To: Meidahl Petersen, John H. LUNDBECK A/S Patent Department 9, Ottliavej 2500 Copenhagen Valby DANEMARK		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Date of mailing (day/month/year)</td> <td style="width: 50%; padding: 2px; text-align: center;">02.09.2003</td> </tr> </table>	Date of mailing (day/month/year)	02.09.2003
Date of mailing (day/month/year)	02.09.2003			
Applicant's or agent's file reference 389 WO		IMPORTANT NOTIFICATION		
International application No. PCT/DK02/00859	International filing date (day/month/year) 16.12.2002	Priority date (day/month/year) 20.12.2001		
Applicant H. LUNDBECK A/S et al.				

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

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 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 inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Bauer-Kober, S Tel. +49 89 2369-8014
--	--



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 389 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/DK02/00859	International filing date (day/month/year) 16.12.2002	Priority date (day/month/year) 20.12.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D241D4		
Applicant H. LUNDBECK AS et al.		
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) 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 24.06.2003	Date of completion of this report 02.09.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized Officer Bérillon, L Telephone No. +49 89 2399-7078 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

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

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-31 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

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

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

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

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 19
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

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

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

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-19 (y)
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-19 (y)
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18 (y)
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Claim 19 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

1 Prior art

D1: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 1978, p. 1301-1307

D2: WO9817651

D3: a) CAPLUS DOC. NO. 129:95508, b) JP10152470

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

- 2.1 The present piperazine derivatives are novel over those disclosed in D1 and D3 in view of their X-AR-(R³)_n substituent.
- 2.2 The present piperazine derivatives are novel over D2 which discloses benzimidazole derivatives.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

The technical problem underlying the present application lies in the provision of further glycine transporters inhibitors for the treatment of disorders in the CNS. Said problem has been allegedly solved by the present compounds of formula (I). For the purpose of assessing inventive step during the International Preliminary Examination it is assumed that these compounds indeed act as glycine transporters inhibitors i.e. solve the above defined technical problem. D2 and D3 which represent the closest prior art disclose compounds which are equally useful for the treatment of disorders in CNS but which are not glycine transporters inhibitors. In addition the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/DK02/00859

compounds disclosed therein are structurally quite distinct (see item 2.1). Accordingly inventive step is acknowledged for the present application.

4 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claim 19 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claim. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

2

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

Referencia del expediente del agente o solicitante 389 WO	PARA ACTUACIONES ADICIONALES	Ver notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar (Formato PCT/IPEA416)
Solicitud Internacional No. CPT/DK02/00859	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 18.12.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 20.12.2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional a IPC C07D 241/04		
Solicitante H. LUNDBECK A/S et al.		

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

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

☐ Este informe también se acompaña de ANEXOS, esto es documentos de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidos y que son la base de este informe y/o documentos que contienen rectificaciones realizadas ante esta Administración (Ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas según el PCT)

Estos anexos constan de un total de _____ hojas.

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

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

Fecha de presentación de la demanda 24.06.2003	Fecha de terminación de este reporte 02.09.2003
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar Oficina Europea de Patentes D-80299 Munich Tel. +49 89 23696-0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2369-4485	Funcionario Autorizado Bérillon, L Teléfono No. +49 89 2369-7078

Formato PCT/IPEA409 (portada) (enero 1994)

I. Base del informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional (*Las hojas de reemplazo que han sido entregadas a la Oficina receptora en respuesta a la invitación bajo el Artículo 14 se refieren en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que ellas no contienen modificaciones (Regla 70.16 y 70.17).*

☒ La descripción:
páginas 1-31, como se presentaron originalmente

☒ Las reivindicaciones:
números 1-19, como se presentaron originalmente

2. Respecto al lenguaje, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron enviados a la Administración en el lenguaje en que se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique otra cosa en este punto.

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

- ☐ el lenguaje de la traducción enviada para propósitos de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1 (b)).
☐ el lenguaje de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3(b)).
☐ el lenguaje de la traducción entregada con propósitos del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a cualquier secuencia de nucleótido y/o amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se llevó a cabo con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ entregado posteriormente a esta Administración en forma legible por computador
☐ La declaración de que el listado de secuencias posteriormente entregado no va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional originalmente presentada, ha sido entregada.
☐ La declaración de que la información grabada en la forma legible por computador es idéntica al listado de secuencias escrito que se ha entregado.

4. ☐ Las modificaciones han dado como resultado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____,
☐ las reivindicaciones, Nos. _____,
☐ los dibujos, página _____.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (parte de) las modificaciones no se hubieran realizado, ya que éstas han sido consideradas como una ampliación de lo inicialmente divulgado como se indica en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)). (*Cualquier hoja de reemplazo que contenga dichas modificaciones deberá ser referida bajo el punto 1 y anexada a este informe*)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

SA

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

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

- ☐ la solicitud internacional completa
☒ las reivindicaciones Nos. 19

Porque

- ☒ la solicitud internacional, o las mencionadas reivindicaciones Nos. 19 se relacionan con los siguientes objetos, los cuales no requieren examen preliminar internacional (*especifique*):K

ver hoja separada

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

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

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

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

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1 - 19 (si)	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel inventivo (NI)	Reivindicaciones	1 - 19 (si)	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicación Industrial (AI)	Reivindicaciones	1 - 18 (si)	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y explicaciones

ver hoja aparte

Recuadro Suplementario

(Para ser usado cuando el espacio en alguno de los recuadros anteriores no es suficiente)

Ref. Punto III

La reivindicación 19 se relaciona con materia objeto que es considerada por esta Autoridad como que está cubierta por las salvedades de la Regla 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no se va a generar ninguna opinión con respecto de la aplicabilidad industrial de la materia objeto de dicha reivindicación (artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Ref. Punto V

1. Arte previo

D1: JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY 1978, p. 1301 – 1307

D2: WO 9817651

D3: a) CAPLUS DOC. NO. 129: 95508, b) JP 10152470

2. Novedad (artículo 33(2) del PCT)

2.1. Los presentes derivados de piperazina son novedosos frente a aquellos revelados en los documentos D1 y D3 en vista de sus sustituyentes X-AR-(R³)_n.

2.2. Los presentes derivados de piperazina son novedosos frente al documento D2 el cual revela derivados de bencimidazol.

3. Nivel Inventivo (artículo 33(3) del PCT)

El problema técnico que busca solucionar la presente aplicación se basa en la provisión de inhibidores de transportadores de glicina adicionales para el tratamiento de desordenes en el SNC.

Dicho problema ha sido, según se afirma, resuelto por los presentes compuestos de la fórmula (I). Con el fin de evaluar el nivel inventivo durante el Examen Preliminar Internacional se asume que dichos compuestos de hecho actúan como inhibidores de transportadores de glicina, es decir, resuelve el problema técnico arriba definido. Los documentos D2 y D3 los cuales representan el arte previo más cercano revela compuestos los cuales son igualmente útiles para el tratamiento de desórdenes en SNC pero los cuales no son inhibidores de transportadores de glicina. Adicionalmente, los compuestos revelados en el mismo son estructuralmente bien distintos (ver punto 2.1). De acuerdo con lo anterior se reconoce el nivel inventivo a la presente aplicación.

4. Aplicabilidad Industrial (artículo 33(4) del PCT)

Para la evaluación de la presente reivindicación 19 sobre la pregunta si tiene aplicabilidad industrial, no hay un criterio unificado entre los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de la reivindicación. La OPE (Oficina de Patentes Europea), por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, las reivindicaciones para un compuesto conocido de primer uso en tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

PATENT COOPERATION TREATY

5X

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

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

Date of mailing (day/month/year)

14 July 2003 (14.07.03)

Applicant's or agent's file reference

389 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/DK02/00859

International filing date (day/month/year)

16 December 2002 (16.12.02)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

MIKKELSEN, Gitte
Skovbovænget 143
DK-2740 Ballerup
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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



the person



the name



the address



the nationality



the residence

Name and Address

MIKKELSEN, Gitte
Skovbovænget 143
DK-2750 Ballerup
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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



the receiving Office



the International Searching Authority



the International Preliminary Examining Authority



the designated Offices concerned



the elected Offices concerned



other:

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

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

A. Wittmann-Regis (FAX 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 8033

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 14 July 2003 (14.07.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 389 WO	
International application No. PCT/DK02/00859	International filing date (day/month/year) 16 December 2002 (16.12.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

ANDERSEN, Kim
Ringerbakken 22
DK-2830 Virum
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

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

State of Nationality

DK

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer A. Wittmann-Regis (FAX 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 9033
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottliavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
DenmarkDate of mailing (day/month/year)
14 July 2003 (14.07.03)Applicant's or agent's file reference
389 WOInternational application No.
PCT/DK02/00859

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
16 December 2002 (16.12.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

GREVE, Daniel
Ørholmgade 9, st.tv
DK-2200 København N
DenmarkState of Nationality
DKState of Residence
DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

GREVE, Daniel
Kornvænget 20
DK-3660 Stenløse
DenmarkState of Nationality
DKState of Residence
DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

Facsimile No. (41-22) 338.89.70

Authorized officer

A. Wittmann-Regis (FAX 338 8970)

Telephone No. (41-22) 338 9039

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 14 July 2003 (14.07.03)	
Applicant's or agent's file reference 389 WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/DK02/00859	International filing date (day/month/year) 16 December 2002 (16.12.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address RUHLAND, Thomas Østergaards Allé 16 DK-2500 Valby Denmark	State of Nationality DE	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

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

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

Name and Address RUHLAND, Thomas Møllehusene 15 DK-4000 Roskilde Denmark	State of Nationality DE	State of Residence DK
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.70	Authorized officer A. Wittmann-Regis (FAX 338 8970) Telephone No. (41-22) 338 8033
--	--

Derivados de Arloxilfenilo y Arilsulfanilfenilo

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores del transportador de glicina y como tales son efectivos en el tratamiento de trastornos del SNC.

Fundamento de la invención

El ácido glutámico es el aminoácido excitatorio principal en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, y actúa a través de dos clases de receptores, los receptores ionotrópicos y metabotrópicos, respectivamente. Los receptores ionotrópicos de glutamato se dividen en tres subtipos basados en las afinidades de los agonistas para estos receptores, es decir los receptores del *N*-metil-D-aspartato (NMDA), del ácido (*R,S*)-2-amino-3-(hidroxi-5-metilisoxazol-4-il)propanoico y ácido caínico (o cainato).

El receptor de NMDA contiene sitios de enlace para los compuestos moduladores como glicinas y poliaminas. La unión de la glicina a su receptor intensifica la activación del receptor de NMDA. Dicha activación del receptor de NMDA puede ser un blanco potencial para el tratamiento de la esquizofrenia y otras enfermedades ligadas a la disfunción del receptor de NMDA. Una activación puede lograrse a través de un inhibidor del transportador de glicina.

La clonación molecular ha revelado la existencia de dos tipos de transportadores de glicina, GlyT-1 y GlyT-2, donde GlyT-1 puede sub-dividirse además en GlyT-1a, GlyT-1b y GlyT-1c.

El receptor de NMDA está bloqueado por compuestos como la fenciclidina, que induce un estado psicótico que se asemeja a la esquizofrenia. Del mismo modo, los antagonistas de NMDA, como la cetamina, inducen los síntomas negativos y cognitivos similares a la esquizofrenia. Esto indica que la disfunción del receptor de NMDA está involucrada en la patofisiología de la esquizofrenia.

El receptor de NMDA se ha asociado con un número de enfermedades, como el dolor (Yaksh *Pain* 1989, 37, 111-123), la espasticidad, el mioclonos y la epilepsia (Truong et al. *Movement Disorders* 1988, 3, 77-87), de aprendizaje y memoria (Rison et. al. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1995, 19, 533-552).

Los antagonistas o inhibidores del transportador de glicina se consideran altamente beneficiosos en el tratamiento de la esquizofrenia (Javitt WO 97/20533).

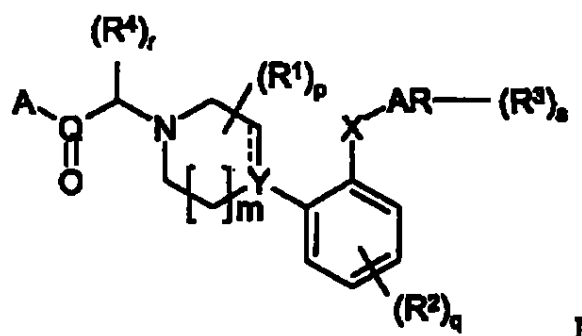
Los antagonistas o inhibidores del transporte de glicina podrían ser útiles para el tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y en la mejora de la cognición en condiciones en las cuales los procesos cognitivos están reducidos, es decir, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por múltiples infartos, la demencia por SIDA, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis amiotrófica lateral o enfermedades en las cuales el cerebro está dañado por influencia interna o externa, como el traumatismo de cráneo o el infarto. Del mismo modo, los trastornos convulsivos como la epilepsia, la espasticidad o mioclonos pueden beneficiarse con los antagonistas del transportador de glicina.

Los ensayos clínicos realizados con glicina han reportado, Javitt et al. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 1234-1236 y Leiderman et. al. *Biol. Psychiatry* 1996, 39, 213-215. Se reportó que el tratamiento con glicina en dosis elevadas mejora los síntomas de la esquizofrenia. Existe una necesidad de obtener compuestos más eficientes para el tratamiento de enfermedades asociadas con NMDA.

La presente invención provee compuestos que son potentes inhibidores del transportador de glicina y, en consecuencia, son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la disfunción de NMDA.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención provee compuestos de la fórmula general I



Y es N, C, o CH;

X representa O, o S;

m es 1 ó 2;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

q es 0, 1 ó 2;

s es 0, 1, 2, ó 3;

r es 0, 1 ó 2;

Q representa C, P-OR⁵, o S=O, donde R⁵ representa hidrógeno o C₁₋₈-alquilo;

A es OR⁶ donde R⁶ representa hidrógeno, C₁₋₈-alquilo, arilo, o aril-C₁₋₈-alquilo, donde el arilo puede estar sustituido con halógeno, CF₃, OCF₃, CN, NO₂ ó C₁₋₈-alquilo;

AR representa fenilo o un heteroarilo;

cada R⁴ representa en forma individual C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo o C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alquilo;

la línea de puntos representa un enlace opcional;

cada R¹, que puede ser idéntico o diferente, se selecciona en forma independiente del grupo formado por C₁₋₈-alquilo, o dos R¹ unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un cicloalquilo unido al espiro de 3-6 miembros;

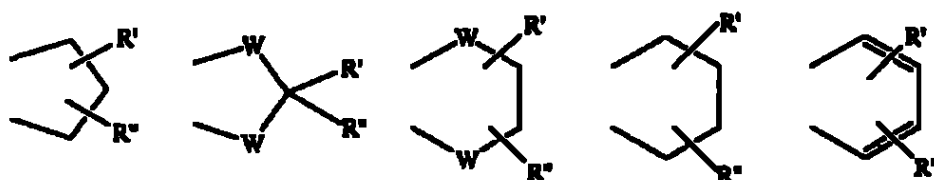
cada R², que puede ser idéntico o diferente, se selecciona en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, nitro, C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi, C₁₋₈-alqu(en/in)ilsulfanilo, hidroxí, hidroxí-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₈-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₈-

cicloalqu(en)ilo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, acilo, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxicarbonilo, C₁₋₆-alqu(en/in)ilsulfonilo o -NR⁹R¹⁰ donde R⁹ y R¹⁰ representan en forma independiente hidrógeno, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, o arilo, o R⁹ y R¹⁰ juntos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional;

cada R³, que está sustituido en AR, puede ser idéntico o diferente, se selecciona en forma independiente de un grupo formado por halógeno, ciano, nitro, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₁₋₆-alqu(en/in)ilsulfanilo, hidroxí, hidroxí-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₁₋₆-alqu(en/in)ilsulfonilo, arilo, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo; C₁₋₆-alqu(en/in)iloxicarbonilo, acilo, -NHCO-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, -CONR¹¹R¹² en donde R¹¹ y R¹² independientemente representan hidrógeno, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo o arilo, o R¹¹ y R¹² junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional;

o NR¹³R¹⁴ donde R¹³ y R¹⁴ representan en forma independiente hidrógeno, C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, o arilo; o R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional;

o dos sustituyentes R³ adyacentes juntos forman un anillo fusionado al anillo de AR seleccionado del grupo formado por



donde W es O, o S, y R' y R'' son hidrógeno o C₁₋₆-alquilo;

o dos sustituyentes R³ adyacentes juntos forman un heteroarilo que contiene uno o dos heteroátomos fusionados al AR;

o una de sus sales de adición con ácido.

En el caso en que los enteros p , q , r o s sean 0, los sustituyentes son hidrógeno.

Si Y representa C, la línea de puntos está presente. La línea de puntos no está presente si Y representa N o CH.

La invención provee un compuesto de fórmula I como se indicó anteriormente para usar como medicamento.

La invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se indicó anteriormente o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico y por lo menos un vehículo o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

La invención provee el uso de un compuesto de fórmula I como se indicó anteriormente o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo formado por la esquizofrenia, ya sea los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y en la mejora de la cognición en condiciones en las cuales estén reducidos los procesos cognitivos, es decir, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por múltiples infartos, la demencia por SIDA, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis amiotrófica lateral o enfermedades en las cuales el cerebro está dañado por influencia interna o externa, como el traumatismo de cráneo o el infarto, y trastornos convulsivos como la epilepsia, la espasticidad y el mioclonos.

La invención provee un método para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo formado por esquizofrenia, incluyendo los síntomas positivos y los negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y en la mejora de la cognición en condiciones en las cuales los procesos cognitivos están reducidos,

es decir, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por múltiples infartos, la demencia por SIDA, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis amiotrófica lateral o enfermedades en las cuales el cerebro está dañado por influencia interna o externa, como el traumatismo de cráneo o el infarto, y trastornos convulsivos como la epilepsia, la espasticidad y el mioclonos en un cuerpo de animal vivo, incluyendo un humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como se indicó anteriormente o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico

Descripción Detallada de la Invención

Una realización preferida de la invención es aquella en la cual Y es N;

Una realización preferida de la invención es aquella en la cual X es S;

Una realización preferida de la invención es aquella en la cual Q es C;

Una realización preferida de la invención es aquella en la cual A es OH;

Una realización preferida de la invención es aquella en la cual p es 1 ó 2;

Una realización preferida de la invención es aquella en la cual m es 1;

Una realización preferida de la invención es aquella en la cual q es 0;

Una realización preferida de la invención es aquella en la cual r es 0 ó 1;

Una realización preferida de la invención es aquella en la cual s es 1 ó 2;

Una realización preferida de la invención es aquella en la cual AR es fenilo, tiofeno, piridilo, pirimidilo, tiazolilo, imidazolilo, o benzotiazolilo;

Una realización preferida de lo anterior es aquella en la cual R⁴ es CH₃;

Una realización preferida de la invención es aquella en la cual AR es fenilo, r y q son ambos 0, p es 1 ó 2, s es 1 ó 2, r es 0 ó 1; m es 1, R¹ es CH₃, A es OH, Q es C, Y es N y X es S;

Una realización aún más preferida de lo anterior es aquella en la cual R³ se selecciona en forma independiente de halógeno, C₁₋₆-alcoxi o C₁₋₆-alquilo;

Una realización aún más preferida de lo anterior es aquella en la cual R³ se selecciona del grupo formado por Cl, F, OCH₃, t-butilo, 2-propenilo o metilo;

Las realizaciones particularmente preferidas de la invención son aquellas en las cuales cualquiera de los siguientes:

ácido (+/-)-{4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(4-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(4-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-2-metil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(4-iso-Propil-fenilsulfanil)-fenil]-2-metil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-2-{4-[2-(4-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-propiónico

ácido {4-[5-Cloro-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-2(R)-metil-piperazin-1-il}-acético

ácido {4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-2(R),5(S)-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido {4-[5-Cloro-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-2,2-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[5-Cloro-2-(4-trifluorometil-fenilsulfánil)-fenil]-2-metil-piperazin-1-il}-acético

ácido {4-[5-Cloro-2-(3-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-2(R)-metil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(4-Fenil-feniloxi)-fenil]-2-metil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(4-iso-Propil-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-2-[4-[2-(4-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-3-metilpiperazin-1-il]-propiónico

ácido {4-[2-(4-Isopropil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-2-[4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-propiónico

o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico.

Definición de los sustituyentes

Halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión C₁₋₆-alqu(en/in)ilo se refiere a un grupo C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, o C₂₋₆-alquinilo. La expresión C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo, se refiere a un grupo C₃₋₆-cicloalquilo o cicloalquenilo.

El término C₁₋₆-alquilo se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono inclusive, incluyendo, sin carácter limitativo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

De un modo similar, C₂₋₆ alquenilo y C₂₋₆ alquinilo, respectivamente, designan grupos tales que tienen desde dos hasta seis átomos de carbono, incluyendo un enlace doble y un enlace triple, respectivamente, incluyendo, sin carácter limitativo, etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

El término C₃₋₆ cicloalquilo designa un carbociclo monocíclico o heterocíclico que tiene tres hasta ocho átomos C, incluyendo, sin carácter limitativo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término C₃₋₆ cicloalquenilo designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene desde tres hasta ocho átomos C e incluye un enlace doble.

En el término C₃₋₆-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, C₃₋₆-cicloalqu(en)ilo y C₁₋₆-alqu(en/in)ilo son como se los definió con anterioridad.

Los términos C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₁₋₆-alqu(en/in)ilsulfanilo, hidroxí-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo, halo-C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi, C₁₋₆-

alqu(en/in)ilsulfonilo, etc., designan grupos en los cuales los C₁₋₆-alqu(en/in)ilo son como se los definió con anterioridad.

Como se lo utiliza aquí, el término C₁₋₆-alqu(en/in)iloxicarbonilo se refiere a grupos de la fórmula C₁₋₆-alqu(en/in)ilo-O-CO-, donde C₁₋₆-alqu(en/in)ilo se definió con anterioridad.

Como se lo utiliza aquí, el término acilo se refiere a formilo C₁₋₆-alqu(en/in)ilcarbonilo, Arilcarbonilo, aril-C₁₋₆-alqu(en/in)ilcarbonilo, C₃₋₈-cicloalqu(en)ilcarbonilo o un grupo C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)il-carbonilo.

El término anillo de 3-7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional, como se utiliza aquí, se refiere a sistemas de anillo como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolilo, o 1-pirazolilo, todos los cuales pueden estar sustituidos en forma adicional con C₁₋₆-alquilo.

El término heteroarilo puede representar anillos monocíclicos de 5 miembros como: 3H-1,2,3-oxatiazol, 1,3,2-oxatiazol, 1,3,2-dioxazol, 3H-1,2,3-ditiazol, 1,3,2-ditiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1H-1,2,3-triazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, 1H-imidazol, 1H-pirazol, 1H-pirrol, furano o tiofeno y anillos monocíclicos de 6 elementos como 1,2,3-oxatiazina, 1,2,4-oxatiazina, 1,2,5-oxatiazina, 1,4,2-oxatiazina, 1,4,3-oxatiazina, 1,2,3-dioxazina, 1,2,4-dioxazina, 4H-1,3,2-dioxazina, 1,4,2-dioxazina, 2H-1,5,2-dioxazina, 1,2,3-ditiazina, 1,2,4-ditiazina, 4H-1,3,2-ditiazina, 1,4,2-ditiazina, 2H-1,5,2-ditiazina, 2H-1,2,3-oxadiazina, 2H-1,2,4-oxadiazina, 2H-1,2,5-oxadiazina, 2H-1,2,6-oxadiazina, 2H-1,3,4-oxadiazina, 2H-1,2,3-tiadiazina, 2H-1,2,4-tiadiazina, 2H-1,2,5-tiadiazina, 2H-1,2,6-tiadiazina, 2H-1,3,4-tiadiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 2H-1,2-oxazina, 2H-1,3-oxazina, 2H-1,4-oxazina, 2H-1,2-tiazina, 2H-1,3-tiazina, 2H-1,4-tiazina, pirazina, piridazina,

pirimidina, 4H-1,3-oxatiina, 1,4-oxatiina, 4H-1,3-dioxina, 1,4-dioxina, 4H-1,3-ditiina, 1,4-ditiina, piridina, 2H-pirano o 2H-tiina.

El término arilo se refiere a sistemas carbocíclicos aromáticos como fenilo y naftilo.

Las sales de adición con ácido de la invención son, con preferencia, sales aceptables para uso farmacéutico de los compuestos de la invención formadas con ácidos no tóxicos. Los ejemplos de dichas sales orgánicas son aquellas con ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metansulfónico, etandisulfónico, acético, propiónico, cartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico y teofilinacético, como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. Son ejemplificativas de dichas sales inorgánicas aquellas con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

Además, los compuestos de esta invención pueden existir no solvatados como también en formas solvatadas con solventes aceptables para uso farmacéutico como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

Algunos de los compuestos de la presente invención contienen centros quirales y dichos compuestos existen en forma de isómeros (por ej., enantiómeros o diastereoisómeros). La invención incluye todos dichos isómeros y cualquiera de sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas.

Las formas racémicas pueden resolverse en las antípodas ópticas a través de métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo, y liberación del compuesto de amina ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver los

racematos en las antípodas ópticas se basa en la cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención pueden resolverse, además, en sus antípodas ópticas, por ej., por cristalización por fraccionamiento de las sales d- o l- (tartratos, mandelatos o alfanforsulfonatos). Los compuestos de la presente invención también pueden resolverse mediante la formación de derivados diasteroméricos.

Pueden usarse los métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por aquellos expertos en el arte. Dichos métodos incluyen aquellos que descritos por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Los compuestos ópticamente activos también pueden prepararse a partir de materiales iniciales ópticamente activos.

Composiciones farmacéuticas

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse a través de métodos convencionales en el arte. Por ejemplo: los comprimidos pueden prepararse con la mezcla del ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes comunes y posteriormente se comprime la mezcla en una máquina convencional para fabricar comprimidos. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Puede utilizarse cualquier otro adyuvante o aditivo utilizado usualmente para dichos fines como colorantes, saborizantes, preservantes, etc, con la salvedad de que sean compatibles con los ingredientes activos.

Las soluciones para inyecciones pueden prepararse por disolución del ingrediente activo y los posibles aditivos en una parte del solvente para inyección, con preferencia, agua estéril, ajustando la solución hasta el volumen deseado, esterilizando la solución y llenándola en ampollas o frascos ampollas apropiadas.

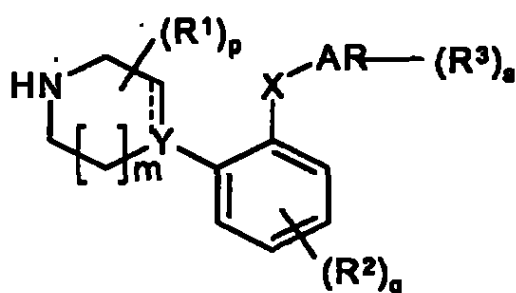
Puede agregarse cualquier aditivo apropiado utilizado convencionalmente en el arte, como agentes que brindan tonicidad, preservantes, antioxidantes, etc.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención o aquellas que se fabrican de acuerdo con esta invención pueden administrarse a través de cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, etc., o por vía parenteral en forma de soluciones para inyección. Para preparar dichas composiciones, pueden usarse métodos conocidos en el arte, y puede utilizarse cualquier vehículo, diluyente, excipiente u otro aditivo aceptable para uso farmacéutico utilizados normalmente en el arte.

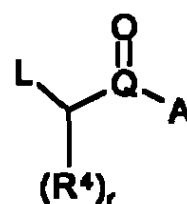
Convencionalmente, los compuestos de la invención pueden administrarse en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,01 hasta 100 mg. La dosis diaria total está comprendida usualmente en el rango de aproximadamente 0,05 - 500 mg, y con mayor preferencia aproximadamente 0,01 hasta 50 mg del compuesto activo de la invención.

Los compuestos de la invención se preparan a través de los siguientes métodos generales:

Alquilación de una amina de fórmula II con un agente de alquilación de fórmula III



(II)



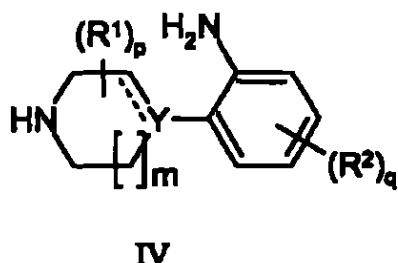
(III)

L es un grupo saliente apropiado como halógeno o tosilato. Los sustituyentes AR , R^1-R^4 , Y , Q , X ; A , m , p , q , r , y s son como se los definió con

anterioridad. La reacción se realiza normalmente en un solvente apropiado como etanol, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo que contiene una base inorgánica como carbonato de potasio o cesio o una base orgánica como N-etil diisopropilamina a una temperatura elevada de 40-120°C. Los compuestos de fórmula I en los cuales Q es carbono y A es OR⁶ donde R⁶ es hidrógeno pueden prepararse a partir de los correspondientes ésteres COOR⁶ donde R⁶ es un polímero insoluble o C₁₋₈-alquilo, arilo o aril-C₁₋₈-alquilo. La transformación puede realizarse en condiciones básicas, por ejemplo, usando hidróxido de sodio acuoso en un solvente alcohólico o condiciones ácidas para que R⁶ sea un grupo butilo terciario o un polímero insoluble.

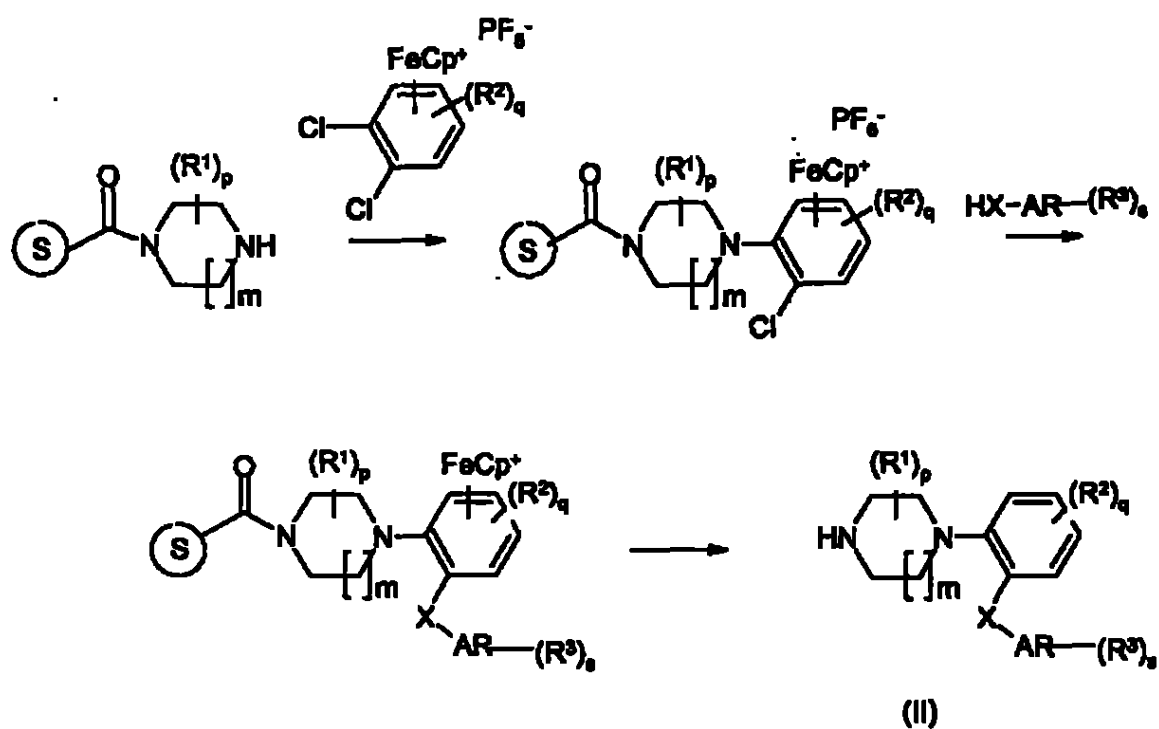
Los compuestos de fórmula II pueden prepararse a través de cualquiera de las siguientes reacciones:

- a) Transformación química de un compuesto con fórmula IV



donde R¹, R², m, p, q, X, Y, y Z son como se describieron con anterioridad, en el correspondiente compuesto de diazonio, y posteriormente la reacción con un compuesto HX-AR-(R³)_s, donde AR, X, R³ y s son como se los definió con anterioridad.

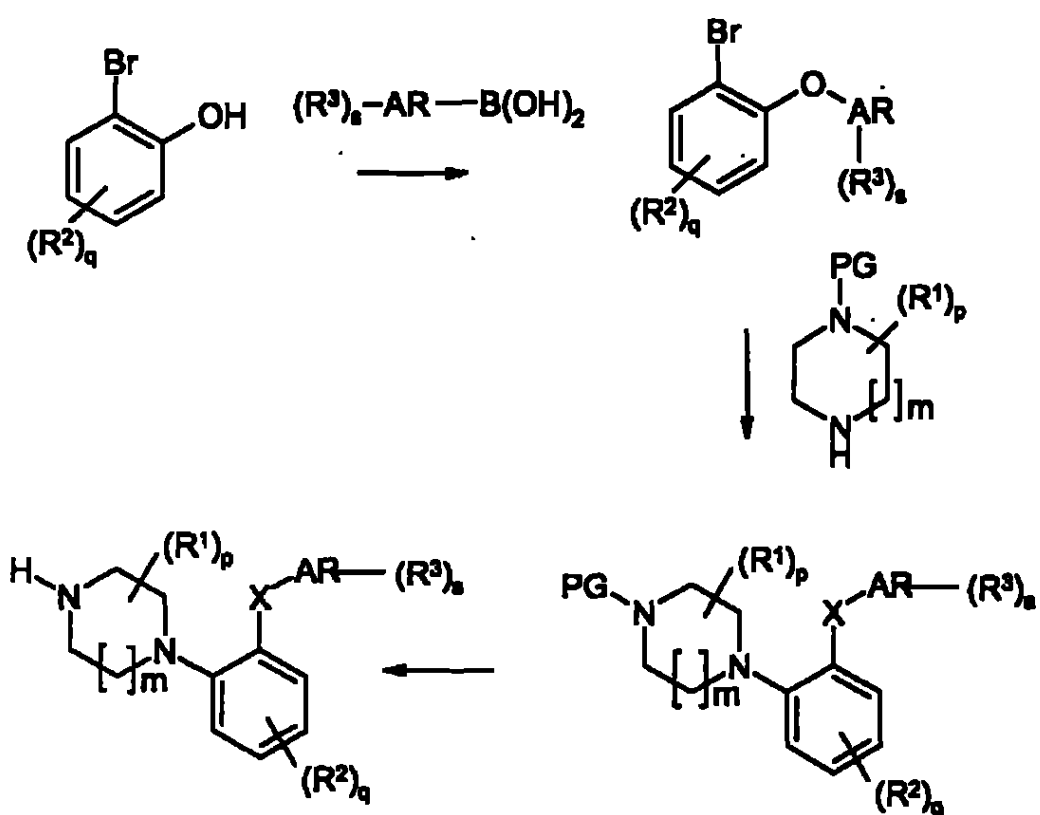
- b) Una síntesis química como se muestra en el esquema I



Esquema I

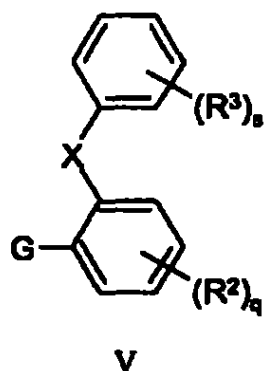
donde AR, R^1 , R^2 , R^3 , s, m, p, q, y X son como se los definió con anterioridad y S representa el soporte sólido.

c) Una síntesis química como se muestra en el esquema II donde X es O e Y es N.

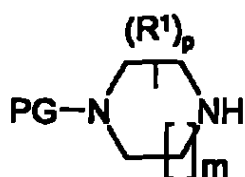


Esquema II

d) Una transformación química de un compuesto de fórmula V



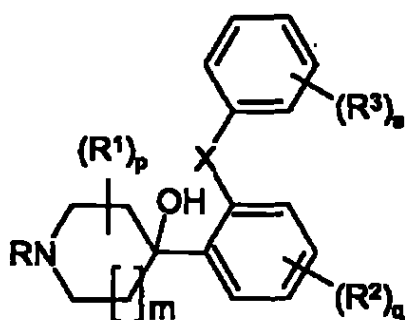
donde R², R³, X, s, y q son como se los describió con anterioridad y G es un átomo de bromo o yodo con un compuesto de fórmula VI



VI

donde R^1 , m y p son como se los definió con anterioridad.

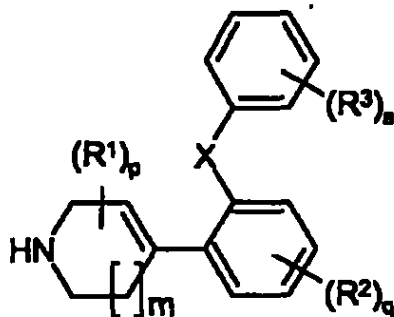
e) Deshidratación y en forma opcional y simultánea desprotección de un compuesto de fórmula VII



VII

donde R^1 , R^2 , R^3 , X , m , p , q y s son como se los describió con anterioridad y R es tanto un átomo de hidrógeno como un grupo BOC.

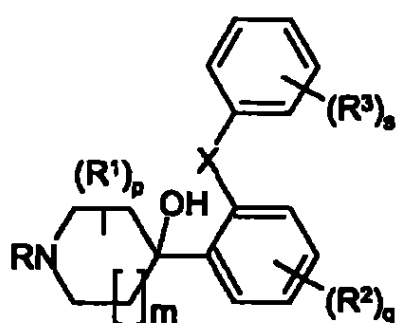
f) Hidrogenación del enlace doble en un compuesto de fórmula VIII



VIII

donde R^1 , R^2 , R^3 , X , m , p , q y s son como se los describió con anterioridad.

g) Desoxigenación y desprotección de un compuesto de fórmula VII



VII

donde R^1 , R^2 , R^3 , X , m , p , q y s son como se los describió con anterioridad y R es tanto un átomo de hidrógeno como un grupo BOC.

La diazotación seguida de reacción con un compuesto $HS-Ar-(R^3)_s$ de acuerdo con el método a) se realiza a través del agregado de la sal de diazonio de la correspondiente anilina a una solución de sal de sodio de un tiofenilo en agua que contiene una suspensión de cobre. El material inicial de fórmula IV se prepara como se define a continuación. Un derivado de fluoronitrobenceno se reacciona con un derivado de piperazina en un solvente como DMF, NMP u otro solvente aprótico dipolar que contiene una base orgánica como trietilamina para obtener el derivado de ortonitrofenilpiperazina. El grupo nitro se reduce luego usando procedimientos estándar conocidos por aquellos expertos en el arte para dar el material inicial de fórmula IV.

Para los derivados de 2,5-dimetilpiperazina, la N-Bencil-2(R),5(S)-dimetilpiperazina se preparó de acuerdo con procedimientos conocidos en la literatura (Aicher et al *J. Med. Chem.* 2000, 43, 236-249). La N-Bencil-2(S),5(R)-dimetilpiperazina se preparó de acuerdo con la solicitud de patente WO 00/71535.

La secuencia de reacción en el método b) se prepara de acuerdo con los métodos descritos en la solicitud de patente WO 01/49681. Las diaminas son tanto las disponibles en el mercado como sintetizadas a través de métodos conocidos por los químicos expertos en el arte. Los complejos férricos, como el hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobencen- η^5 -ciclopentadienilhierro(II) y los

análogos sustituidos se sintetizan de acuerdo con procedimientos conocidos en la literatura (Pearson et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1297, 1297-1305) o se sintetizan a través de métodos conocidos por los químicos expertos en el arte.

El material inicial en el método c) se prepara a través del acoplamiento de un orto bromofenol con un ácido aril borónico apropiado o éster de boronato en un procedimiento conocido en la literatura (Evans et al, *Tet. Lett.* 1998, 39, 2947-2940). El bromuro de biariléter resultante luego se acopla usando catálisis con paladio a una piperazina protegida donde el grupo protector puede ser normalmente, aunque no exclusivamente, un derivado de terbutoxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ) y el grupo protector (PG) se quita luego por disociación con ácido por ejemplo usando cloruro de hidrógeno en un solvente alcohólico para la eliminación del grupo BOC o hidrogenólisis catalítica en el caso de un CBZ eliminado para dar los intermediarios de fórmula II donde X es O e Y es N. Los métodos generales para la eliminación de los grupos protectores apropiados se describen en el libro de texto *Protective Groups in Organic Síntesis* T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016.

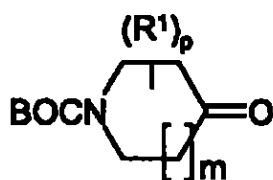
La reacción de un compuesto de fórmula V con una diamina de fórmula VI en el método d) se realizó de un modo similar al que se describe en Nishiyama et al. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 617-620. El material inicial de fórmula VI se preparó en un modo similar al que se describe en Schopfer et al. *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073.

La reacción por deshidratación y la simultánea desprotección opcional de un compuesto de fórmula VII en el método e) se realizó de un modo similar al que se describe en Palmer et al *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989. El material inicial de fórmula VII se preparó a partir de un compuesto de fórmula VII en el cual R es un grupo BOC por desprotección con ácido clorhídrico en metanol. Los

compuestos de fórmula VII pueden prepararse como se describe en Palmer et al. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989.

La reducción del enlace doble de acuerdo con el método f) se realiza en general por hidrogenación catalítica a baja presión (<3 atm.) en un aparato de Parr, o con el uso de agentes reductores como diborano o derivados hidrobóricos como se produce *in situ* a partir de NaBH₄, en ácido trifluoroacético en solventes inertes como tetrahidrofurano (THF), dioxano y éter dietílico.

La deshidrogenación de los intermediarios alcohólicos terciarios de fórmula VII en el método g) donde R es un grupo BOC, se realizó a través de una reducción de Barton modificada en un modo similar al que se describe en Hansen et al. *Synthesis* 1999, 1925-1930. Los alcoholes terciarios intermediarios se prepararon a partir de los correspondientes 1-bromo-fenilsulfanilbencenos sustituidos en forma apropiada o los correspondientes éteres por intercambio de metal-halógeno seguido del agregado de un electrófilo apropiado de fórmula IX en un modo similar al que se describe en la literatura por reacción de los tiofenoles sustituidos en forma apropiada con los arilyoduros sustituidos en forma apropiada de acuerdo con Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57 3069-3073 Bates et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 y Kwong et al. *Org. Lett.* 2002, 4, (en imprenta). Los correspondientes 1-bromo-fenoxibencenos sustituidos se prepararon como se describe en Buck et al. *Org. Lett.* 2002, 4, 1623-1626. La eliminación del grupo BOC se realizó por métodos estándar conocidos en el arte.



IX

Ejemplos

Métodos Generales

Los datos analíticos de CL-EM se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fuente IonSpray (Asperjado Iónico) y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Columna: una columna C18 de Waters Symmetry de 30 X 4,6 mm con un tamaño de partículas de 3,5 μm ; Sistema solvente: A = agua / ácido trifluoroacético (100:0,05) y B = agua/ acetonitrilo/ ácido trifluoroacético (5: 95: 0,03); Método: elución con gradiente lineal con 90% de A a 100% de B en 4 min. y con una velocidad de flujo de 2 mL/ min. La pureza se determinó por integración de la traza UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (RT) se expresan en minutos.

La purificación por EM-CL preparativa se realizó en el mismo instrumento. Columna: YMC ODS-A de 50 X 20 mm con un tamaño de partícula de 5 μm ; Método: elución con gradiente lineal con 80% de A a 100% de B en 7 min. y con una velocidad de flujo de 22,7 mL/min. La recolección de fracciones se realizó por detección de ES de flujo intermitente.

Los espectros de ^1H RMN se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500 o a 250,13 MHz en un instrumento Bruker AC 250. Como solventes se usaron cloruro de metileno deuterado (99,8%D), cloroformo (99,8%D) o dimetil sulfóxido (99,8%D). Se usó TMS como estándar de referencia interna. Los valores de desviación química se expresaron en valores en ppm. Las siguientes abreviaturas se utilizaron para la multiplicidad de señales de RMN: s = singulete; d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd

= doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuarteto, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y b = singulete amplio.

Para la cromatografía por intercambio de iones, se usó el siguiente material: columnas SCX (1 g) de Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. No. 220776. Antes de usar, las columnas SCX se pre-acondicionaron con solución al 10% de ácido acético en metanol (3 mL). Para la descomplejación por irradiación, se usó una fuente de luz ultravioleta (300 W) de Philipps. Como soportes poliméricos iniciales para la síntesis de fase sólida, se usó resina de Wang (1,03 mmol/g, Rapp-Polymere, Tuebingen, Alemania).

Preparación de los intermediarios de fórmula IV

2-(3-Metilpiperazin-1-il)fenilamina

Se disolvió 2-Fluoronitrobenceno (7,1 g, 50 mmol) en DMF (100 mL) que contenía trietilamina (10 g, 100 mmol) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. A la reacción se agregó 2-metilpiperazina (5,0 g, 50 mmol). La reacción se calentó hasta 80°C durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente antes de reducir el solvente hasta la mitad del volumen *al vacío*. Acetato de etilo (200 mL) y agua helada (250 mL) se agregaron a la solución y el producto se extrajo con éter dietílico (2 X 200 mL). La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el filtrado se concentró *al vacío*. El producto (10,5 g) se disolvió en etanol (250 mL). Se agregó catalizador de paladio sobre carbón (10% p/p, 2,2 g) a la solución y la solución se hidrogenó en un aparato de Parr a 3 bar durante 3 horas. La solución se filtró y se evaporó para dar el producto de anilina. Rendimiento (8,0 g, 83%)

Los siguientes intermediarios se prepararon de un modo análogo:

2-(3,5-Dimetilpiperazin-1-il)fenilamina

2-(3,3-Dimetilpiperazin-1-il)fenilamina**4-Metoxi-2-(3-metilpiperzin-1-il)fenilamina****2-(2(S),5(R)-Dimetilpiperazin-1-il)fenilamina**

La 2(R),5(S)-Dimetil-1-N-bencil-piperazina (6,0 g, 29 mmol) se disolvió en dimetilformamida (100 mL), y trietilamina (6,4 mL, 44 mmol) y la mezcla se colocó bajo nitrógeno. A la solución se agregó 2-fluoro-nitrobenceno (3,5 mL, 31 mmol). La reacción se calentó a 100°C durante 72 horas. La solución se evaporó *al vacío* y se disolvió nuevamente en acetato de etilo (100 mL). La solución luego se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y solución saturada de salmuera (100 mL). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se evaporó *al vacío*. El producto bruto se purificó luego a través de cromatografía flash, eluyendo con acetato de etilo/metanol/trietilamina 85:10:5. El producto (8,2 g) se disolvió en etanol (250 mL). Se agregó catalizador de paladio sobre carbón (10% p/p, 2,2 g) a la solución y la solución se hidrogenó en un aparato de Parr a 3 bar durante 3 horas. La solución se filtró y se evaporó para dar el producto de anilina. Rendimiento (5,2 g, 87%)

Los siguientes intermediarios se prepararon de un modo análogo

2-(2(R),5(S))-Dimetilpiperazin-1-il)fenilamina**4-Cloro-2-(3,3-dimetil piperazin-1-il)fenilamina**

La 2,2-Dimetilpiperazina (9,558, 84 mmol) se disolvió en dimetilformamida (140 mL). A la solución se agregó trietilamina (12,07 mL, 83,6 mmol) y la reacción se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó hasta 80°C y se agregó 4-Cloro-2-fluoro-nitrobenceno (13,5 g, 76 mmol) como una solución en dimetilformamida (35 mL). La reacción se agitó a 40°C durante 16 horas. El solvente se quitó *al vacío* y el residuo se disolvió en etanol (250 mL). Se agregaron cloruro de amonio (28 g) y polvo de zinc (17 g). La reacción se hirvió a

reflujo a 80°C durante 1 hora y luego se dejó agitar a 40°C durante 72 horas. La reacción se filtró luego y el filtrado se evaporó *al vacío*. El sólido luego se lavó con acetato de etilo y luego una pequeña cantidad de metanol- Rendimiento: 16,04 g , 88%

Los siguientes intermediarios se prepararon de un modo análogo

4-Cloro-2-(3 -(R)-metil piperazin-1-il) fenilamina

4-Cloro-2-(3 -(S)-metil piperazin-1-il) fenilamina

Preparación de los intermediarios de fórmula II a través del método a

1-[2-(4-Clorofenilsulfanil)fenil]-3-metilpiperazina

La 2-(3-Metilpiperazin-1-il)fenilamina (0,96 g, ~5 mmol) se disolvió en agua (30 mL) que contenía ácido sulfúrico concentrado (0,28 mL, 5,2 mmol), la solución se enfrió hasta 0°C y se agregó nitrito de sodio (0,36 g, 5,2 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos antes de ajustar el pH de la reacción hasta un pH 7 con acetato de sodio. La solución de sal de diazonio se agregó luego gota a gota a una solución de 4-clorotiofenol en NaOH 2 M (4 mL) que contenía una suspensión de cobre (0,3 g, 5 mmol). Luego de agregar, la mezcla se calentó hasta 60°C durante 30 minutos antes de dejar enfriar hasta la temperatura ambiente y se agregó acetato de etilo (10 mL). La mezcla se filtró y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron *al vacío*. El producto bruto se purificó a través de cromatografía flash usando gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo /metanol/amoniaco 96:3:1. El producto puro se aisló como un aceite incoloro. Rendimiento (0,18 g ,11%) ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 1,12 (d, 3H); 2,6-2,72 (br m, 2H); 3,03,15 (m, 5H); 6,9 (m, 2H); 7,08 (d, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,25-7,35 (m, 4H); EM (MH⁺) 319,1.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

1-[2-(4-Cloro fenilsulfanil)fenil]-3,5-dimetilpiperazina

(+/-)-(4-[2-(4-Metoxi fenilsulfanil) fenil]-trans-2,5-dimetil piperazina

(+/-)-(4-[2-(4-Cloro fenilsulfanil) fenil]-trans-2,5-dimetil piperazina

(+/-)-(4-[2-(4-ter-Butil fenilsulfanil) fenil]-trans-2,5-dimetil piperazina

(+/-)-(4-[2-(4-Fluoro fenilsulfanil) fenil]-trans-2,5-dimetil piperazina

(+/-)-4-[2-(4-ter-Butil fenilsulfanil) fenil]-2-metil piperazina

(+/-)-4-[2-(4-iso-Propil fenilsulfanil) fenil]-2-metil piperazina

4-[5-Cloro-2-(4-metoxi fenilsulfanil) fenil]-2(R)-metil piperazina

4-[2-(4-Metoxi fenilsulfanil) fenil]-2(R), 5(S)-dimetil piperazina

Preparación de los intermedarios II de acuerdo con el método b donde A representa un polímero Insoluble

Preparación de complejos de hierro

hexafluorofosfato de η^6 -1,2-Diclorobencen- η^5 -ciclopentadienilhierro(II)

Se suspendieron ferroceno (167 g), tricloruro de aluminio anhidro (238 g) y aluminio en polvo (24 g) en 1,2-diclorobenceno (500 mL) y se calentaron hasta 90°C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h con agitación intensiva. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agregó agua (1000 mL) cuidadosamente en pequeñas porciones mientras se enfriaba en un baño de hielo. Se agregó éter dietílico (500 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 300 mL). La fase acuosa se filtró, y se agregó hexafluorofosfato de amonio acuoso (60 g en 50 mL agua) en pequeñas porciones con agitación. El producto se dejó precipitar a temperatura ambiente. Luego de 3 horas el precipitado se eliminó por filtración, se lavó intensivamente con agua y se secó *al vacío* (50°C) para dar 81 g (21%) del compuesto del título como un polvo amarillo claro. ¹H RMN (D₆DMSO): 5,29 (s, 5H); 6,48 (m, 2H); 7,07 (m, 2H).

Preparación de aminas adheridas a poliestireno

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

4-[(4-Nitrofenoxi)carboniloximetil]fenoximetil poliestireno (267 g, 235 mmol) se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidra (2 L). Se agregaron N-metilmorfolina (238,0 g, 2,35 mol) y piperazina (102,0 g, 1,17 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La resina se eliminó por filtración y se lavó con N,N-dimetilformamida (2 X 1 L), tetrahidrofurano (2 X 1 L), agua (1 X 500 mL), metanol (2 X 1 L), tetrahidrofurano (2 X 1 L) y metanol (1 X 1 L). Finalmente, la resina se lavó con diclorometano (3 X 500 mL) y se secó *al vacío* (25°C, 36 h) para obtener como rendimiento una resina casi incolora (240,0 g).

Las siguientes diaminas adheridas a poliestireno se prepararon en forma análoga:

4-[(2,5-Dimetilpiperazin-1-il)carboniloximetil]fenoximetil poliestireno

4-[(3-Metilpiperazin-1-il)carboniloximetil]fenoximetil poliestireno

Preparación de hexafluorofosfatos de η^6 -aril- η^5 -ciclopentadienilhierro(II)

hexafluorofosfato de 4-[(4- $[\eta^6$ -(2-Clorofenil)- η^5 -ciclopentadienilhierro(II)]piperazin-1-il)carboniloximetil]-fenoximetil poliestireno

El 4-[(Piperazin-1-il)carboniloximetil]fenoximetil poliestireno (115,1 g, 92 mmol) se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (1,6 L), y se agregó hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobencen- η^5 -ciclopentadienilhierro(II), (76,0 g, 184 mmol) seguido de carbonato de potasio (50,9 g, 368 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, la resina se eliminó por filtración y se lavó con tetrahidrofurano (2 X 500 mL), agua (2 X 250 mL), tetrahidrofurano (2 X 500 mL), agua (2 X 250 mL), metanol (2 X 250 mL), diclorometano (2 X 250 mL) y metanol (2 X 250 mL). Finalmente, la resina se lavó con diclorometano (3 X 500 mL) y se secó *al vacío* (25°C, 36 h) para obtener como rendimiento una resina naranja oscuro (142 g).

Los siguientes complejos de hierro adheridos a poliestireno se prepararon en forma análoga:

hexafluorofosfato de 4-({4-[η^6 -2-(-Clorofenil)- η^5 -ciclopentadienilhierro(II)]-2,5-dimetilpiperazin-1-il}carboniloximetil)fenoximetil poliestireno

hexafluorofosfato de 4-({4-[η^6 -(2-Clorofenil)- η^5 -ciclopentadienilhierro(II)]-3-metilpiperazin-1-il}carboniloximetil)fenoximetil poliestireno

Preparación de orto-(arilsulfanil)fenil piperazinas

(+/-)-1-[2-(4-Metilfenilsulfanil)fenil]-trans-2,5-dimetilpiperazina:

A una solución de 4-metiltiofenol (1,4 g, 9,8 mmol) en una mezcla a 1:1 de tetrahidrofurano/dimetilformamida (5 mL), hidruro de sodio (7,4 mmol, 60% en aceite mineral) se agregó cuidadosamente a temperatura ambiente (Precaución: Generación de hidrógeno). La mezcla se agitó durante un adicional de 30 min después de cesar la generación de hidrógeno. Posteriormente, se agregó hexafluorofosfato de 4-({4-[η^6 -(2-cloro-fenil)- η^5 -ciclopentadienilhierro(II)]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il}carboniloximetil)fenoximetil poliestireno (3,5 g, 2,45 mmol) y la mezcla se agitó a 55°C durante 6 h. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, la resina se eliminó por filtración y se lavó con tetrahidrofurano (2 X 50 mL), tetrahidrofurano/agua (1:1) (2 X 50 mL), N,N-dimetilformamida (2 X 50 mL), agua (2 X 50 mL), metanol (3 X 50 mL), tetrahidrofurano (3 X 50 mL), y posteriormente con metanol y tetrahidrofurano (cada 50 mL, 5 ciclos). Finalmente, la resina se lavó con diclorometano (3 X 50 mL) y se secó *al vacío* (25°C, 12 h) para obtener como rendimiento una resina naranja oscuro. La resina obtenida de este modo y una solución 0,5 M de 1,10-fenantrolina en mezcla a 3:1 de piridina/agua (20 mL) se colocó en tubo reactor transparente-claro. La suspensión se agitó por rotación bajo irradiación con luz visible durante 12 h. La resina se filtró y se lavó con metanol (2 X 25 mL), agua (2 X 25 mL) y tetrahidrofurano (3 X 25 mL) hasta que las soluciones de lavado fueron incoloras (aproximadamente 5 ciclos) y el procedimiento de irradiación se repitió hasta que la eliminación de complejos estuvo completa (aprox. 5 ciclos).

Luego de completar la eliminación de complejos, la resina se lavó con diclorometano (3 X 25 mL) y se secó *al vacío* (25°C, 12 h) para obtener una resina marrón claro. 3,7 g (24 mmol) de la resina obtenida de este modo se suspendieron en una mezcla a 1:1 de ácido trifluoroacético y diclorometano (2 mL) y agitado a temperatura ambiente durante 2,5 h. La resina se eliminó por filtración y se lavó con diclorometano (5 X 0,5 mL). Luego de la evaporación del filtrado de los solventes volátiles *al vacío*, se obtuvo un aceite naranja. El producto bruto se purificó por CL preparativa-EM y posteriormente a través de cromatografía con intercambio de iones.

CL/EM (m/z) 313,2 (MH⁺); RT = 2,17; pureza (UV, ELSD): 87,1%, 98,7%; rendimiento: 47,8 mg (6%).

Las siguientes arilpiperazinas se prepararon en forma análoga:

(+/-)-1-[2-(4-Isopropilfenilsulfanil)fenil]-trans-2,5-dimetilpiperazina

(+/-)-1-[2-(2, 4-Dimetilfenilsulfanil)fenil]-trans-2,5-dimetilpiperazina

(+/-)-1-[2-(4-Tertbutilfenilsulfanil)fenil]-trans-2,5-dimetil piperazina

(+/-)-1-[2-(4-Metoxifenilsulfanil)fenil]-2-metil piperazina

(+/-)-1-[2-(4-Isopropilfenilsulfanil)fenil]- piperazina

Preparación de los Intermediarios de fórmula III donde A es un polímero Insoluble

4-[Cloroacetoximetil]fenoximetil poliestireno

Se suspendió Resina de Wang (10 g, 10,3 mmol) en diclorometano (100 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó diisopropiletilamina (9 mL, 52 mmol). Se agregó cloroacetilcloruro lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La resina se eliminó por filtración y se lavó con N,N-dimetilformamida (3 X 100 mL),

diclorometano (2 X 100 mL), dimetilformamida (3 X 100 mL) y diclorometano (2 X 100 mL) y se secó *al vacío* (25°C, 16 h).

La siguiente resina se preparó de un modo análogo:

4-[2-Cloropropioniloximetil]fenoximetil poliestireno

Preparación de los intermediarios II a través del método c

4-(2-Bromo fenoxi)-bifenilo

Una mezcla de 2-bromofenol (2,08 g, 12 mmol), ácido 4-bifenilborónico (4,75 g, 24 mmol), Cu(OAc)₂ (2,20 g, 12 mmol) y trietilamina (6,1 g, 60 mmol) en dioxano (100 mL) se agitó durante 48 h. La mezcla en bruto se evaporó sobre gel de sílice y se purificó a través de cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/heptano 1:9. Rendimiento: 0,73 g (19%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,65 (m, 1H) 7,55 (m, 4H), 7,43 (m, 2H), 7,257,38 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 4H); MS(m/z): 325,1.

(+/-)-1-[2-(Bifenil-4-iloxi)fenil]-3-metil piperazina

Una mezcla de 4-(2-bromo-fenoxi)-bifenilo (0,73 g, 2,25 mmol), rac-2-metilpiperazina (0,285 g, 0,285 mmol), Pd₂dba₃ (0,022 g, 1% mol), rac-binap (0,043 g, 3% mol) y NaOBut (0,300 g, 3,12 mmol) en tolueno anhidro (15 mL) bajo argón y agitada a 90°C durante la noche. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente la mezcla se filtra y se evapora sobre gel de sílice y se purificó a través de cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/heptano a 1:2. Rendimiento: 0,264 g (34%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 7,55 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 5H), 3,30-3,35 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,62-2,80 (m, 3H), 2,30-2,40 (m, 1H) 1,60-2,00 (br, 1H), 0,99 (d, 3H); EM (m/z): 345,1.

Preparación de los compuestos de la invención

Ejemplo 1

la ácido (+)-[4-[2-(4-Metoxifenilsulfanil) fenil]-trans-2,5-dimetil piperazin-1-il]-acético, clorhidrato

La 4-[2-(4-Metoxifenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazina (0,5 g, 1,5 mmol) y N-etildisopropilamina (0,315 mL, 1,8 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó bromoacetato de etilo (0,19 mL, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla se agregó luego una pequeña cantidad de gel de sílice y el solvente se evaporó *al vacío*. El producto, absorbido sobre gel de sílice, se vertió sobre un cartucho de sílice y se eluyó con diclorometano/heptano/acetato de etilo (60:35:5). El éster se aisló de las fracciones relevantes como un aceite claro (300 mg, 48%). El éster se disolvió luego en etanol (10 mL) y se agregó NaOH 2N (5 mL). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se evaporó *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL). Se agregó HCl 2N (15 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo nuevamente con acetato de etilo (2 X 50 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano, precipitado por el agregado de heptano y el solvente se quitó *al vacío*. Rendimiento (280 mg, 100%). ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 0,87 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 3,04 (m, 1 H), 3,12 (m, 2H), 3,6 (m, 3H), 4,11 (d, 1 H), 4,31(d, 1 H), 3,81 (s, 3H), 6,5 5 (d, 1 H), 7,02 (d, 2H), 7,13 (dd, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,42 (d, 2H) , CL-EM (m/z) (MH)⁺ 387,4 RT = 2,22 (UV, ELSD) 98%, 97%

y los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

1b ácido (+)-[4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)fenil]-trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il]acético, clorhidrato

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 0,80 (d, 3H), 1,28 (d, 3H), 2,92-3,18 (m, 3H), 3,64 (m, 3H), 4,06 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,50 (m,

4H), CL-EM (m/z) (MH+) 391,2 RT = 2,43 (UV, ELSD) 99%, 99%. Rendimiento 420 mg.

1 c ácido (+/-)-{4-[2-(4-ter-Butilfenilsulfanil)fenil]-trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-acético, clorhidrato

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 0,76 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,30 (s, 9H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,9-3,0 (m, 3H), 3,28 (m, 1 H), 3,32 (d, 1 H), 3,48 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 7,01 (t, 1 H), 7,13 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), CL-EM (m/z) (MH+) 412,9 RT = 2,70 (UV, ELSD) 95%, 99%. Rendimiento 550 mg.

1d ácido (+/-)-{4-[2-(4-Fluoro fenilsulfanil) fenil]-trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-acético, clorhidrato

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) 0,80 (d, 3H), 1,25 (d, 3H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,4-3,6 (m, 3H), 3,87 (d, 1 H), 4,06 (d, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,26 (m, 1H), 7,32 (dd, 2H), 7,54 (dd, 2H), CL-EM (m/z) (MH+) RT = 2,24 (UV, ELSD) 95%, 99%. Rendimiento 180 mg.

1e ácido (+/-)-{4-[2-(4-ter-Butilfenilsulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}-acético, clorhidrato

CL/EM (m/z) 399,2 (MH+); RT = 2,54; pureza (UV, ELSD): 100%, 100%; rendimiento: 10,4 mg.

1f ácido (+/-)-{4-[2-(4-iso-Propilfenilsulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}-acético, clorhidrato

CL/EM (m/z) 385,1 (MH+); RT = 2,45; pureza (UV, ELSD): 88%, 100%; rendimiento: 11 mg.

1g ácido (+/-)-2-{4-[2-(4-ter-Butilfenilsulfanil)fenil]-trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il}propiónico, clorhidrato

CL/EM (m/z) 427,0 (MH+); RT = 2,76; pureza (UV, ELSD): 86%, 98%; rendimiento: 27 mg.

1 h ácido {4-[5-Cloro-2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-2(R)-metilpiperazin-1-il}-acético, clorhidrato

¹H RMN (DMSO, 500 MHz) 1,40 (d, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,25-3,48 (m, 4H), 3,63 (m, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,80 (s, 3H), 4,15 (d, 1 H), 4,30 (d, 1 H) 6,55 (d, 1 H), 7,02 (d, 2H), 7,13 (dd, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,42 (d, 2H)

CL/EM (m/z) 407,3 (MH⁺); RT = 2,79; pureza (UV, ELSD): 95%, 100%;
rendimiento: 225 mg.

1 i ácido {4-[2-(4-Metoxifenilsulfanil)fenil]-2(R),5(S)-dimetilpiperazin-1-il}-acético, clorhidrato

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) 0,85 (d, 3H), 1,30 (d, 3H), 2,95 (t, 1H), 3,05 (m, 2H) 3,53 (d, 1H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,80 (m, 3H); 3,92 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 6,55 (d, 1 H), 7,02 (d, 2H), 7,13 (dd, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 7,42 (d, 2H)

CL/EM (m/z) 387,3 (MH⁺); RT = 2,22; pureza (UV, ELSD): 97%, 96,9%;
rendimiento: 607 mg.

1j ácido {4-[5-Cloro-2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}-acético, clorhidrato

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) 1,58 (s, 6H), 3,20 (s, 2H), 3,20-3,60 (br m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,92 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,13 (s, 1 H), 7,40 (d, 2H)

CL/EM (m/z) 421,1 (MH⁺); RT = 2,41; pureza (UV, ELSD): 96%, 98%;
rendimiento: 1,18 g.

1k ácido {4-[5-Cloro-2-(4-trifluorometilfenilsulfanil)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}-acético, clorhidrato

CL/EM (m/z) 445,1 (MH⁺); RT = 2,50; pureza (UV, ELSD): 88%, 72%;
rendimiento: 20 mg.

1l ácido {4-[5-Cloro-2-(3-metoxifenilsulfanil)fenil]-2(R)-metilpiperazin-1-il}-acético, clorhidrato

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) 1,32 (d, 3H), 3,05 (m, 1H) 3,10-3,40 (m, 4H), 3,50-3,60 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,11 (dd, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H)

CL/EM (m/z) 407,2 (MH⁺); RT = 2,41; pureza (UV, ELSD): 99,6%, 100.%;
rendimiento: 1,26 g

**1 m ácido {4-[2-(Bifenil-4-iloxi)fenil]-2-metilpiperazin-1-il}-acético,
clorhidrato**

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) 7,60 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,95-7,20 (m, 6H), 5,00-6,50 (br, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,20-3,50 (m, 6H), 3,05-3,15 (m, 1H), 1,17 (m, 3H);

CL/EM (m/z) 403,0; RT = 2,45; pureza: (UV/ELSD): 96,7% , 99,4; rendimiento: 0,116 g (43

Ejemplo 2

**2a ácido (+/-)-{4-[2-(4-Metilfenilsulfanil)fenil]-trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-acético,
clorhidrato**

Una solución de [2-(4-Metil-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazina (10 mg, 0,03 mmol) y diisopropiletilamina (0,02 mL, 0,11 mmol) se agregó a 4-[Cloroacetoximetil]fenoximetil poliestireno (100 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó por agitación durante la noche a 70°C. La resina se eliminó por filtración y se lavó con N,N-dimetilformamida (4 mL), metanol (4 mL) y diclorometano (4 mL). La resina se suspendió en una mezcla a 1:1 de ácido trifluoroacético y diclorometano (1,5 mL) y se agitó temperatura ambiente durante 1 h. La resina se eliminó por filtración y se lavó con diclorometano (1 mL). Los extractos orgánicos se recolectaron y se evaporaron al vacío. El producto bruto se purificó por CL preparativa -EM.

CL/EM (m/z) 371,1 (MH⁺); RT = 2,24; pureza (UV, ELSD): 100%, 100%;
rendimiento: 1,6 mg.

Los siguientes compuestos se prepararon de un modo análogo:

2b ácido (+/-)-{4-(2-(4-iso-Propilfenilsulfanil)fenil)-trans-2,5-dimetil piperazin-1-il}-acético, clorhidrato

CL/EM (m/z) 399,0 (MH⁺); RT = 2,48; pureza (UV, ELSD): 98,3%, 100%;
rendimiento: 2,2 mg.

2c ácido (+/-)-{4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)fenil]-trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-acético, clorhidrato

CL/EM (m/z) 385,0 (MH⁺); RT = 2,37; pureza (UV, ELSD): 99,8%, 100%;
rendimiento: 4,7 mg.

2d ácido (+/-)-2-{4-[2-(4-ter-Butilfenilsulfanil)fenil]-3-metilpiperazin-1-il}-propiónico, clorhidrato

CL/EM (m/z) 386,7 (MH⁺); RT = 2,14; pureza (UV, ELSD): 91,9%, 99,2%;
rendimiento: 3,2 mg.

2e ácido (+/-)-{4-[2-(4-Isopropilfenilsulfanil)fenil]-piperazin-1-il}-acético, clorhidrato

CL/EM (m/z) 370,8 (MH⁺); RT = 2,35; pureza (UV, ELSD): 89,0%, 99,9%;
rendimiento: 3,2 mg.

2f ácido (+/-)-2-{4-[2-(4-Metoxifenilsulfanil)fenil]-3-metilpiperazin-1-il}-propiónico, clorhidrato

CL/EM (m/z) 386,7 (MH⁺); RT = 2,63; pureza (UV, ELSD): 91,9%, 99,2%;
rendimiento: 3,2 mg.

Pruebas Farmacológicas

Los compuestos de la invención se evaluaron en una prueba reconocida y confiable que mide la captación de glicina:

Captación de [3H]-Glicina

Células transfectadas con la GlyT-1b humana se sembraron en placas de 96 receptáculos. Antes del experimento, se lavaron las células dos veces en HBS

(Hepes-tris 10 mM (pH 7,4), KCl 2,5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgSO₄ 2,5 mM,) y se pre-incubaron con compuesto de prueba durante 6 minutos. Luego, se agregó 3H-glicina 10 nM a cada receptáculo y la incubación se continuó durante 15 minutos. Las células se lavaron dos veces en HBS. Se agregó fluido para cintilación y se realizó el recuento de las placas sobre un contador de cintilación Trilux (Wallac).

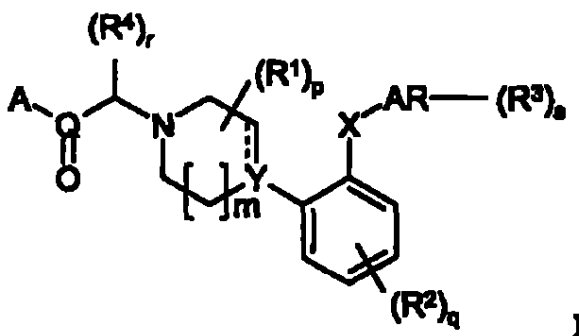
Los resultados de la prueba mostraron que los compuestos de la invención mostraron en su totalidad inhibición inferior a 2000 nM como IC₅₀ en el ensayo mencionado anteriormente. La mayoría de los compuestos fueron de entre 150 nM y 850 nM.

Los experimentos por micro diálisis en roedores mostraron que la administración de los compuestos seleccionados de la invención produjeron una concentración mayor de glicina en el cerebro. Además, en un modelo de psicosis de roedores, los compuestos seleccionados de la invención revirtieron los síntomas de la hiperactividad inducida por anfetaminas.

REIVINDICACIONES

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

1. Un compuesto representado por la fórmula general I



Y es N, C, o CH;

X representa O, o S;

m es 1 ó 2;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

q es 0, 1 ó 2;

s es 0, 1, 2, ó 3;

r es 0, 1 ó 2;

Q representa C, P-OR⁵, o S=O, donde R⁵ representa hidrógeno o C₁₋₈-alquilo;

A es OR⁶ donde R⁶ representa hidrógeno, C₁₋₈-alquilo, arilo, o aril-C₁₋₈-alquilo, donde el arilo puede estar sustituido con halógeno, CF₃, OCF₃, CN, NO₂ ó C₁₋₈-alquilo;

AR representa fenilo o un heteroarilo;

cada R⁴ representa en forma individual C₁₋₈-alquilo, C₃₋₈-cicloalquilo o C₃₋₈-cicloalquil-C₁₋₈-alquilo;

la línea de puntos representa un enlace opcional;

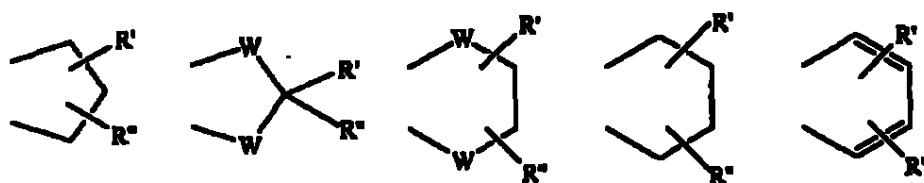
cada R^1 , que puede ser idéntico o diferente, se selecciona en forma independiente del grupo formado por C_{1-6} -alquilo, o dos R^1 unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un cicloalquilo unido al espiro de 3-6 miembros;

cada R^2 , que puede ser idéntico o diferente, se selecciona en forma independiente del grupo formado por halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi, C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanilo, hidroxí, hidroxí- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, acilo, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxicarbonilo, C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonilo o $-NR^9R^{10}$ donde R^9 y R^{10} representan en forma independiente hidrógeno, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, o arilo, o R^9 y R^{10} juntos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional;

cada R^3 , que está sustituido en AR, puede ser idéntico o diferente, se selecciona en forma independiente de un grupo formado por halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi, C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanilo, hidroxí, hidroxí- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonilo, arilo, aril- C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi, aril- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo; C_{1-6} -alqu(en/in)iloxicarbonilo, acilo, $-NHCO-C_{1-6}$ -alqu(en/in)ilo, $-CONR^{11}R^{12}$ en donde R^{11} y R^{12} independientemente representan hidrógeno, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo o arilo, o R^{11} y R^{12} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional;

o $NR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} representan en forma independiente hidrógeno, C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo, C_{3-8} -cicloalqu(en)ilo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilo, o arilo; o R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional;

o dos sustituyentes R^3 adyacentes juntos forman un anillo fusionado al anillo de AR seleccionado del grupo formado por



donde W es O, o S, y R' y R'' son hidrógeno o C_{1-6} -alquilo;

o dos sustituyentes R^3 adyacentes juntos forman un heteroarilo que contiene uno o dos heteroátomos fusionados al AR;

o una de sus sales de adición con ácido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual Y es N.
3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual X es S.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual Q es C.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual A es OH.
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual p es 1 ó 2.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual m es 1.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual q es 0.
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual 0 ó 1.
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual s es 1 ó 2.
11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, en el cual AR representa fenilo, tiofeno, piridilo, pirimidilo, tiazolilo, imidazolilo, o benzotiazolilo.

12. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-11, en el cual AR es fenilo, r y q son ambos 0, p es 1 ó 2, s es 1 ó 2, r es 0 ó 1; m es 1, R¹ es CH₃, A es OH, Q es C, Y es N y X es S.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual cada R³ se selecciona en forma independiente de halógeno, C₁₋₆-alcoxi o C₁₋₆-alquilo.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual R³ se selecciona del grupo formado por Cl, F, OCH₃, t-butilo, 2-propenilo o metilo.
15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual R⁴ es CH₃.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, dicho compuesto es
 ácido (+/-)-(4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-acético
 ácido (+/-)-(4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-acético
 ácido (+/-)-(4-[2-(4-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-acético
 ácido (+/-)-(4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il)-acético
 ácido (+/-)-(4-[2-(4-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-2-metil-piperazin-1-il)-acético
 ácido (+/-)-(4-[2-(4-iso-Propil-fenilsulfanil)-fenil]-2-metil-piperazin-1-il)-acético
 ácido (+/-)-2-{4-[2-(4-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-propiónico
 ácido {4-[5-Cloro-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-2(R)-metil-piperazin-1-il}-acético
 ácido {4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-2(R),5(S)-dimetil-piperazin-1-il}-acético
 ácido {4-[5-Cloro-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-2,2-dimetil-piperazin-1-il}-acético
 ácido (+/-)-(4-[5-Cloro-2-(4-trifluorometil-fenilsulfánil)-fenil]-2-metil-piperazin-1-il)-acético
 ácido {4-[5-Cloro-2-(3-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-2(R)-metil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(4-Fenil-feniloxi)-fenil]-2-metil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(4-iso-Propil-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-{4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-trans-2,5-dimetil-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-2-{4-[2-(4-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-3-metilpiperazin-1-il}-propiónico

ácido {4-[2-(4-Isopropil-fenilsulfanil)-fenil]-piperazin-1-il}-acético

ácido (+/-)-2-{4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-3-metil-piperazin-1-il}-propiónico

o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 16, o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico y por lo menos un vehículo o diluyente aceptable para uso farmacéutico.

18. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 16, o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo formado por: la esquizofrenia, incluyendo los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y otras psicosis, y en la mejora de la cognición en condiciones en las cuales los procesos cognitivos están reducidos, es decir, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por múltiples infartos, la demencia por SIDA, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis amiotrófica lateral o enfermedades en las cuales el cerebro está dañado por influencia interna o externa, como el traumatismo de cráneo o el infarto, y los trastornos convulsivos como la epilepsia, la espasticidad o mioclonos.

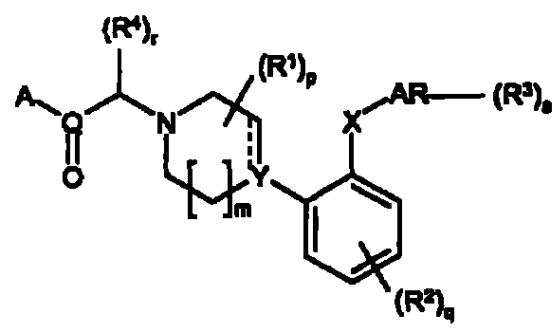
19. Un método para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo formado por los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y otras

psicosis, y en la mejora de la cognición en condiciones en las cuales los procesos cognitivos están reducidos, es decir, la enfermedad de Alzheimer, la demencia por múltiples infartos, la demencia por SIDA, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis amiotrófica lateral o enfermedades en las cuales el cerebro está dañado por influencia interna o externa, como el traumatismo de cráneo o el infarto, y los trastornos convulsivos como la epilepsia, la espasticidad o mioclonos en el cuerpo de un animal vivo, incluyendo un humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 hasta 16 o una de sus sales de adición con ácido aceptables para uso farmacéutico.

p: H. LUNDBECK A/S

Resumen

La invención provee compuestos de la fórmula



I

en los cuales los sustituyentes son como se definieron en la solicitud. Los compuestos son valiosos inhibidores del transporte de glicina.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Procesos de Digitalización y Gestión

102

Expediente No		0468142	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	2	1
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Aite Final			

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84068147 00000000 Folios: 103
Fecha (AMD): 2004-07-16 17:42:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 55,414
FECHA : JULIO 13 DE 2004

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23490081	13/07/2004	34,837,000.00

CONCEPTO

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

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : Cup

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 03003 841-016-0

2104

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 04060147 00000000

Folios: 103

Fecha (NND): 2004-07-16 17:42:22

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- 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:

Cordia M Nencor

Fecha:

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
EMILIO FERRERO
Apoderado(a)
H.LUNDBECK A/S

REFERENCIA:	Radicación N°	04-68147
	Solicitud internacional	PCT/DK02/00859
	Fecha inicio fase nacional	20/07/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1083
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, **06 AGO. 2004**


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044