

PETITORIO

AS: 96.763

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 05020399 00000000

Folios: 74

Fecha (AMD): 2005-03-31 16:05:14

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-05-2005

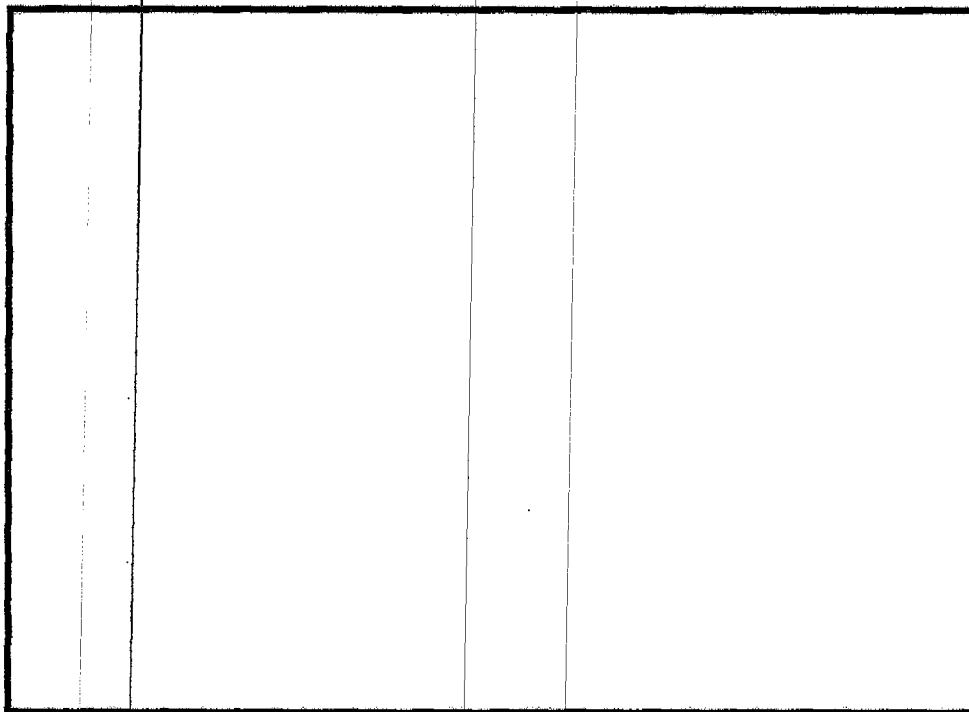
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre Nombre: UCB, S.A. Dirección: Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Bélgica Nacionalidad o Domicilio: Bélgica Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: HECTOR GOMEZ MEJIA Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>22720</u> TP <u>19436</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Yves Lamberty, Christophe Genicot Dirección: 10, rue de la Vallée, B-1440 Braine-le-Château, BE; 47, rue Fossé des Vaux, B-1490 Court-Saint-Etienne, Bélgica (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Bélgica (Respectivamente)		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2003/010824</u> Fecha <u>30-09-2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2004/030668 A1</u> Fecha <u>15-04-2004</u>			
6 Título (54): <u>DERIVADOS DE 4-AMINOPIPERIDINA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN Y SU USO COMO MEDICAMENTOS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K31/4465 ; A61P25/22</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>EP</u>	<u>04-10-2002</u>	<u>02022191.7</u>
9 Comprobante de pago No. <u>05-20.691</u> Fecha <u>29-03-2005</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$443.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☐ 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: Tarjeta de propietarios
Forma PCT/IB/306.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: HECTOR GOMEZ MEJIA

FIRMA:

C.C. 22720 de Bogotá T.P. 19436 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 April 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/030668 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/4465**,
C07D 211/58, A61P 25/22, 25/24

(74) Agent: **LECHIEN, Monique**; UCB, S.A. - Intellectual
Property Department, Allée de la Recherche 60, B-1070
Brussels (BE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/010824

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

(22) International Filing Date:
30 September 2003 (30.09.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02022191.7 4 October 2002 (04.10.2002) EP

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **UCB, S.A.**
[BE/BE]; 60, allée de la Recherche, B-1070 Brussels (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **LAMBERTY, Yves**
[BE/BE]; 10, rue de la Vallée, B-1440 Braine-le-Château
(BE). **GENICOT, Christophe** [BE/BE]; 15, rue Fossé des
Vaux, B-1490 Court-Saint-Etienne (BE).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: **4-AMINOPIPERIDINE DERIVATIVES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICA-
MENTS**

(57) Abstract: The present invention relates to 4-aminopiperidine derivatives, to processes for their preparation, to their use in ther-
apy and to pharmaceutical compositions containing them. More particularly these compounds are useful for treatment of disorders of
the central and/or peripheral nervous system. Of particular interest, is the potent antidepressant activity shown by these compounds.

WO 2004/030668 A1

4-aminopiperidine derivatives, processes for their preparation and their use as medicaments.

5 The present invention relates to 4-aminopiperidine derivatives, to processes for their preparation, to their use in therapy and to pharmaceutical compositions containing them. More particularly these compounds are useful for treatment of disorders of the central and/or peripheral nervous system. Of particular interest is the potent antidepressant activity shown by these compounds.

10 Therefore, these 4-aminopiperidine derivatives are particularly useful for the prevention and/or the treatment of depression, severe depression with anxiety, anxiety disorders and affective disorders.

Depression is reported to affect up to 10 % of the population, with a lifetime prevalence of 19 % and is linked with a significant mortality. The traditional treatment approach of depression with tricyclic antidepressants has experienced a
15 decreased popularity since the introduction of drugs that specifically targeted the brain serotonin system, namely specific serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) represented by the widely used fluoxetine. If it is true that SSRIs have improved side effects compared to tricyclics, data is accumulating showing that this category of drugs insufficiently covers the symptoms of anxiety and insomnia which are an
20 inherent part of depression. Moreover, these substances may, by themselves, induce nervousness, insomnia and anxiety. Thus a substantial number of patients require co-administration of anxiolytic/hypnotic medication such as benzodiazepines or antihistamines. The latter compounds, particularly hydroxyzine, might be more suited than benzodiazepines in co-administration with SSRIs. Another important side effect
25 of SSRIs is sexual dysfunction that seems to be mediated by serotonin 5-HT₂ receptors.

Therefore, to avoid polytherapy, one chemical entity that possesses the efficacy of SSRIs and have added properties that could relieve nervousness, anxiety and sexual dysfunction could be of a high benefit to the patient. In particular, such a molecule
30 should have important affinities towards serotonin reuptake sites (main mode of action of SSRIs); histamine H₁ receptors to improve nervousness, anxiety and facilitate sleep; and serotonin 5-HT₂ receptors, the blockade of which is expected to prevent sexual side effects.

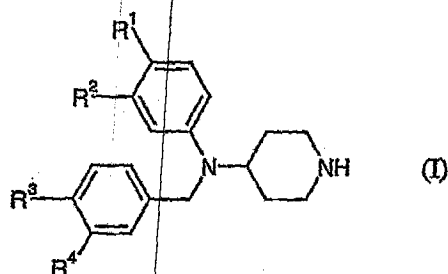
Our research efforts in this field have led us to discover molecules possessing
35 these 3 properties, i.e. inhibition of serotonin reuptake sites, blockade of histaminergic H₁ receptors and blockade of serotonin 5-HT₂ receptors.

Recent pharmacological studies conducted by the applicant have revealed unrecognised and potent pharmacological properties of the herein mentioned novel 4-

aminopiperidine derivatives of formula (I), which suggest that they may be useful in treating disorders such as those mentioned above, but not limited to them.

US Patent 5,461,066 describes 4-aminopiperidine derivatives as synthesis intermediates. The abstract of the Japanese patent application JP 05148234 describes the two following compounds, N-[(4-chlorophenyl)methyl]-N-phenyl-4-piperidinamine, N-phenyl-N-(phenylmethyl)-4-piperidinamine, as having antihistaminic and anti-allergic activity.

According to one aspect therefore, the present invention provides 4-aminopiperidine derivatives of formula I, including pharmaceutically acceptable salts thereof,



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 independently are selected from hydrogen, fluorine, chlorine, methyl and trifluoromethyl, with the proviso that, if R^1 , R^2 and R^4 are hydrogen, then R^3 is not hydrogen or halogen.

Preferred compounds according to the invention are compounds of formula I wherein:

R^2 is hydrogen, fluorine or methyl,

R^4 is hydrogen, fluorine, chlorine or trifluoromethyl,

R^1 and R^3 having the same definitions as described above, with the proviso that, if R^1 , R^2 and R^4 are hydrogen, then R^3 is not hydrogen or halogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

More preferred compounds according to the invention are compounds of formula I wherein:

R^1 is hydrogen, fluorine or chlorine,

R^2 is hydrogen, fluorine or methyl,

R^3 is hydrogen, fluorine, chlorine or methyl,

R^4 is hydrogen, fluorine or chlorine.

with the proviso that, if R^1 , R^2 and R^4 are hydrogen, then R^3 is not hydrogen or halogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Most preferred compounds according to the invention are compounds of formula I wherein:

R¹ is hydrogen or fluorine,

R² is hydrogen or fluorine,

R³ is fluorine or methyl,

R⁴ is hydrogen,

- 5 with the proviso that, if R¹, R² and R⁴ are hydrogen, then R³ is not fluorine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred compounds of the invention are:

- N-phenyl-N-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine; N-(3-chlorobenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine; N-(3,4-difluorobenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine; N-(3,4-dichlorobenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine; N-(4-methylbenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine; N-phenyl-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine; N-(3-chlorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-chlorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(3,4-dichlorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(3-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine; N-(3-fluorophenyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine; N-(3-chlorobenzyl)-N-(3-methylphenyl)-4-piperidinamine; N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(3-methylphenyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-methylphenyl)-4-piperidinamine; N-(4-chlorobenzyl)-N-(3-methylphenyl)-4-piperidinamine; N-(3,4-dichlorobenzyl)-N-(3-methylphenyl)-4-piperidinamine; N-(3-methylphenyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine; N-benzyl-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorophenyl)-N-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine; N-(3-chlorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-chlorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(3,4-dichlorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorophenyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine; N-(4-chlorophenyl)-N-(4-fluorobenzyl)-4-piperidinamine; N-(3-chlorobenzyl)-N-(4-methylphenyl)-4-piperidinamine; N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(4-methylphenyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-(4-methylphenyl)-4-piperidinamine; N-(4-chlorobenzyl)-N-(4-methylphenyl)-4-piperidinamine; N-(3,4-dichlorobenzyl)-N-(4-methylphenyl)-4-piperidinamine; N-(4-methylphenyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine or pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 35

More preferred compounds of the invention are:

N-(3-chlorobenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine; N-(3,4-difluorobenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine; N-(4-methylbenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine; N-(3-chlorobenzyl)-N-

(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-chlorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(3-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-methylphenyl)-4-piperidinamine; N-benzyl-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-chlorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine; N-(4-chlorophenyl)-N-(4-fluorobenzyl)-4-piperidinamine or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Most preferred compounds of the invention are:

N-(4-methylbenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(3-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine or pharmaceutically acceptable salts thereof.

The best results have been obtained with N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine and N-(3-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

The "pharmaceutically acceptable salts" according to the invention include therapeutically active, non-toxic acid salt forms which the compounds of formula I are able to form. The acid addition salt form of a compound of formula I that occurs in its free form as a base can be obtained by treating the free base with an appropriate acid such as an inorganic acid, for example, a hydrohalic such as hydrochloric or hydrobromic, sulfuric, nitric, phosphoric and the like; or an organic acid, such as, for example, acetic, hydroxyacetic, propanoic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, citric, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic, cyclamic, salicylic, p-aminosalicylic, pamoic and the like.

Conversely said salt forms can be converted into the free forms by treatment with an appropriate base.

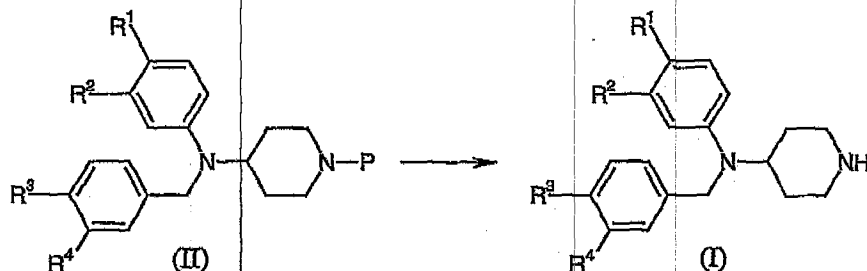
Compounds of the formula I and their salts can be in the form of a solvate, which is included within the scope of the present invention. Such solvates include for example hydrates, alcoholates and the like.

The present invention concerns also processes for preparing the compounds of formula I.

The compounds of formula I according to the invention can be prepared analogously to conventional methods as understood by the person skilled in the art of synthetic organic chemistry.

The following process description sets forth certain synthesis routes in an illustrative manner. Other alternative and/or analogous methods will be readily apparent to those skilled in this art.

According to one embodiment, compounds having the general formula I may be prepared by the protection of a compound of formula II according to the equation:

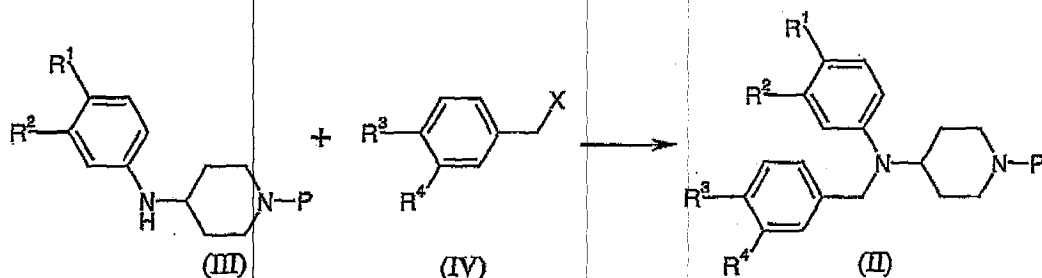


wherein P is a protecting group, R^1 , R^2 , R^3 and R^4 having the same definitions as described above.

The protecting group P may be any suitable amine protecting group such as, for example, carbamate, sulfonyl derivatives, sulfonylethyl derivatives, alkyl and aryl. Non-limiting examples are methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl (Boc), 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenylmethoxycarbonyl, 9-(2,7-dibromo)fluorenylmethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc), 2-phenylethoxycarbonyl, 2-chloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, benzenesulfonyl, 2-nitrobenzenesulfonyl, tosyl, benzenesulfonyl, methyl, tert-butyl, allyl, benzyl, bis(4-methoxyphenyl)methyl or 2,4-dinitrophenyl. For more details concerning deprotection methods, see "Protective Groups in Organic Chemistry", Chapter 2, J.F.W. Ome, Plenum Press, London and New York, 1973 and "Protective Groups in Organic Synthesis", Chapter 7, Th. W. Greene, John Wiley & Sons, 1999.

This transformation may be carried out according to any procedure known to the person skilled in the art.

Compounds of formula II may be prepared by reaction of a compound of formula III with a compound of formula IV according to the equation



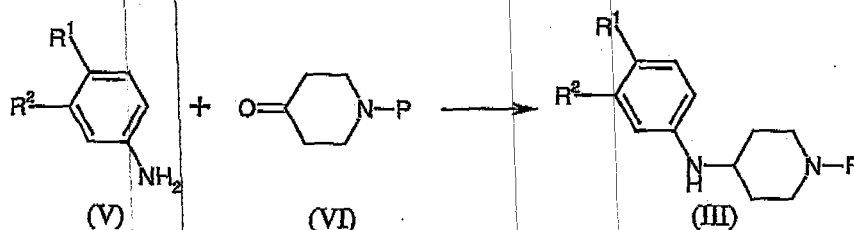
wherein X is an halogen atom, preferably bromine, P, R¹, R², R³ and R⁴ having the same definitions as described above.

This transformation may be carried out in an inert solvent, for example acetonitrile or dimethylformamide, in the presence of an organic or an inorganic base, for example triethylamine or potassium carbonate, between 50 and 100 °C.

Compounds of formula IV are commercially available.

Compounds of formula III may be prepared by reaction of a compound of formula V with a ketone of formula VI according to the equation

10



This transformation may be carried out in an alcoholic solvent, for example methanol, in the presence of 1 to 2 equivalents of an acid, for example acetic acid, and in the presence of 1 to 2 equivalents of a reductive agent such as sodium cyanoborohydride.

Compounds of formula V and compounds of formula VI are commercially available.

In another aspect, the invention provides 4-aminopiperidine derivatives of formula (I) including the pharmaceutically acceptable salts thereof for their use as medicament.

It has finally been found that compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof are particularly effective antidepressant agents.

Therefore, these compounds are particularly useful for the prevention and/or the treatment of depression and severe depression with anxiety.

These compounds may also be used for the prevention and/or the treatment of other neurological disorders including anxiety disorders, particularly generalized anxiety disorder (GAD), panic disorder (PD), post traumatic stress disorder (PTSD), social anxiety disorder (SAD), obsessive compulsive disorder and agoraphobia, bipolar disorders, mania, chronic pain, neuropathic pain, migraine, cerebral ischemia, cardiac arrhythmia, myotonia, cocaine and alcohol abuse, stroke, myoclonus, tremor, neonatal cerebral haemorrhage, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), spasticity, Parkinson's disease, and other neurodegenerative and movement disorders.

Thus, the present invention in a further aspect concerns the use of compounds of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salts thereof as defined above, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of neurological disorders such as mentioned above.

5 In particular, the present invention concerns the use of compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof as defined above, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of depression.

The present invention also concerns a method for treating depression, in a mammal in need of such treatment, comprising administering a therapeutic dose of at least one compound of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof to a patient.

The methods of the invention comprise administration to a mammal (preferably human) suffering from above mentioned diseases of a pharmaceutical composition according to the invention in an amount sufficient to alleviate the condition. The compound is conveniently administered in any suitable unit dosage form, including but not limited to one containing 0.5 to 500 mg, preferably 1 to 100 mg of active ingredient per unit dosage form.

The term "treatment" as used by the Applicant means curative treatment and prophylactic treatment.

20 By "curative" we mean the efficaciousness of formula (I) in treating the current episode of depressive phase.

By "prophylactic" or "maintenance" we mean the prevention of the recurrence of depressive episodes.

For treating diseases, compounds of formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts may be employed at an effective daily dosage and administered via a pharmaceutical composition.

Therefore, another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition that includes an effective amount of a compound of formula (I) or its pharmaceutically acceptable salts or a derivative in combination with a pharmaceutically acceptable carrier for any of the disorders described herein.

30 To prepare the pharmaceutical composition of this invention, one or more of the compounds of formula (I), or their pharmaceutically acceptable salts, are intimately admixed with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques, which carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administering, e.g., oral, rectal, or parenteral.

The present invention requires administration of an effective dose of the compounds for the treatment and/or the prophylaxis of diseases. The dose required in

accordance with the invention should be sufficiently high to permit the relief of diseases. Pharmaceutical compositions comprising compounds can, for example, be administered orally or parenterally, i.e., intravenously, intramuscularly or subcutaneously, intrathecally.

5 Pharmaceutical compositions which can be used for oral administration can be solids or liquids and can, for example, be in the form of tablets, pills, dragees, gelatin capsules, solutions, syrups, and the like.

10 To this end, compounds can be used mixed with an inert diluent or a non-toxic pharmaceutically acceptable vehicle such as starch or lactose, for example. Optionally, these pharmaceutical compositions can also contain a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatine, a disintegrant such as alginic acid, a lubricant such as magnesium stearate, a glidant such as colloidal silicon dioxide, a sweetener such as sucrose or saccharin, or colouring agents or a flavouring agent such as peppermint or methyl salicylate.

15 They also comprise compositions which can release the active substance in a controlled manner. Pharmaceutical compositions which can be used for parenteral administration are in the pharmaceutical forms which are known for this mode of administration and are in the form of aqueous or oily solutions or suspensions generally contained in ampoules, disposable syringes, glass or plastics vials or
20 infusion containers.

In addition to the active compound, these solutions or suspensions can optionally also contain a sterile diluent such as water for injection, a physiological saline solution, oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents, antibacterial agents such as benzyl alcohol, antioxidants such as ascorbic
25 acid or sodium bisulphite, chelating agents such as ethylene diamine-tetra-acetic acid, buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for adjusting the osmolality, such as sodium chloride or dextrose.

These pharmaceutical forms are prepared using methods which are routinely used by pharmacists.

30 The percentage of compound of formula (I) in the pharmaceutical compositions can fall within a wide range of concentrations and depends on a variety of factors such as the patient's sex, age, weight and medical condition, as well as on the method of administration. Thus the quantity of compound of formula (I) in compositions for oral administration is at least 0.5 % by weight and can be up to 80 % by weight with
35 respect to the composition weight, etc.).

In another embodiment, the present invention concerns also the synthesis intermediates of formula II, or III, wherein the substituents R and the protecting group P are defined as above.

The preferred compounds of formula II are tert-butyl 4-[3-fluoro(4-fluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3-(trifluoromethyl)benzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3-chlorobenzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3,4-difluorobenzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3,4-dichlorobenzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[4-methylbenzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[4-(trifluoromethyl)benzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3,4-difluorobenzyl]-3-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[4-chlorobenzyl]-3-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3,4-dichlorobenzyl]-3-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[3-fluoro(4-methylbenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[3-fluoro(4-(trifluoromethyl)benzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3-chlorobenzyl]-3-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3,4-difluorobenzyl]-3-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[4-fluorobenzyl]-3-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[4-chlorobenzyl]-3-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3,4-dichlorobenzyl]-3-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[3-methyl(4-(trifluoromethyl)benzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-(benzyl-4-fluoroanilino)-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-fluoro(3-(trifluoromethyl)benzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3-chlorobenzyl]-4-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3,4-difluorobenzyl]-4-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-fluoro(4-fluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[4-chlorobenzyl]-4-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3,4-dichlorobenzyl]-4-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-fluoro(4-methylbenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-fluoro(4-(trifluoromethyl)benzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-chloro(4-fluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3-chlorobenzyl]-4-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3,4-difluorobenzyl]-4-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[4-fluorobenzyl]-4-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[4-chlorobenzyl]-4-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3,4-dichlorobenzyl]-4-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-methyl(4-(trifluoromethyl)benzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[4-fluorobenzyl]-4-(trifluoromethyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate and tert-butyl 4-[[3-chlorobenzyl]-3-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate.

X 14

The preferred compounds of formula III are tert-butyl 4-(3-fluoroanilino)-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-(3-toluidino)-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-(4-toluidino)-1-piperidinecarboxylate.

5 The following examples are provided for illustrative purposes only and are not intended, nor should they be construed, as limiting the invention in any manner. Those skilled in the art will appreciate that routine variations and modifications of the following examples can be made without exceeding the spirit or scope of the invention.

Unless otherwise specified in the examples, characterisation of the compounds was performed according to the following methods:

10 NMR spectra are recorded on a BRUKER AC 250 Fourier Transform NMR Spectrometer fitted with an Aspect 3000 computer and a 5 mm $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ dual probehead or BRUKER DRX 400 FT NMR fitted with a SG Indigo² computer and a 5 mm inverse geometry $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ triple probehead. The compound is studied in DMSO- d_6 (or CDCl_3) solution at a probe temperature of 313 K and at concentrations
15 ranging from 2 to 20 mg/ml. The instrument is locked on the deuterium signal of DMSO- d_6 (or CDCl_3). Chemical shifts are given in ppm downfield from TMS taken as internal standard. DMSO- d_6 (deuterated dimethyl sulfoxide).

Mass spectrometric measurements in LC/MS mode are performed as follows:

HPLC conditions

20 Analyses are performed using a WATERS Alliance HPLC system mounted with an INERTSIL ODS 3-, DP 5 μm , 250 X 4.6 mm column.

The gradient runs from 100 % solvent A (acetonitrile, water, TFA (10/90/0.1, v/v/v)) to 100 % solvent B (acetonitrile, water, TFA (90/10/0.1, v/v/v)) in 7 min with a hold at 100 % B of 4 min. The flow rate is set at 2.5 ml/min and a split of 1/10 is
25 used just before API source. The chromatography is carried out at 30 °C.

MS conditions

Samples are dissolved in acetonitrile/water, 70/30, v/v at the concentration of about 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$. API spectra (+ or -) are performed using a FINNIGAN (San Jose, CA, USA) LCQ ion trap mass spectrometer. APCI source operates at 450 °C and the
30 capillary heater at 160 °C. ESI source operates at 3.5 kV and the capillary heater at 210 °C.

Mass spectrometric measurements in EI/DIP mode are performed as follows: samples are vaporized by heating the probe from 50 °C to 250 °C in 5 min. EI (Electron Impact) spectra are recorded using a FINNIGAN (San Jose, CA, USA) TSQ
35 700 tandem quadrupole mass spectrometer. The source temperature is set at 150 °C.

Mass spectrometric measurements on a TSQ 700 tandem quadrupole mass spectrometer (Finnigan MAT, San Jose, CA, USA) in GC/MS mode are performed with a gas chromatograph model 3400 (Varian, Walnut Creek, CA, USA) fitted with a

15

split/splitless injector and a DB-5MS fused-silica column (15 m x 0.25 mm I.D., 1 µm) from J&W Scientific (Folsom, CA, USA). Helium (purity 99.999 %) is used as carrier gas. The injector (CTC A200S autosampler) and the transfer line operate at 290 and 250 °C, respectively. Sample (1 µl) is injected in splitless mode and the oven

5 temperature is programmed as follows: 50 °C for 5 min., increasing to 280 °C (23 °C/min) and holding for 10 min. The TSG 700 spectrometer operates in electron impact (EI) or chemical ionization (CI/CH₄) mode (mass range 33 - 800, scan time 1.00 sec). The source temperature is set at 150 °C.

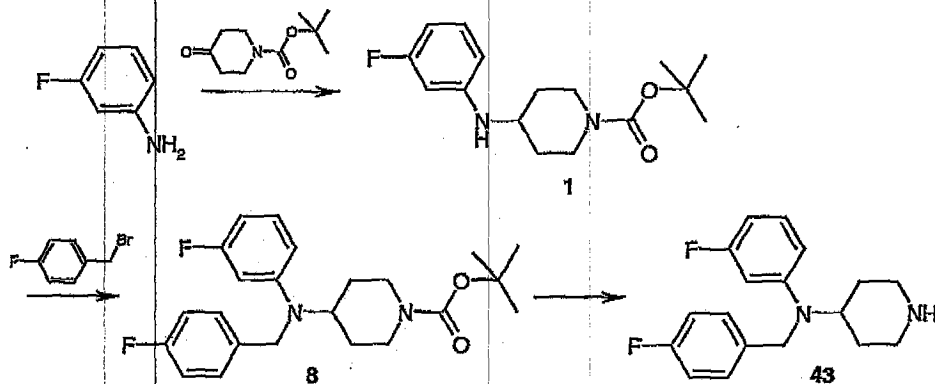
10 Water content is determined using a Metrohm microcoulometric Karl Fischer titrator.

Preparative chromatographic separations are performed on silicagel 60 Merck, particle size 15-40 µm, reference 1.15111.9025, using in-house modified Jobin Yvon-type axial compression columns (80 mm i.d.), flow rates between 70 and 150 ml/min. Amount of silicagel and solvent mixtures are as described in individual procedures.

15 Melting points are determined on a Büchi 535 Totoli-type fusionometre, and are not corrected, or by the onset temperature on a Perkin Elmer DSC 7.

Unless specified otherwise in the examples, the compounds are obtained in the neutral form.

20 **EXAMPLE 1: Synthesis of compounds of formula I.**



1.1 Synthesis of tert-butyl 4-(3-fluoroanilino)-1-piperidinecarboxylate 1.

3-fluoroaniline (40 g) was dissolved in MeOH and the solution was cooled to 0 °C. Tert-

25 butyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (79 g, 1.1 eq), acetic acid (26.8 ml, 1.3 eq) and sodium cyanoborohydride (29 g, 1.3 eq, portionwise) were added successively to the solution. The reaction mixture was stirred at room temperature until completion. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and an aqueous solution of NaOH (20 %) was poured into the mixture (pH~10). The precipitate was filtered off, washed with water,

b
16

dried and recrystallised from iPrOH to give *tert*-butyl 4-(3-fluoroanilino)-1-piperidinecarboxylate 1 (68.5 g).

Yield: 63 %.

MS (MH⁺): 295.

- 5 Compounds of formula III listed in table 1 can be synthesized in an analogous way.

Table 1: compounds of formula III.

n°	IUPAC Name	MH ⁺ (LC-MS)
1	<i>tert</i> -butyl 4-(3-fluoroanilino)-1-piperidinecarboxylate	295
2	<i>tert</i> -butyl 4-anilino-1-piperidinecarboxylate	277
4	<i>tert</i> -butyl 4-(4-fluoroanilino)-1-piperidinecarboxylate	295
5	<i>tert</i> -butyl 4-(4-chloroanilino)-1-piperidinecarboxylate	311-313
7	<i>tert</i> -butyl 4-[4-(trifluoromethyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate	344 (MH ⁺ , GC-MS)

- 10 1.2 Synthesis of *tert*-butyl 4-[3-fluoro(4-fluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate 8.

Tert-butyl 4-(3-fluoroanilino)-1-piperidinecarboxylate 1 (20 g) was dissolved in acetonitrile (250 ml). Potassium carbonate (33.2 g) and 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene (11 ml) were added to the solution. The reaction mixture was heated at reflux overnight, then cooled, concentrated and the residue was taken up in dichloromethane and water. The aqueous layer was washed twice with dichloromethane. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting white solid was triturated in hexane and filtered off to afford *tert*-butyl 4-[3-fluoro(4-fluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate 8 (25.5 g). Yield: 89 %.

- 20 MS (MH⁺): 403.

Compounds of formula II listed in table 2 can be synthesized in an analogous way.

Table II: compounds of formula II.

n°	IUPAC Name	MH ⁺ (LC/MS)
8	tert-butyl 4-[3-fluoro(4-fluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate	403
10	tert-butyl 4-[(3-chlorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate	401/403
11	tert-butyl 4-[(3,4-difluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate	403
13	tert-butyl 4-[(4-methylbenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate	381
14	tert-butyl 4-[[4-(trifluoromethyl)benzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate	435
15	tert-butyl 4-[(3,4-difluorobenzyl)-3-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate	421
16	tert-butyl 4-[(4-chlorobenzyl)-3-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate	419/421
18	tert-butyl 4-[3-fluoro(4-methylbenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate	399
26	tert-butyl 4-(benzyl-4-fluoroanilino)-1-piperidinecarboxylate	385
28	tert-butyl 4-[(3-chlorobenzyl)-4-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate	419/421
29	tert-butyl 4-[(3,4-difluorobenzyl)-4-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate	421
30	tert-butyl 4-[4-fluoro(4-fluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate	403
31	tert-butyl 4-[(4-chlorobenzyl)-4-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate	419/421
34	tert-butyl 4-[4-fluoro(4-(trifluoromethyl)benzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate	453

5 1.3 Synthesis of N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine 43.

Tert-butyl 4-[3-fluoro(4-fluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate 8 (25.5 g) was dissolved in dichloromethane and the solution was cooled to 0 °C. TFA (30 ml) was added to the solution and the reaction mixture was stirred at room temperature. After 1h30, TFA (20 ml) was added and the reaction mixture was stirred for a further 30 minutes. The solvent was removed under vacuum and the residue was taken up in dichloromethane and water. The aqueous phase was alkalinized by addition of NaOH and washed with dichloromethane. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. The crude was purified by chromatography (eluant: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0.5) to give N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine (18.4 g) as a free base.

A solution of ether saturated with HCl was added to N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine dissolved in ether. The precipitate was filtered off, washed with ether and dried in an oven (50 °C) under vacuum to afford 17.51 g of N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine 43 (2 HCl, 0.5 H₂O) as a white solid.

Yield: 72 %.

MS (MH⁺): 303.

X 18

Compounds of formula I listed in table 3 can be synthesized in an analogous way.

Table 3: compounds of formula I.

n°	Salt	IUPAC Name	MH ⁺ (LC-MS)
43	2 HCl, 0.5 H ₂ O	N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine	303
44	2 CF ₃ COOH	N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine	303
45	2 CF ₃ COOH	N-phenyl-N-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine	335
46	2 HCl, 0.5 H ₂ O	N-(3-chlorobenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine	301
47	2 CF ₃ COOH	N-(3-chlorobenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine	301
48	2 HCl, 0.5 H ₂ O	N-(3,4-difluorobenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine	303
49	2 CF ₃ COOH	N-(3,4-difluorobenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine	303
50	2 CF ₃ COOH	N-(3,4-dichlorobenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine	335/337/339
51	2 HCl, 1 H ₂ O	N-(4-methylbenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine	281
52	2 CF ₃ COOH	N-(4-methylbenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine	281
53	2 HCl, 1 H ₂ O	N-phenyl-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine	335
54	2 CF ₃ COOH	N-phenyl-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine	335
55	2 CF ₃ COOH	N-(3-chlorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine	319/321
56	2 CF ₃ COOH	N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine	321
57	2 HCl, 0.5 H ₂ O	N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine	321
58	2 CF ₃ COOH	N-(4-chlorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine	319/321
59	2 CF ₃ COOH	N-(3,4-dichlorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine	353
60	2 HCl, 0.5 H ₂ O	N-(3-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine	299
61	2 CF ₃ COOH	N-(3-fluorophenyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine	353
62	2 CF ₃ COOH	N-(3-chlorobenzyl)-N-(3-methylphenyl)-4-piperidinamine	315/317
63	2 CF ₃ COOH	N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(3-methylphenyl)-4-piperidinamine	317
64	2 CF ₃ COOH	N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-methylphenyl)-4-piperidinamine	299
65	2 CF ₃ COOH	N-(4-chlorobenzyl)-N-(3-methylphenyl)-4-piperidinamine	315
66	2 CF ₃ COOH	N-(3,4-dichlorobenzyl)-N-(3-methylphenyl)-4-piperidinamine	349/351/353
67	2 CF ₃ COOH	N-(3-methylphenyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine	349
68	2 HCl, 1 H ₂ O	N-benzyl-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	285
69	2 CF ₃ COOH	N-benzyl-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	285
70	2 CF ₃ COOH	N-(4-fluorophenyl)-N-[3-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine	353

19

n°	Salt	IUPAC Name	MF ⁺ (LC-MS)
71	2 HCl, 0.5 H ₂ O	N-(3-chlorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	319
72	2 CF ₃ COOH	N-(3-chlorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	319
73	2 HCl, 0.5 H ₂ O	N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	321
74	2 CF ₃ COOH	N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	321
75	2 HCl, 0.5 H ₂ O	N-(4-fluorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	303
76	2 CF ₃ COOH	N-(4-fluorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	303
77	2 HCl	N-(4-fluorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	303
78	2 HCl, 0.5 H ₂ O	N-(4-chlorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	319
79	2 CF ₃ COOH	N-(4-chlorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	319
80	2 CF ₃ COOH	N-(3,4-dichlorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine	353/355/357
81	2 HCl, 1 H ₂ O	N-(4-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine	299
82	2 CF ₃ COOH	N-(4-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine	299
83	2 HCl, 0.5 H ₂ O	N-(4-fluorophenyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine	353
84	2 HCl	N-(4-fluorophenyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine	353
85		N-(4-chlorophenyl)-N-(4-fluorobenzyl)-4-piperidinamine	319
86	2 CF ₃ COOH	N-(3-chlorobenzyl)-N-(4-methylphenyl)-4-piperidinamine	315/317
87	2 CF ₃ COOH	N-(3,4-difluorobenzyl)-N-(4-methylphenyl)-4-piperidinamine	317
88	2 CF ₃ COOH	N-(4-fluorobenzyl)-N-(4-methylphenyl)-4-piperidinamine	299
89	2 CF ₃ COOH	N-(4-chlorobenzyl)-N-(4-methylphenyl)-4-piperidinamine	315/317
90	2 CF ₃ COOH	N-(3,4-dichlorobenzyl)-N-(4-methylphenyl)-4-piperidinamine	349/351/353
91	2 CF ₃ COOH	N-(4-methylphenyl)-N-[4-(trifluoromethyl)benzyl]-4-piperidinamine	349
92		N-(4-fluorobenzyl)-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidinamine	353

EXAMPLE 2: BINDING ASSAYS

2.1 H1 binding.

Affinity of the test compounds for the human histamine H1 receptor was evaluated by a [³H]-mepyramine binding assay. This binding was performed as described by Gillard et al. (Gillard M., Van der Perren C., Mogullevsky N., Massingham R, Chatelain P., Mol. Pharmacol. (2002), 61, 391-399).

2.2 5-HT uptake.

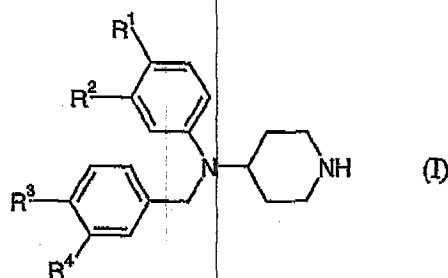
Affinity of the test compounds for the Serotonin Transporter was evaluated by a [³H]-Paroxetine binding assay. This binding was performed as described by Marcusson et al. (Marcusson J.O., Bergstrom M., Eriksson K., Ross S.B., J. Neurochem. (1988), 50, 1783) with slight modifications. Membrane proteins (100-200 µg) from rat cerebral cortex were incubated for 120 min at 25 °C in 2 ml of a 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) buffer containing 2 mM MgCl₂ and 0.05 nM radioligand. Non specific binding defined as the residual binding was measured in the presence of 5 µM Imipramine.

2.3 5-HT₂ binding.

The affinity of the test compounds for the 5-HT₂ receptors was evaluated by a [³H]-Ketanserin binding assay. This binding was performed according to Leysen et al. (Leysen J.E., Niemegeers C.J., Van Nueten J.M., Laduron P.M., Mol. Pharmacol. (1982), 21, 301-314) with slight modifications. Briefly, 250 µg of membrane proteins from rat cerebral cortex were incubated for 60 min at 25 °C in 1 ml of a 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) buffer containing 2 mM MgCl₂ and 0.2 nM radioligand. Non specific binding was defined as the residual binding measured in the presence of 1 µM Chlorpromazine.

CLAIMS

1. 4-aminopiperidine compound of formula I, including a pharmaceutically acceptable salt thereof,



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 independently are selected from hydrogen, fluorine, chlorine, methyl and trifluoromethyl, with the proviso that, if R^1 , R^2 and R^4 are hydrogen, then R^3 is not hydrogen or halogen.

2. A 4-aminopiperidine compound according to claim 1 wherein R^2 is hydrogen, fluorine or methyl; and R^4 is hydrogen, fluorine, chlorine or trifluoromethyl.

3. A 4-aminopiperidine compound according to claim 1 wherein R^1 is hydrogen, fluorine or chlorine; R^2 is hydrogen, fluorine or methyl; R^3 is hydrogen, fluorine, chlorine or methyl; and R^4 is hydrogen, fluorine or chlorine.

4. A 4-aminopiperidine compound according to claim 1 wherein R^1 is hydrogen or fluorine; R^2 is hydrogen or fluorine; R^3 is fluorine or methyl; and R^4 is hydrogen,

5. A 4-aminopiperidine compound according to claim 1 selected from the group consisting of N-(4-methylbenzyl)-N-phenyl-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(3-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorobenzyl)-N-(4-fluorophenyl)-4-piperidinamine; N-(4-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine or pharmaceutically acceptable salts thereof.

6. N-(4-fluorobenzyl)-N-(3-fluorophenyl)-4-piperidinamine or pharmaceutically acceptable salts thereof.

7. N-(3-fluorophenyl)-N-(4-methylbenzyl)-4-piperidinamine or pharmaceutically acceptable salts thereof.

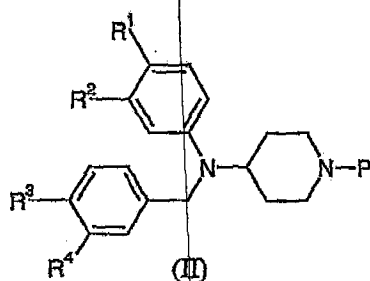
8. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of a compound according to any of claims 1 to 7 and a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

5 9. A compound according to any of claims 1 to 7 for use as a medicine.

10. Use of a compound according to any of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament.

11. Use of a compound according to any of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for the treatment of neurological diseases.

12. Synthesis intermediate of formula II,



wherein R¹, R², R³, R⁴ independently are selected from hydrogen, fluorine, chlorine, methyl and trifluoromethyl, with the proviso that, if R¹, R² and R⁴ are hydrogen, then R³ is not hydrogen or halogen; and P is an amine protecting group.

13. A synthesis intermediate according to claim 12 selected from the group consisting of tert-butyl 4-[3-fluoro(4-fluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3-(trifluoromethyl)benzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[3-chlorobenzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3,4-difluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3,4-dichlorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(4-methylbenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[[4-(trifluoromethyl)benzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3,4-difluorobenzyl)-3-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(4-chlorobenzyl)-3-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3,4-dichlorobenzyl)-3-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[3-fluoro(4-methylbenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[3-fluoro(4-(trifluoromethyl)benzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3-chlorobenzyl)-3-methylanilino]-1-

2323

- piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3,4-difluorobenzyl)-3-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(4-fluorobenzyl)-3-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(4-chlorobenzyl)-3-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3,4-dichlorobenzyl)-3-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[3-methyl[4-(trifluoromethyl)benzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-(benzyl-4-fluoroanilino)-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-fluoro[3-(trifluoromethyl)benzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3-chlorobenzyl)-4-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3,4-difluorobenzyl)-4-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-fluoro(4-fluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(4-chlorobenzyl)-4-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3,4-dichlorobenzyl)-4-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-fluoro(4-methylbenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-fluoro[4-(trifluoromethyl)benzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-chloro(4-fluorobenzyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3-chlorobenzyl)-4-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3,4-difluorobenzyl)-4-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(4-fluorobenzyl)-4-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(4-chlorobenzyl)-4-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(3,4-dichlorobenzyl)-4-methylanilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[4-methyl[4-(trifluoromethyl)benzyl]anilino]-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-[(4-fluorobenzyl)-4-(trifluoromethyl)anilino]-1-piperidinecarboxylate and tert-butyl 4-[(3-chlorobenzyl)-3-fluoroanilino]-1-piperidinecarboxylate.
14. Synthesis intermediate selected from the group consisting of tert-butyl 4-(3-fluoroanilino)-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-(3-toluidino)-1-piperidinecarboxylate; tert-butyl 4-(4-toluidino)-1-piperidinecarboxylate.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

15 de Abril de 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/030668 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K
31/4465 C07D 211/58, A61P 25/22, 25/24

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/EP2003/010824

(22) Fecha de Presentación Internacional:
30 de Septiembre de 2003 (30.09.2003)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
02022191.7 4 de Octubre de 2002 (04.10.2002) EP

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US: UCB, S.A. [BE/BE]: 60, allée de la Recherche, B-1070 Brussels (BE).

(72) Inventores ; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): LAMBERTY, Yves [BE/BE]; 10, rue de la Vallée, B-1440 Braine-le-Château (BE). GENICOT, Christophe [BE/BE]; 15, rue Fossé des Vaux, B-1490 Court-Saint-Etienne (BE).

(74) Agente: LECHIEN, Monique; UCB, S.A. - Intellectual Property Department, Allée de la recherche 60, B-1070 Brussels (BE).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Publicado:

— con el informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT

(54) Título: DERIVADOS DE 4-AMINOPIPERIDINA, PROCESOS PARA SU PREPARACION Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

57) Resumen: La presente invención se relaciona con derivados de 4-aminopiperidina, a procesos para su preparación, su uso en terapia y composiciones farmacéuticas que los contienen. Más particularmente estos compuestos son útiles para el tratamiento de desordenes en el sistema nervioso central y/o periférico. De particular interés, es la potente actividad antidepressiva mostrada por estos componentes.

DERIVADOS DE 4-AMINOPIPERIDINA, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN
Y SU USO COMO MEDICAMENTOS

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona a derivados de 4-aminopiperidina, a procesos para su preparación, a su uso en terapia y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Más particularmente estos compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y/o
10 periférico. De particular interés es la actividad antidepresiva potente mostrada por estos compuestos.

Por lo tanto, estos derivados de 4-aminopiperidina son particularmente útiles para la prevención y/o el tratamiento de depresión, depresión severa con ansiedad,
15 trastornos de ansiedad y trastornos afectivos.

Antecedentes de la invención

Se reporta que la depresión afecta hasta 10% de la población, con una prevalencia de tiempo de vida de 19% y se enlaza con una mortalidad significativa. El procedimiento de
20 tratamiento tradicional de depresión con antidepresivos tricíclicos ha experimentado una popularidad disminuida desde la introducción de fármacos que objetiva específicamente el sistema de serotonina cerebral, es decir inhibidores de recaptación de serotonina específica (SSRI por sus siglas en
25 inglés) representados por la fluoxetina ampliamente usada. Si

es verdadero que SSRI han mejorado efectos secundarios comparados a tricíclicos, se acumulan los datos mostrando que esta categoría de fármacos cubre insuficientemente los síntomas de ansiedad e insomnio los cuales son una parte inherente de depresión. Por otra parte, estas sustancias pueden, por si mismas, inducir el nerviosismo, insomnio y ansiedad. De esta forma un número substancial de pacientes requiere coadministración de medicamento ansiolítico/hipnótico tales como las benzodiazepinas o antihistaminas. Los últimos compuestos, particularmente hidroxicina, pueden ser más adecuados que las benzodiazepinas en coadministración con SSRI. Otro efecto secundario importante de SSRI es la disfunción sexual que parece ser mediada por receptores de 5-HT₂ de serotonina.

Por lo tanto, para evitar la politerapia, una entidad química que posee la eficacia de SSRI y ha agregado propiedades que pueden liberar el nerviosismo, ansiedad y disfunción sexual puede ser de un alto beneficio al paciente. En particular, tal molécula debe tener afinidades importantes hacia los sitios de recaptación de serotonina (modo principal de acción de SSRI); receptores de histamina H₁ para mejorar el nerviosismo, ansiedad y facilitar el sueño; y receptores de serotonina 5-HT₂, el bloqueamiento de los cuales se espera que prevenga los efectos secundarios sexuales.

Los esfuerzos de investigación en este campo han llevado a descubrir moléculas que poseen estas 3 propiedades, es decir, inhibición de sitios de recaptación de serotonina, bloqueamiento de receptores histaminérgicos y bloqueamiento de receptores de serotonina 5-HT2.

Estudios farmacológicos recientes conducidos por el solicitante han revelado propiedades farmacológicas no reconocidas y potentes de los derivados de 4-aminopiperidina mencionados en la presente de la fórmula (I), los cuales sugieren que estos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como aquellos mencionados anteriormente, pero no limitados a los mismos.

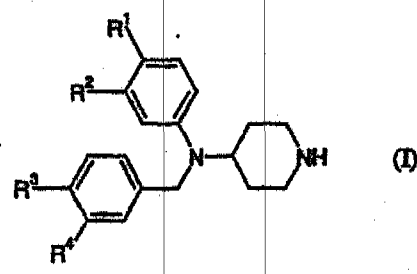
La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica 5,461,066 describe derivados de 4-aminopiperidina como intermediarios de síntesis. El resumen de la solicitud de patente Japonesa JP 05148234 describe los dos siguientes compuestos, N-[(4-clorofenil)metil]-N-fenil-4-piperidinamina, N-fenil-N-(fenilmetil)-4-piperidinamina, como que tienen actividad antihistamínica y antialérgica.

20 Descripción detallada de la invención

De acuerdo a un aspecto por lo tanto, la presente invención proporciona derivados de 4-aminopiperidina de la fórmula I, incluyendo sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

27 28

4



5 en donde R¹, R², R³, R⁴ se seleccionan
independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo y
trifluorometilo, con la condición de que, si R¹, R² y R⁴ son
hidrógeno, entonces R³ no es hidrógeno o halógeno.

Compuestos preferidos de acuerdo a la invención son
10 compuestos de la fórmula I en donde:

- R² es hidrógeno, flúor o metilo,
- R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,
- R¹ y R³ tienen las mismas definiciones como se

describe anteriormente, con la condición de que, si R¹, R² y
15 R⁴ son hidrógeno, entonces R³ no es hidrógeno o halógeno,

o una sal aceptable farmacéuticamente de los
mismos.

Compuestos más preferidos de acuerdo a la invención
son compuestos de la fórmula I en donde:

- 20 R¹ es hidrógeno, flúor o cloro,
- R² es hidrógeno, flúor o metilo,
- R³ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
- R⁴ es hidrógeno, flúor, o cloro,

Con la condición de que, si R¹, R² y R⁴ son
25 hidrógeno, entonces R³ no es hidrógeno o halógeno,

29 29

o una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos.

Compuestos más preferidos de acuerdo a la invención son compuestos de la fórmula I en donde:

- 5 R^1 es hidrógeno o flúor,
 R^2 es hidrógeno o flúor,
 R^3 es flúor o metilo,
 R^4 es hidrógeno,

10 Con la condición de que, si R^1 , R^2 y R^4 son hidrógeno, entonces R^3 no es flúor, o una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos.

Compuestos preferidos de la invención son:

N-fenil-N-[3-(trifluorometil)bencil]-4-

piperidinamina; N-(3-clorobencil)-N-fenil-4-piperidinamina;

15 N-(3,4-difluorobencil)-N-fenil-4-piperidinamina; N-(3,4-

diclorobencil)-N-fenil-4-piperidinamina; N-(4-metilbencil)-N-

fenil-4-piperidinamina; N-fenil-N-[4-(trifluorometil)bencil]-

4-piperidinamina; N-(3-clorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-

piperidinamina; N-(3,4-diclorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-

20 piperidinamina; N-(4-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-

piperidinamina; N-(4-clorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-

piperidinamina; N-(3,4-diclorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-

piperidinamina; N-(3-fluorofenil)-N-(4-metilbencil)-4-

piperidinamina; N-(3-fluorofenil)-N-[4-

25 (trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina; N-(3-clorobencil)-

26 30

	N- (3-metilfenil) -4-piperidinamina;	N- (3,4-difluorobencil) -N-
	(3-metilfenil) -4-piperidinamina;	N- (4-fluorobencil) -N- (3-
	metilfenil) -4-piperidinamina;	N- (4-clorobencil) -N- (3-
	metilfenil) -4-piperidinamina;	N- (3,4-diclorobencil) -N- (3-
5	metilfenil) -4-piperidinamina;	N- (3-metilfenil) -N-4-
	(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina;	N-bencil-N- (4-
	fluorofenil) -4-piperidinamina;	N- (4-fluorofenil) -N-[3-
	(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina;	N- (3-clorobencil) -
	N- (4-fluorofenil) -4-piperidinamina;	N- (3,4-difluorobencil) -N-
10	(4-fluorofenil) -4-piperidinamina;	N- (4-fluorobencil) -N- (4-
	fluorofenil) -4-piperidinamina;	N- (4-clorobencil) -N- (4-
	fluorofenil) -4-piperidinamina;	N- (3,4-diclorobencil) -N- (4-
	fluorofenil) -4-piperidinamina;	N- (4-fluorofenil) -N- (4-
	metilbencil) -4-piperidinamina;	N- (4-fluorofenil) -N-[4-
15	(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina;	N- (4-clorofenil) -N-
	(4-fluorobencil) -4-piperidinamina;	N- (3-clorobencil) -N- (4-
	metilfenil) -4-piperidinamina;	N- (3,4-difluorobencil) -N- (4-
	metilfenil) -4-piperidinamina;	N- (4-fluorobencil) -N- (4-
	metilfenil) -4-piperidinamina;	N- (4-clorobencil) -N- (4-
20	metilfenil) -4-piperidinamina;	N- (3,4-diclorobencil) -N- (4-
	metilfenil) -4-piperidinamina;	N- (4-metilfenil) -N-[4-
	(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina;	N- (4-fluorobencil) -
	N-[4- (trifluorometil) fenil]-4-piperidinamina	o sales
	aceptables farmacéuticamente de las mismas.	

Compuestos más preferidos de la invención son:

N- (3-clorobencil) -N-fenil-4-piperidinamina; N-(3,4-difluorobencil) -N-fenil-4-piperidinamina; N-(4-metilbencil) -N-fenil-4-piperidinamina; N-(3-clorobencil) -N-(3-fluorofenil) -4-piperidinamina; N-(3,4-difluorobencil) -N-(3-fluorofenil) -4-piperidinamina; N-(4-fluorobencil) -N-(3-fluorofenil) -4-piperidinamina; N-(4-clorobencil) -N-(3-fluorofenil) -N-(4-metilbencil) -4-piperidinamina; N-(4-fluorobencil) -N-(3-metilfenil) -4-piperidinamina; N-bencil-N-(4-fluorofenil) -4-piperidinamina; N-(3,4-difluorobencil) -N-(4-fluorofenil) -4-piperidinamina; N-(4-fluorobencil) -N-(4-fluorofenil) -4-piperidinamina; N-(4-clorobencil) -N-(4-fluorofenil) -4-piperidinamina; N-(4-fluorofenil) -N-(4-metilbencil) -4-piperidinamina; N-(4-clorofenil) -N-(4-fluorobencil) -4-piperidinamina o sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

Compuestos más preferidos de la invención son:

N-(4-metilbencil) -N-fenil-4-piperidinamina; N-(4-fluorobencil) -N-(3-fluorofenil) -4-piperidinamina; N-(3-fluorofenil) -N-(4-metilbencil) -4-piperidinamina; N-(4-fluorobencil) -N-(4-fluorofenil) -4-piperidinamina; N-(4-fluorofenil) -N-(4-metilbencil) -4-piperidinamina o sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

Los mejores resultados han sido obtenidos con N-(4-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina y N-(3-fluorofenil)-N-(4-metilbencil)-4-piperidinamina o sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

5 Las "sales aceptables farmacéuticamente" de acuerdo a la invención incluyen formas de sales de ácido activas terapéuticamente, no tóxicas que los compuestos de la fórmula I son capaces de formar. La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I que ocurre en su forma libre
10 como una base puede ser obtenida por tratar la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un hidrohálico tal como ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, hidroacético,
15 propanoico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

Inversamente las formas de sal pueden ser
20 convertidas en las formas libres por tratamiento con una base apropiada.

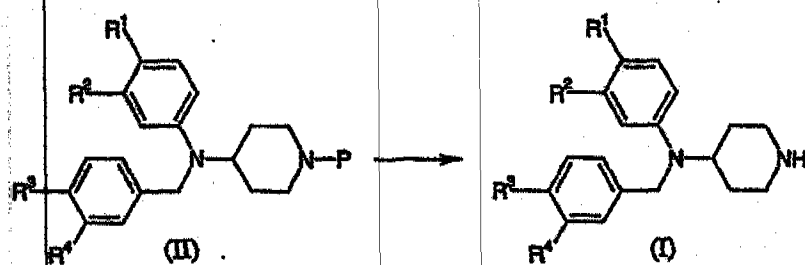
Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden estar en la forma de un solvato, el cual es incluido dentro del alcance de la presente invención. Tales solvatos incluyen
25 por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

La presente invención se relaciona también a procesos para preparar los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo a la invención pueden ser preparados análogamente a métodos convencionales como se entiende por la persona experta en la técnica de la química orgánica sintética.

La siguiente descripción de proceso indica ciertas rutas de síntesis en una forma ilustrativa. Otros métodos alternativos y/o análogos serán fácilmente aparentes para aquellos expertos en la técnica.

De acuerdo a una modalidad, los compuestos que tienen la fórmula general I pueden ser preparados por la protección de un compuesto de la fórmula I de acuerdo a la ecuación:



en donde P es un grupo protector, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen las mismas definiciones como se describe anteriormente.

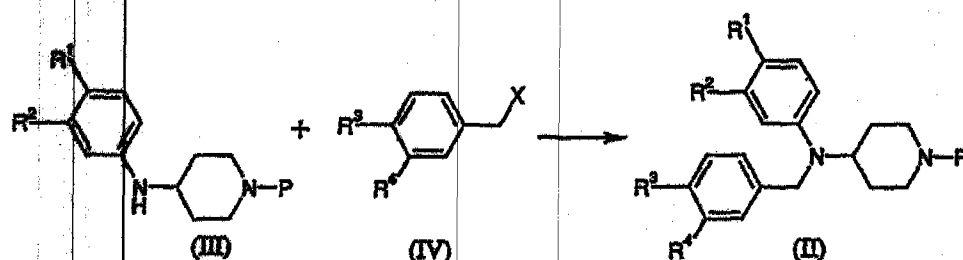
El grupo protector P puede ser cualquier grupo protector de amina adecuado tal como, por ejemplo, carbamato, derivados de sulfenilo, derivados de sulfonilo, alquilo y

arilo. Ejemplos no limitantes son metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, tert-butoxycarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenilmetoxycarbonilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc), 2-feniletoxycarbonilo, 2-cloroetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, bencensulfenilo, 2-nitrobencensulfenilo, tosilo, bencensulfonilo, metilo, tert-butilo, alilo, bencilo, bis(4-metoxifenil)metilo o 2,4-dinitrofenilo. Para más detalles con

relación a métodos de desprotección, ver "Protective Groups in Organic Chemistry", Capítulo 2, J.F.W. Omie, Plenum Press, London and New York , 1973 y "Protective Groups in Organic Synthesis", Capítulo 7, Th. W. Grenne, John Wiley & Sons, 1999.

Esta transformación puede ser realizada de acuerdo a cualquier procedimiento conocido para la persona experta en la técnica.

Los compuestos de la fórmula II pueden ser preparados por reacción de un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV de acuerdo a la ecuación

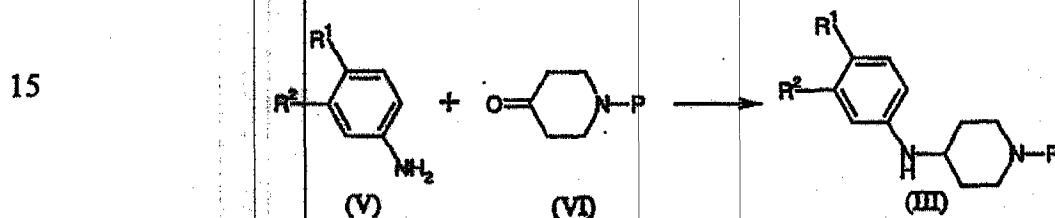


en donde X es un átomo de halógeno, preferentemente bromo, P, R¹, R², R³ y R⁴ que tienen las mismas definiciones como se describe anteriormente.

Esta transformación puede ser realizada en un solvente inerte, por ejemplo acetonitrilo, o dimetilformamida, en la presencia de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo trietilamina o carbonato de potasio, entre 50 y 100°C.

Los compuestos de la fórmula IV son comercialmente disponibles.

Los compuestos de la fórmula III pueden ser preparados por reacción de un compuesto de la fórmula V con una cetona de la fórmula VI de acuerdo a la ecuación



Esta transformación puede ser realizada en un solvente alcohólico, por ejemplo metanol, en la presencia de 1 a 2 equivalentes de un ácido, por ejemplo ácido acético, y en la presencia de 1 a 2 equivalentes de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio.

Los compuestos de la fórmula V y compuestos de la fórmula VI son comercialmente disponibles.

En otro aspecto, la invención proporciona derivados

de 4-aminopiperidina de la fórmula (I) incluyendo las sales aceptables farmacéuticamente de las mismas para su uso como medicamento.

Finalmente se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos son agentes antidepresivos particularmente efectivos.

Por lo tanto, estos compuestos son útiles particularmente para la prevención y/o el tratamiento de depresión y depresión severa con ansiedad.

Estos compuestos pueden también ser usados para la prevención y/o el tratamiento de otros trastornos neurológicos incluyendo trastornos de ansiedad, particularmente trastorno de ansiedad generalizada (GAD por sus siglas en inglés), trastorno de pánico (PD por sus siglas en inglés), trastorno de estrés post-traumático (PTSD por sus siglas en inglés), trastorno de ansiedad social (SAD por sus siglas en inglés), trastorno compulsivo obsesivo y agorafobia, trastornos bipolares, manía, dolor crónico, dolor neuropático, migraña, isquemia cerebral, arritmia cardiaca, miotonía, abuso de cocaína y alcohol, apoplejía, mioclonus, temblor, hemorragia cerebral neonatal, esclerosis secundaria amiotrófica (ALS por sus siglas en inglés), espasticidad, enfermedad de Parkinson, y otros trastornos neurodegenerativos y del movimiento.

De esta forma, la presente invención en un aspecto adicional se relaciona al uso de compuestos de la fórmula (I) o las sales aceptables farmacéuticamente de las mismas como se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos neurológicos tales como se menciona anteriormente.

En particular, la presente invención se relaciona al uso de compuestos de la fórmula (I) y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos como se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de depresión.

La presente invención también se relaciona a un método para tratamiento de depresión, en un mamífero en necesidad de tal tratamiento, el cual comprende administrar una dosis terapéutica de por lo menos un compuesto de la fórmula (I) y las sales aceptables farmacéuticamente del mismo a un paciente.

Los métodos de la invención comprenden administración a un mamífero (preferentemente humano) el cual sufre de las enfermedades mencionadas anteriormente de una composición farmacéutica de acuerdo a la invención en una cantidad suficiente para aliviar la condición. El compuesto es administrado convenientemente en cualquier forma de dosis de unidad adecuada, incluyendo pero no limitado a uno el cual contiene 0.5 a 500 mg, preferentemente 1 a 100 mg de

ingrediente activo por forma de dosis por unidad.

El término "tratamiento" como se usa por el Solicitante significa tratamiento curativo y tratamiento profiláctico.

5 Por "curativo" se entiende la eficacia de la fórmula (I) en tratamiento del episodio actual de la fase depresiva.

Por "profiláctico" o "mantenimiento" se entiende la prevención de la recurrencia de episodios depresivos.

10 Por enfermedades en tratamiento, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales aceptables farmacéuticamente pueden ser empleados en una dosis diaria efectiva y administrada por medio de una composición farmacéutica.

Por lo tanto, otra modalidad de la presente
15 invención es una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o sus sales aceptables farmacéuticamente o un derivado en combinación con un portador aceptable farmacéuticamente para cualquiera de los trastornos descritos en la presente.

20 Para preparar la composición farmacéutica de esta invención, uno o más de los compuestos de la fórmula (I), o sus sales aceptables farmacéuticamente, son mezclados íntimamente con un portador farmacéutico de acuerdo a técnicas de composición farmacéuticas convencionales, el
25 portador que puede tomar una variedad amplia de formas

dependiendo de la forma de preparación deseada para administrar, por ejemplo, oral, rectal o parental.

La presente invención requiere administración de una dosis efectiva de los compuestos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades. La dosis requerida de acuerdo con la invención debe ser suficientemente alta para permitir el alivio de enfermedades. Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos pueden, por ejemplo, ser administradas oral o parentalmente, es decir, intravenosa, intramuscular o subcutánea, intratecalmente.

Composiciones farmacéuticas las cuales pueden ser usadas para administración oral pueden ser sólidas o líquidas y pueden, por ejemplo, estar en la forma de tabletas, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes y similares.

Para este fin, los compuestos pueden ser usados mezclados con un diluyente inerte o un vehículo aceptable farmacéuticamente no tóxico tal como almidón o lactosa, por ejemplo. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas pueden también contener un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina, un desintegrante tal como ácido algínico, un lubricante tal como estearato de magnesio, un deslizante tal como un bióxido de silicio coloidal, un edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o agentes de coloración o un agente saborizante tal

como menta o salicilato de metilo.

También comprenden composiciones las cuales pueden liberar la substancia activa en una forma controlada. Composiciones farmacéuticas las cuales pueden ser usadas para administración parental están en las formas farmacéuticas las cuales son conocidas para este modo de administración y están en la forma de soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas generalmente contenidas en ampolletas, jeringas desechables, viales de vidrio o plástico o contenedores de infusión.

Además del compuesto activo, estas soluciones o suspensiones pueden opcionalmente también contener un diluyente estéril tal como agua para inyección, una solución salina fisiológica, aceites, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos, agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico, antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes tales como ácido etilendiamin-tetra-acético, amortiguadores tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la osmolaridad, tales como cloruro de sodio o dextrosa.

Estas formas farmacéuticas son preparadas usando métodos los cuales son usados rutinariamente por farmacéuticos.

El por ciento del compuesto de la fórmula (I) en las composiciones farmacéuticas puede caer dentro de un

411

intervalo amplio de concentraciones y depende de una variedad de factores tales como el sexo del paciente, edad, peso y condición médica, así como también en el método de administración. De esta forma la cantidad del compuesto de la
5 fórmula (I) en composiciones para administración oral es por lo menos 0.5% en peso y puede ser hasta 80% en peso con respecto al peso de composición, etc).

En otra modalidad, la presente invención se relaciona también a la síntesis de intermediarios de la
10 fórmula II, ó III, en donde los substituyentes R y el grupo de protección P son definidos como anteriormente.

Los compuestos preferidos de la fórmula II son 4-[3-fluoro(4-fluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[[3-(trifluorometil)bencil]-anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3-clorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-difluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-diclorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-metilbencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[[4-(trifluorometil)bencil]anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-difluorobencil)-3-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-clorobencil)-3-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-diclorobencil)-3-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de
25

- tert-butilo; 4-[3-fluoro(4-metilbencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-{3-fluoro[4-trifluorometil)bencil]anilino}-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;
- 5 piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-difluorobencil)-3-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-fluorobencil)-3-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;
- 10 4-[(4-clorobencil)-3-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-diclorobencil)-3-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-{3-metil[4-(trifluorometil)bencil]anilino}-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;
- 15 4-(bencil-4-fluoroanilino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-{4-fluoro[3-(trifluorometil)bencil]anilino}-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;
- 20 4-[(3-clorobencil)-4-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-difluorobencil)-4-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[4-fluoro(4-fluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;
- 25 4-[(4-clorobencil)-4-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-diclorobencil)-4-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[4-fluoro(4-metilbencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;
- 4-{4-fluoro[4-(trifluorometil)bencil]anilino}-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[4-cloro(4-fluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;

4-[(3-clorobencil)-4-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de
tert-butilo; 4-[(3,4-difluorobencil)-4-metilanilino]-1-
piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-fluorobencil)-4-
metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-
5 clorobencil)-4-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-
butilo; 4-[(3,4-diclorobencil)-4-metilanilino]-1-
piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-{4-metil[4-
(trifluorometil)bencil]anilino}-1-piperidincarboxilato de
tert-butilo; 4-[(4-fluorobencil)-4-(trifluorometil)anilino]-1-
10 piperidincarboxilato de tert-butilo; y 4-[(3-clorobencil)-3-
fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula III son 4-
(3-fluoroanilino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-
(3-toluidino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-(4-
15 toluidino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para
propósitos ilustrativos solamente y no son propuestos, ni
deben ser contruidos, como limitantes para la invención en
cualquier forma. Aquellos expertos en la técnica apreciarán
20 que variaciones rutinarias y modificaciones de los siguientes
ejemplos pueden ser hechos sin exceder el espíritu o alcance
de la invención.

A menos que se especifique otra cosa en los
ejemplos, se realiza la caracterización de los compuestos de
25 acuerdo a los siguientes métodos:

Se registran los espectros NMR en un espectrómetro
 BRUKER AC 250 Fourier Transform NMR fijo con una computadora
 Aspect 3000 y un cabezal de onda dual 5 mm $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ o BRUKER DRX FT
 NMR fijo con una computadora SG Indigo² y un cabezal de sonda de
 5 geometría inversa 5 mm $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ triple. Se estudia el compuesto
 en solución DMSO- d_6 (o CDCl_3) en una temperatura de sonda de 313
 K y en concentraciones en el intervalo de 2 a 20 mg/ml. El
 instrumento es cerrado en la señal deuterio de DMSO- d_6 (o CDCl_3).
 Se dan los cambios químicos en ppm campo abajo de TMS tomado
 10 como estándar interno. DMSO- d_6 (sulfóxido de dimetilo deuterado).

Se realizan las mediciones espectrométricas de masa
 en modo LC/MS como sigue:

Condiciones HPLC

Se realizan los análisis usando un sistema HPLC
 15 WATERS Alliance montado con una columna INERTSIL ODS 3-,
 DP⁺5 μm , 250 X 4.6 mm.

Las corridas de gradiente de 100% de solvente A
 (acetonitrilo, agua, TFA (10/90/0.1, v/v/v) para 100% de
 solvente A (acetonitrilo, agua, TFA (90/10/0.1, v/v/v) en 7
 20 minutos con un mantenimiento en 100% B de 4 minutos. La
 relación de flujo es fijada en 2.5 ml/min y una división de
 1/10 es usada justo antes de la fuente API. Se realiza la
 cromatografía en 30°C.

Condiciones MS

25 Se disuelven las muestras en acetonitrilo/agua,

45

70/30, v/v en la concentración de aproximadamente 250 µg/ml. Los espectros API (+ ó -) se realizan usando un espectrómetro de masa de trampa de iones FINNIGAN (San Jose, CA, USA) LCQ. Una fuente APCI opera en 450°C y el calentador capilar en 160°C. La
5 fuente ESI opera en 3.5 kV y el calentador capilar en 210°C.

Se realizan las mediciones espectrométricas de masa en el modo EI/DIP como sigue: se vaporizan las muestras por calentar la sonda de 50°C a 250°C en 5 minutos. Se registran los espectros EI (Electron Impact) usando un espectrómetro de
10 masa cuadropolar TSQ 700 aleatorio FINNIGAN (San Jose, CA, USA). La temperatura de la fuente es fijada en 150°C.

Las mediciones espectrométricas de masa en un espectrómetro de masa cuadrupolar TSQ 700 aleatorio (Finnigan, MAT, San Jose, CA, USA) en el modo GC/MS se
15 realizan con un modelo de cromatografía de gas 3400 (Varian, Walnut Creek, CA, USA) fijo con un inyector de división/división y una columna de sílice fusionada DB-5MS (15 m x 0.25 mm I.D., 1 µm) de J&W Scientific (Folsom, CA, USA). Se usa helio (pureza 99.999%) como gas portador. El
20 inyector (automuestreador CTC A200S) y la línea de transferencia opera en 290 y 250°C, respectivamente. Se inyecta la muestra (1 µl) en modo de división y la temperatura del horno se programa como sigue: 50°C por 5 minutos, incrementando a 280°C (23°C/min) y mantener por 10
25 minutos. El espectrómetro TSQ 700 opera en modo de impacto de

46

electrones (EI por sus siglas en inglés) o ionización química (CI/CH₄) (intervalo de masa 33-800, tiempo de barrido (1.00 segundos). La temperatura de la fuente es fijada en 150°C.

Se determina el contenido de agua usando un
5 titulador Metrohm microculométrico Karl Fischer.

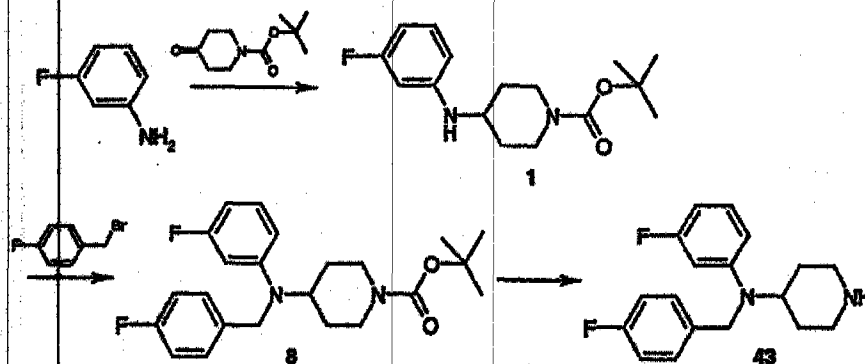
Se realizan las separaciones cromatográficas preparativas en columnas silicagel 60 Merck, de tamaño de partícula 15-40 µm, de referencia 1.15111.9025, usando columnas de compresión axial del tipo Jobin Yvon modificado
10 en casa (80 mm i.d.), relaciones de flujo entre 70 y 150 ml/min. La cantidad de silicagel y mezclas de solvente son como se describe en procedimientos individuales.

Se determinan los puntos de fusión en un fusionómetro del tipo Buchi 535 Totoli, y no se corrigen, o
15 por la temperatura de inicio en un Perkin Elmer DSC-7.

A menos que se especifique otra cosa en los ejemplos, se obtienen los compuestos en la forma neutral.

EJEMPLO 1: Síntesis de compuestos de la fórmula I.

20



25

447

1.1 Síntesis de 4-(3-fluoroanilino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo

Se disuelve 3-fluoroanilina (40 g) en MeOH y se enfría la solución a 0°C. Se agregan sucesivamente 4-oxo-1-piperidincarboxilato de tert-butilo (79 g, 1.1 eq.), ácido acético (26.8 ml, 1.3 eq.) y cianoborohidruro de sodio (29 g, 1.3 eq. en forma de porciones) a la solución. Se agita la mezcla de reacción en temperatura ambiente hasta que termina. Se enfría entonces la mezcla de reacción a 0°C y se vacía una solución acuosa de NaOH (20%) en la mezcla (pH 10). Se filtra el precipitado, se lava con agua, se seca y se recrystaliza de iPrOH para dar 4-(3-fluoroanilina)-1-piperidincarboxilato de ter-butilo (68.5 g).

Rendimiento: 63%

Ms (MH⁺): 295.

Pueden ser sintetizados los compuestos de la fórmula III enlistados en la Tabla 1 en una forma análoga.

Tabla 1: compuestos de la fórmula III.

No.	Nombre IUPAC	MH ⁺ (LC-MS)
1	4-(3-fluoroanilino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	295
2	4-anilino-1-piperidincarboxilato de tert-	277

47 48

No.	Nombre IUPAC	MH ⁺ (LC-MS)
	butilo	
4	4-(4-fluoroanilino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	295
5	5 4-(4-cloroanilino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	311-313
7	4-[4-(trifluorometil)anilino]-1-piperidincarboxilato	344 (MH ⁺ , GC-MS)

10 1.2 Síntesis de 4-[3-fluoro(4-fluorobencil)-anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo

Se disuelve el 4-(3-fluoroanilino)-1-piperidin-carboxilato de tert-butilo (20 g) en acetonitrilo (250 ml). Se agregan carbonato de potasio (33.2 g) y 1-(bromometil)-4-

15 fluorobenceno (11 ml) a la solución. Se calienta la mezcla de reacción en reflujo durante la noche, después se enfría, se concentra y se toma el residuo en diclorometano y agua. Se lava la capa acuosa dos veces con diclorometano. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentra. Se

20 tritura el sólido blanco resultante en hexano y se filtra para producir 4-[3-fluoro(4-fluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo 8 (25.5 g).

Rendimiento: 89%

Ms (MH⁺): 403.

44 49

Compuestos de la fórmula II listados en la tabla 2
pueden ser sintetizados en una forma análoga

Tabla 2: Compuestos de la Fórmula II

No.		MH ⁺ (LC/MS)
8	4-[3-fluoro(4-fluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	403
10	4-[(3-clorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	401/403
11	4-[(3,4-difluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	403
13	4-[(4-metilbencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	381
15	4-[[4-(trifluorometil)bencil]anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	435
15	4-[(3,4-difluorobencil)-3-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	421
20	4-[(4-clorobencil)-3-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	419/421
18	4-[3-fluoro(4-metilbencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	399
26	4-(bencil-4-fluoroanilino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	385
25	28 4-[(3-clorobencil)-4-fluoroanilino]-1-	419/421

50

No.		MH ⁺ (LC/MS)
	piperidincarboxilato de tert-butilo	
29	4-[(3,4-difluorobencil)-4-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	421
5 30	4-[4-fluoro(4-fluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	403
31	4-[(4-clorobencil)-4-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	419/421
10 34	4-{4-fluoro[4-(trifluorometil)bencil]anilino}-1-piperidincarboxilato de tert-butilo	453

1.3 Síntesis de N-(4-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina 43

15 Se disuelve el 4-[3-fluoro(4-fluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo 8 (25.5 g) en diclorometano y se enfría la solución a 0°C. Se agrega TFA (30 ml) a la solución y se agita la mezcla de reacción en temperatura ambiente. Después de 1 hora y media, se agregan

20 TFA (20 ml) y se agita la mezcla de reacción por unos 30 minutos adicionales. Se remueve el solvente bajo vacío y se toma el residuo en diclorometano y agua. Se alcaliniza la fase acuosa por adición de NaOH y se lava con diclorometano. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se

25 concentra. Se purifica el producto sin purificar por

7/51

cromatografía (eluante: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0.5) para dar N-(4-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (18.4 g) como una base libre.

5 Se agrega una solución de éter saturado con HCl a N-(4-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina disuelta en éter. Se filtra el precipitado, se lava con éter y se seca en un horno (50°C) bajo vacío para producir 17.51 g de N-(4-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina 43 (2 HCl, 0.5 H₂O) como un sólido blanco.

10 Rendimiento: 72%

MS (MH⁺):303

Pueden ser sintetizados los compuestos de la fórmula I listados en la Tabla 3 en una forma análoga

15 **Tabla 3: compuestos de la fórmula I**

	No.	Sal		Nombre IUPAC	MH ⁺ (LC-MS)
	43	2 HCl,	0.5 H ₂ O	N-(4-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina	303
20	44	2 CF ₃ COOH		N-(4-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina	303
25	45	2 CF ₃ COOH		N-fenil-N-[3-(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina	335

150

No.	Sal		Nombre IUPAC	MH ⁺ (LC-MS)
46	2 HCl, 0.5 H ₂ O		N-(3-clorobencil)-N-fenil-4-piperidinamina	301
47	2 CF ₃ COOH		N-(3-clorobencil)-N-fenil-4-piperidinamina	301
48	2 HCl, 0.5 H ₂ O		N-(3,4-difluorobencil)-N-fenil-4-piperidinamina	303
49	2 CF ₃ COOH		N-(3,4-difluorobencil)-N-4-piperidinamina	303
50	2 CF ₃ COOH		N-(3,4-diclorobencil)-N-fenil-4-piperidinamina	335/337/339
51	2 HCl, 1 H ₂ O		N-(4-metilbencil)-N-fenil-4-piperidinamina	281
52	2 CF ₃ COOH		N-(4-metilbencil)-N-fenil-4-piperidinamina	281
53	2 HCl, 1 H ₂ O		N-fenil-N-[4-(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina	335
54	2 CF ₃ COOH		N-fenil-N-[4-(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina	335
55	2 CF ₃ COOH		N-(3-clorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina	319/321

73 53

No.	Sal		Nombre IUPAC	MH ⁺ (LC-MS)
56	2 CF ₃ COOH		N-(3,4-difluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina	321
57	2 HCl, 0.5 H ₂ O		N-(3,4-difluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina	321
58	2 CF ₃ COOH		N-(4-clorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina	319/321
59	2 CF ₃ COOH		N-(3,4-diclorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina	353
60	2 HCl, 0.5 H ₂ O		N-(3-fluorofenil)-N-(4-metilbencil)-4-piperidinamina	299
61	2 CF ₃ COOH		N-(3-fluorofenil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina	353
62	2 CF ₃ COOH		N-(3-clorobencil)-N-(3-metilfenil)-4-piperidinamina	315/317
63	2 CF ₃ COOH		N-(3,4-difluorobencil)-N-(3-metilfenil)-4-	317

34

No.	Sal		Nombre IUPAC	MH ⁺ (LC-MS)
			piperidinamina	
64	2 CF ₃ COOH		N-(4-fluorobencil)-N-(3-metilfenil)-4-piperidinamina	299
65	2 CF ₃ COOH		N-(4-clorobencil)-N-(3-metilfenil)-4-piperidinamina	315
66	2 CF ₃ COOH		N-(3,4-diclorobencil)-N-(3-metilfenil)-4-piperidinamina	349/351/353
67	2 CF ₃ COOH		N-(3-metilfenil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina	349
68	2 HCl, 1 H ₂ O		N-bencil-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina	285
69	2 CF ₃ COOH		N-bencil-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina	285
70	2 CF ₃ COOH		N-(4-fluorofenil)-N-[3-(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina	353
71	2 HCl, 0.5 H ₂ O		N-(3-clorobencil)-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina	319

45

No.	Sal		Nombre IUPAC	MH ⁺ (LC-MS)
72	2 CF ₃ COOH		N-(3-clorobencil)-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina	319
5 73	2 HCl, 0.5 H ₂ O		N-(3,4-difluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina	321
74	2 CF ₃ COOH		N-(3,4-difluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina	321
10 75	2 HCl, 0.5 H ₂ O		N-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina	303
15 76	2 CF ₃ COOH		N-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina	303
77	2 HCl		N-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina	303
20 78	2 HCl, 0.5 H ₂ O		N-(4-clorobencil)-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina	319
79	2 CF ₃ COOH		N-(4-clorobencil)-N-(4-fluorofenil)-4-	319

56

No.	Sal		Nombre IUPAC	MH ⁺ (LC-MS)
			piperidinamina	
80	2 CF ₃ COOH		N-(3,4-diclorobencil)-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina	353/355/357
81	2 HCl, 1 H ₂ O		N-(4-fluorofenil)-N-(4-metilbencil)-4-piperidinamina	299
82	2 CF ₃ COOH		N-(4-fluorofenil)-N-(4-metilbencil)-4-piperidinamina	299
83	2 HCl, 0.5 H ₂ O		N-(4-fluorofenil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina	353
84	2 HCl		N-(4-fluorofenil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina	353
85			N-(4-clorofenil)-N-(4-fluorobencil)-4-piperidinamina	319
86	2 CF ₃ COOH		N-(3-clorobencil)-N-(4-metilfenil)-4-piperidinamina	315/317
87	2 CF ₃ COOH		N-(3,4-difluorobencil)-N-	317

57

No.	Sal		Nombre IUPAC	MH ⁺ (LC-MS)
			(4-metilfenil)-4-piperidinamina	
88	2	CF ₃ COOH	N-(4-fluorobencil)-N-(4-metilfenil)-4-piperidinamina	299
89	2	CF ₃ COOH	N-(4-clorobencil)-N-(4-metilfenil)-4-piperidinamina	315/317
90	2	CF ₃ COOH	N-(3,4-diclorobencil)-N-(4-metilfenil)-4-piperidinamina	349/351/353
91	2	CF ₃ COOH	N-(4-metilfenil)-N-[4-(trifluorometil)bencil]-4-piperidinamina	349
92			N-(4-fluorobencil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina	353

EJEMPLO: ENSAYOS DE ENLACE

2.1 Enlace H1

La afinidad de los compuestos de prueba para el receptor de histamina H1 humana es evaluada por un ensayo de enlace [³H]-mepiramina. Este enlace se realiza como se

7 58

describe por Gillard et al. (Gillard M., Van der Perren C., Moguilevsky N., Massingham R., Chatelain P., Mol. Pharmacol. (2002), 61, 391-399).

2.2 Captación de 5-HT

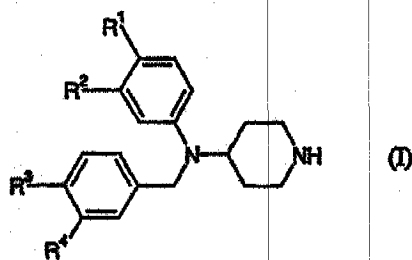
5 Se evalúa la afinidad de los compuestos de prueba para el transportador de serotonina por un ensayo de enlace de [³H]-paroxetina. Este enlace se realiza como se describe por Marcusson et al (Marcusson J. O., Bergstrom M., Eriksson K., Ross S. B., J. Neurochem. (1988), 50, 1783) con ligeras
10 modificaciones. Las proteínas de membrana (100-200 µg) de corteza cerebral de rata se incuban por 120 minutos en 25°C en 2 ml de un Tris-HCl 50 mM (pH 7.4) amortiguador el cual contiene MgCl₂ 2 mM y radioligando 0.05 nM. El enlace no específico definido como el enlace residual se mide en la
15 presencia de imipramina 5 µM.

2.3 Enlace 5-HT₂

Se evalúa la afinidad de los compuestos de prueba para los receptores 5-HT₂ por un ensayo de enlace [³H]-Ketanserina. Se realiza este ensayo de acuerdo a Leysen et
20 al., (Leysen J. E., Niemegeers C. J., Van Nueten J. M., Laduron P.M., Mol. Pharmacol. (1982). 21, 301-314) con ligeras modificaciones. Brevemente, 250 µg de proteínas de membrana a partir cerebral de rata se incuban por 60 minutos en 25°C en 1 ml de un amortiguador de Tris-HCl 50 mM (pH 7.4)
25 el cual contiene MgCl₂ 2 mM, y radioligando 0.2 nM. Se define

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 4-aminopiperidina de la fórmula I, que incluye una sal aceptable farmacéuticamente
5 del mismo



10 caracterizado porque R^1 , R^2 , R^3 , R^4 independientemente se seleccionan de hidrógeno, flúor, cloro, metilo y trifluorometilo con la condición de que, si R^1 , R^2 y R^4 son hidrógeno, entonces R^3 no es hidrógeno o halógeno.

2. Un compuesto de 4-aminopiperidina de
15 conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es hidrógeno, flúor o metilo; y R^4 es hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo.

3. Un compuesto de 4-aminopiperidina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1
20 es hidrógeno, flúor o cloro; R^2 es hidrógeno, flúor o metilo; R^3 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; y R^4 es hidrógeno, flúor o cloro.

4. Un compuesto de 4-aminopiperidina de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1
25 es hidrógeno o flúor; R^2 es hidrógeno o flúor; R^3 es flúor o

metilo; y R⁴ es hidrógeno.

5. Un compuesto de 4-aminopiperidina de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de N-(4-metilbencil)-N-fenil-4-piperidinamina; N-(4-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina; N-(3-fluorofenil)-N-4-metilbencil)-4-piperidinamina; N-(4-fluorobencil)-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina; N-(4-fluorofenil)-N-(4-metilbencil)-4-piperidinamina o sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

6. N-(4-fluorobencil)-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina o sales aceptables farmacéuticamente de la misma.

7. N-(3-fluorofenil)-N-(4-metilbencil)-4-piperidinamina o sales aceptables farmacéuticamente de la misma.

8. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende como ingrediente activo una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un adyuvante, diluyente o portador aceptable farmacéuticamente.

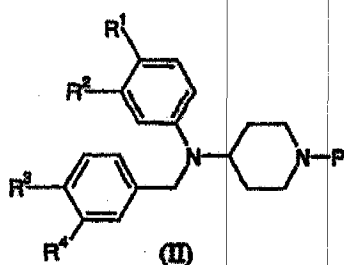
9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizado porque es para uso como una medicina.

10. El uso de un compuesto de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento.

11. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento, para el tratamiento de enfermedades neurológicas.

12. El intermediario de síntesis de la fórmula II



10

caracterizado porque R^1 , R^2 , R^3 , R^4 independientemente se seleccionan de hidrógeno, flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, con la condición de que, si R^1 , R^2 , y R^4 son hidrógeno, entonces R^3 no es hidrógeno o halógeno, y P es un grupo de protección de amina.

13. Un intermediario de síntesis de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de 4-[3-fluoro(4-fluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[[3-(trifluorometil)bencil]-anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3-clorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4[(3,4-difluorobencil)anilino]-1-

25 de

6363

- piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-diclorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-metilbencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[[4-(trifluorometil)bencil]anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-difluorobencil)-3-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-clorobencil)-3-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-diclorobencil)-3-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[3-fluoro(4-metilbencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-{3-fluoro[4-trifluorometil)bencil]anilino}-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3-clorobencil)-3-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-difluorobencil)-3-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-fluorobencil)-3-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-clorobencil)-3-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-diclorobencil)-3-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-{3-metil[4-(trifluorometil)bencil]anilino}-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-(bencil-4-fluoroanilino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-{4-fluoro[3-(trifluorometil)bencil]anilino}-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3-clorobencil)-4-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-difluorobencil)-4-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de

X 64

tert-butilo; 4-[4-fluoro(4-fluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-clorobencil)-4-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3,4-diclorobencil)-4-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;

5 tert-butilo; 4-[4-fluoro(4-metilbencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-{4-fluoro[4-(trifluorometil)bencil]anilino}-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;

10 tert-butilo; 4-[4-cloro(4-fluorobencil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(3-clorobencil)-4-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;

15 tert-butilo; 4-[(4-fluorobencil)-4-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-clorobencil)-4-metilanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;

20 tert-butilo; 4-{4-metil[4-(trifluorometil)bencil]anilino}-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-[(4-fluorobencil)-4-(trifluorometil)anilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo;

y 4-[(3-clorobencil)-3-fluoroanilino]-1-piperidincarboxilato de tert-butilo.

14. El intermediario de síntesis caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de 4-(3-fluoroanilino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-(3-toluidino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo; 4-(4-toluidino)-1-piperidincarboxilato de tert-butilo.

25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

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

Applicant's or agent's file reference 17.57.WO	FOR FURTHER ACTION		See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP03/10824	International filing date (day/month/year) 30/09/2003	Priority date (day/month/year) 04/10/2002	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/4465			
Applicant UCB, S.A. et al.			

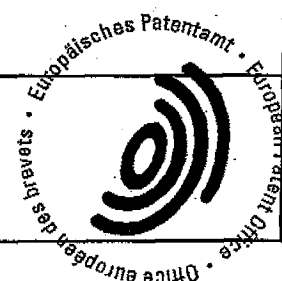
- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 08/04/2004	Date of completion of this report 28/04/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP03/10824

67 67

I. Basis of the report

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10824

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4455 C07D211/58 A61P25/22 A61P25/24

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

PAJ, EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 017, no. 533 (C-1114), 27 September 1993 (1993-09-27) -& JP 05 148234 A (HOKURIKU SEIYAKU CO LTD), 15 June 1993 (1993-06-15) cited in the application see compounds (II) on page 3 of the patent. abstract	1
A	EP 0 667 341 A (MERCK PATENT GMBH) 16 August 1995 (1995-08-16) cited in the application Compounds IV claim 3	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority 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.
- "G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 January 2004

Date of mailing of the international search report

23/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fanni, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/10824

69

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02 81449 A (NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESSELLSCHAFT M.B.H.) 17 October 2002 (2002-10-17) example 56	12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/10824

70

2/8

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 05148234	A	15-06-1993	NONE
EP 0667341	A	16-08-1995	DE 4404183 A1 17-08-1995 AT 204864 T 15-09-2001 AU 693496 B2 02-07-1998 AU 1157195 A 17-08-1995 CA 2142070 A1 11-08-1995 CN 1112550 A ,B 29-11-1995 CZ 9500327 A3 18-10-1995 DE 59509543 D1 04-10-2001 DK 667341 T3 22-10-2001 EP 0667341 A1 16-08-1995 ES 2161789 T3 16-12-2001 GR 3036839 T3 31-01-2002 HU 72306 A2 29-04-1996 JP 7267926 A 17-10-1995 NO 950485 A 11-08-1995 PL 307190 A1 21-08-1995 PT 667341 T 28-12-2001 RU 2140412 C1 27-10-1999 SK 15795 A3 13-09-1995 US 5461066 A 24-10-1995 ZA 9501059 A 13-10-1995
WO 0281449	A	17-10-2002	CA 2439241 A1 17-10-2002 CZ 20032723 A3 17-12-2003 WO 02081449 A1 17-10-2002 NO 20034324 A 26-09-2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/010824

AS: 94.763

71

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

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

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LECHIEN, Monique
UCB, S.A. - Intellectual Property
Department
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Belgium

Date of mailing (day/month/year)

23 February 2005 (23.02.2005)

Applicant's or agent's file reference

17.57.WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2003/010824

International filing date (day/month/year)

30 September 2003 (30.09.2003)

1. The following indications appeared on record concerning:



the applicant



the inventor



the agent



the common representative

Name and Address

GENICOT, Christophe
15, rue Fossé des Vaux
B-1490 Court-Saint-Etienne
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

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

GENICOT, Christophe
47, rue Fossé des Vaux
B-1490 Court-Saint-Etienne
Belgium

State of Nationality

BE

State of Residence

BE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

NO ENTRY

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) 338.89.75

Authorized officer

Jocelyne REY-MILLET (Fax : 338 89 75)

Telephone No. (41-22) 338 9943

Brigard & Castro

SANTA FE DE BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) facuto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el recibo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 19

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We)

domiciled in

UCB, S.A.

Allée de la Recherche, 60
B - 1070 Bruxelles, Belgium

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainment of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time, I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

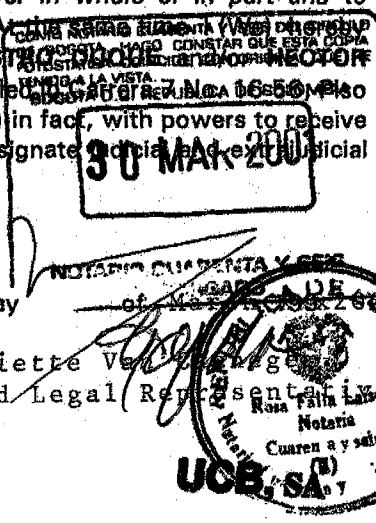
Granted and signed in

this 8 day

Signature

Henriette V. [Signature]
Proxy and Legal Representative

Name
Title



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duraci3n que a3n no ha terminado; que el declarante est3 autorizado por dicha compa3a para conferir este poder; que el sello estampado por 3l al pie de tal poder, en nombre y representaci3n de la expresada compa3a, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento est3 comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público

Notario Público (sello)

CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

Hoy de de , compareció(eron)
ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this day of of
personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

of

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of
under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.



Public Notary (Seal)

EXTERIEUR
-MENT-
EL DE L
MAIS
DES
(Seal)
RENTA Y SER DEL CIRCULO
PORTAR QUE ESTA EXISTE
DUAL QUE

Public Notary (Seal)

COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CIRCUITO
DE BOGOTÁ, MAGO, CONSTAR QUE ESTA BOGOTÁ
FOTOSTATICA CONCORDA CON ORIGINAL QUE ME
NO FUE A LA VISTA.
BOGOTÁ, REPUBLICA DE COLOMBIA
NATURAL PERSON
30 MAR 2001

NO TARIFF CERTIFICATE
NATURAL PERSON
30 MAR 2001

On this 12th day of March 1968, ~~James Earl Ray~~ of A200 personally appeared before me, ~~James Earl Ray~~ of A200, and Van Caenegem

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared me (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

ssed.

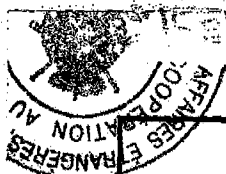
Notary Public (Seal)

T. VAN HALTEREN
NOTAIRE
Rue de l'Association 30
1000 BRUXELLES

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES
REQUERIDA.

LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED.

37 73



APOSTILLE.

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961).

1. Pays : Belgique
Le présent acte public
2. a été signé par *Van Halbeek*
3. agissant en qualité de *Notari*
4. est revêtu du sceau / timbre de *Bruxelles*

Attesté

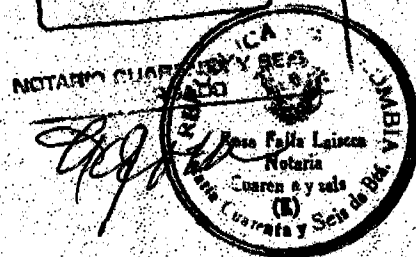
13 -03- 2001

5. à Bruxelles
6. le
7. par le Ministère des Affaires Etrangères, du Commerce
Extérieur et de la Coopération au Développement
8. sous n° **39945**
9. Sceau / timbre :
10. Signature :



COMO NOTARIO CLAMORANTE Y SEIS DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA
FOTOSTATICA ES UNICO CON ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA.
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

30 MAR 2001





GAVIRI A

ORGANIZACION ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial 5562241

Datos de la oficina de registro											
Clase de oficina: ...	Registraduría	Notaría	☒	Consulado		Corregimiento		Insp. de Policía		Código	9795
País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía											
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.										NOTARIA 32.	

Datos del inscrito											
Apellidos y nombres completos											
CASTRO DUQUE RAMIRO											
Documento de identificación (Clase y número)										Sexo (en Letras)	
C.C. No. 170322 DE BOGOTA										MASCULINO	

Datos de la defunción													
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento e/o Inspección de Policía													
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTA D.C.													
Fecha de la defunción						Hora		Número de certificado de defunción					
Año	2	0	0	4	Mes	1	0	Día	3	0	04:10 PM	A-	2094375.
Presunción de muerte													
Juzgado que profiere la sentencia						Fecha de la sentencia							
-						-							
Documento presentado						Nombre y cargo del funcionario							
Autorización judicial ☐						Certificado Médico ☒							
						ANDRES DIAZ CAMPOS.- R.M. No. 79982662							

Datos del denunciante											
Apellidos y nombres completos											
EDGAR DAVID REGINO H.											
Documentos de identificación (Clase y número)										Firma	
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA											

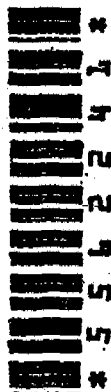
Primer testigo											
Apellidos y nombres completos											
-											
Documentos de identificación (Clase y número)										Firma	
-										-	

Segundo testigo											
Apellidos y nombres completos											
-											
Documentos de identificación (Clase y número)										Firma	
-										-	

Fecha de inscripción												
Año	2	0	0	4	Mes	1	1	Día	0	2	Nombre y firma del funcionario que actúa BLANCA LUISA GONZALEZ RESTREPO NOTARIA	

PADRES: ALFON SO CASTRO											
MERCEDES DUQUE.											
ESPACIO PARA NOTAS											

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO



NOTARIA 32

DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, D.C.

Germán Eleázar Moreno L.
Notario

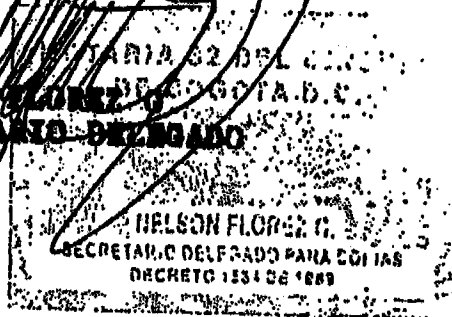
74

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CIRCULO DE BOGOTA

CERTIFICO, QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: 5562241
que expido en la ciudad de Bogotá D.C. hoy: 05 NOV. 2004

NELSON FLORES G.
SECRETARIO DELEGADO



752

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 85828399 00000000 Folios: 74

Fecha (AMD): 2005-03-31 16:05:14

Trámite : 011 ACT-PATENT 379 FASE NACI 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:

Claudia M Nueva

Fecha: