

gk



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

06-117701

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE NAFTALINA ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR HISTAMINA-3"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/435 A61P 3/04

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 21 NOV. 2006

55

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-117701- -00000-0000
Fee: 2006-11-21 16:18:00 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tit. 11 PATENTEYII
Eve: 376 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 167

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

02/01/07

①

SOLICITUD DE:☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: GATTI McARTHUR, Silvia; HERTEL, Cornelia; NETTEKOVEN,
Matthias, Heinrich; PLANCHER, Jean-Marc; RAAB, Susanne; ROCHE, Olivier;
RODRIGUEZ-SARMIENTO, Rosa María; SCHULER, Franz.Dirección: Ramsteinstrasse 28, CH-4052 Basel; Bergweg 2, CH-4142
Muenchenstein; Winkelmatten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen; 'Im Gucker' 9, Rue
des Vignes, F-68220 Hagenthal le bas; Unteregweg 7, CH-4147 Aesch; 6, rue
des Tillouls, F-68220 Follensbourg; Klingelbergstrasse 87, CH-4056 Basel y
Bahnhofstrasse 56, CH-4125 Riehen.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Alemania y Francia.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005594Fecha: 24/05/05Publicación Internacional No. WO 2005/117885 A1Fecha: 15/12/05

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE NAFTALINA ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR
HISTAMINA-3"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/435

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

02/08/04

04102480.5

⑨

Comprobante de Pago No. 06-85.589Fecha: 03-11-06

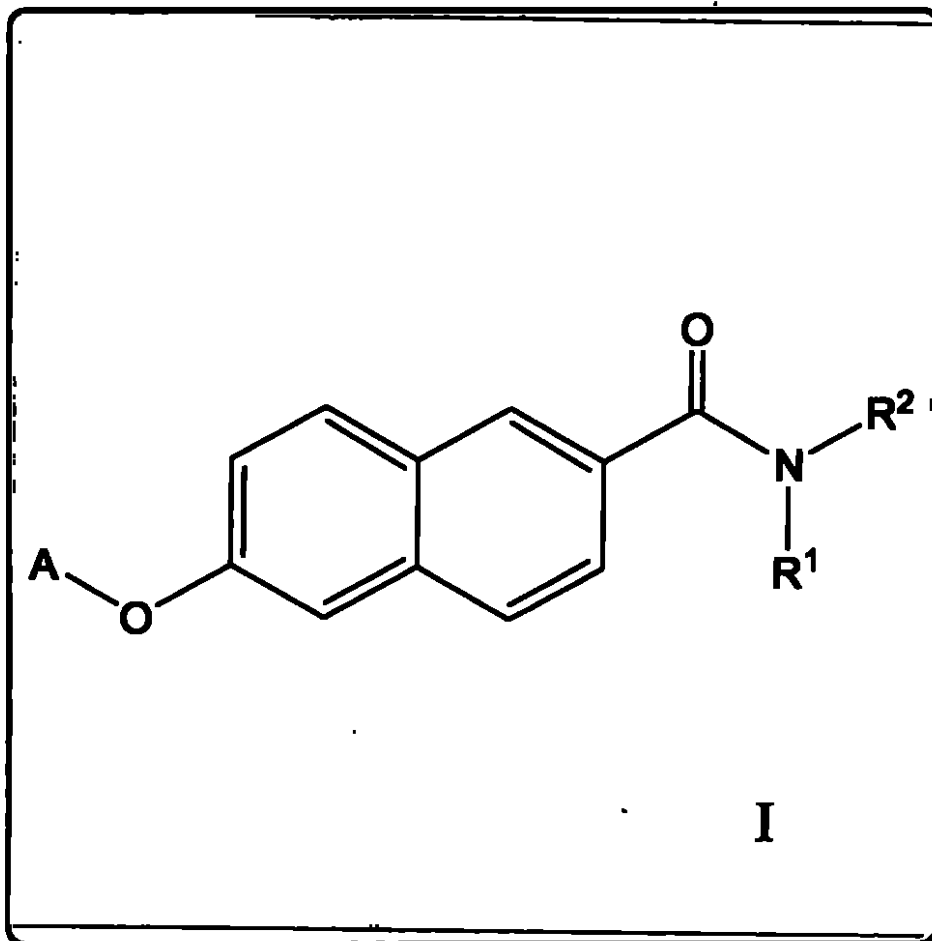
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 85,369
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rcd: 06-117701- -00000-0000
Fec: 2006-11-21 18:19:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tm. 11 PATENTENYI
Evo: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 187

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ELCUREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	59137772	03/11/2006	10,530,000.00

C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

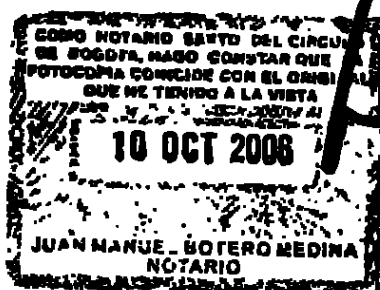
Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Uario Uucuehas
Maria Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

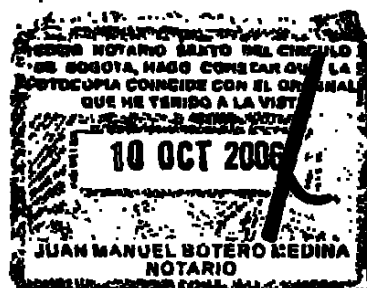
2004 SET -3 P 12:12

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

Para Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

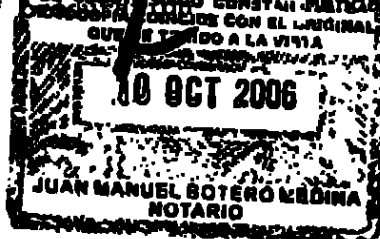
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2006.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Strebelt
Holder of



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Sulza
(Suiza)

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación en dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August 2004 personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, 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 is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the 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 purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basilea, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

D. P. Kuster
Notar

17.08.2004

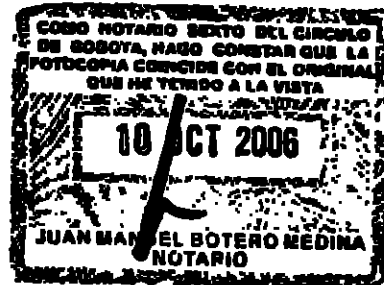
2 Fr.

DR. PETER KUSTER

Allg. Prot.

No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



6

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Wüch*

3. in his/her function as *att. Notar*

4. and certified by the seal of the *Comité*

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

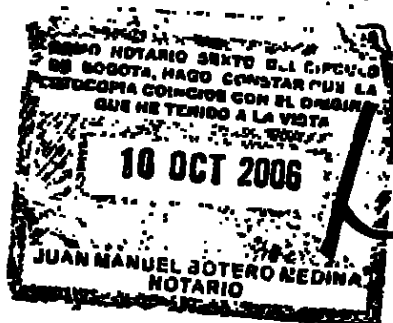
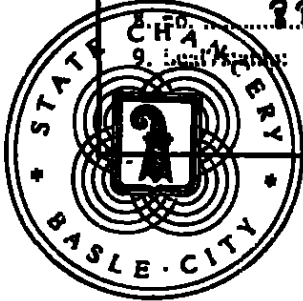
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

2235 / 11 220

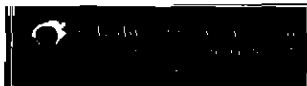
8. FD
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]



Retiro folios 8, 9, 10 Extractos y Anexos.



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

7

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

Observaciones:

arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005594

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K31/435 A61P3/04 C07D203/18 C07D217/06 C07D223/04
C07D295/08 C07D295/18

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, WPI Dato, PAJ, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 2004/043458 A (ABBOTT LABORATORIES) 27 de Mayo de 2004 (2004-05-27) reivindicación 1, 46	1-36
A	WO 2004/037788 A (GLAXO GROUP LIMITED; BEST, DESMOND, JOHN; ORLEK, BARRY, SIDNEY) 6 de Mayo de 2004 (2004-05-06) reivindicaciones	1-36
A	WO 02/076925 A (ELI LILLY AND COMPANY; BEAVERS, LISA, SELSAM; GADSKI, ROBERT, ALAN; HI) 3 de Octubre de 2002 (2002-10-03) reivindicaciones	1-36

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

5 de Octubre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

13/10/2005

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B.5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Bérillon, L.

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/005594

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 33

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque la reivindicación 33 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/005594

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	2004043458	A	27-05-2004	AU	2003291329	A1	03-06-2004
				CA	2505427	A1	27-05-2004
				EP	1569637	A1	07-09-2005
WO	2004037788	A	06-05-2004	AU	2003278119	A1	13-05-2004
				EP	1554243	A1	20-07-2005
WO	02076925	A	03-10-2002	CA	2441080	A1	03-10-2002
				EP	1379493	A2	14-01-2004
				JP	2004532834	T	28-10-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2005/005594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/435 A61P3/04 C07D203/18 C07D217/06 C07D223/04
C07D295/08 C07D295/18

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)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, 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.
X	WO 2004/043458 A (ABBOTT LABORATORIES) 27 May 2004 (2004-05-27) claims 1,46	1-36
A	WO 2004/037788 A (GLAXO GROUP LIMITED; BEST, DESMOND, JOHN; ORLEK, BARRY, SIDNEY) 6 May 2004 (2004-05-06) claims	1-36
A	WO 02/076925 A (ELI LILLY AND COMPANY; BEAVERS, LISA, SELSAM; GADSKI, ROBERT, ALAN; HI) 3 October 2002 (2002-10-03) claims	1-36

☐ 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 doubt 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
 "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 October 2005

Date of mailing of the international search report

13/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bérillon, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/005594

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 33 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/005594

13

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004043458	A	27-05-2004	AU	2003291329 A1	03-06-2004
			CA	2505427 A1	27-05-2004
			EP	1569637 A1	07-09-2005
WO 2004037788	A	06-05-2004	AU	2003278119 A1	13-05-2004
			EP	1554243 A1	20-07-2005
WO 02076925	A	03-10-2002	CA	2441080 A1	03-10-2002
			EP	1379493 A2	14-01-2004
			JP	2004532834 T	28-10-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

15 de Diciembre de 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/117865 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: A61K 31/435, A61P 3/04, C07D 203/18, 217/06, 223/04, 295/08, 295/18

(74) Agente: KLOSTERMEYER, Doerte; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2005/005594

(22) Fecha de Registro Internacional: 24 de Mayo de 2005 (24.05.2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

04102460.5

2 de Junio de 2004 (02.06.2004)

EP

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LG, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores: e

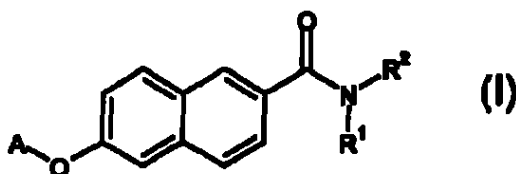
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente) GATTI McARTHUR, Silvia [IT/CH]; Ramsteinstrasse 28, CH-4052 Basel (CH). HERTEL, Cornelia [DE/CH]; Bergweg 2, CH-4142 Muenchenstein (CH). NETTEKOVEN, Mathias, Helarich [DE/DE]; Winkelmaten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). FLANCHER, Jean-Marc [FR/FR]; 'Im Guckler' 9, Rue des Vignes, F-68220 Hagendhal le bas (FR). RAAB, Susanne [DE/CH]; Herrngartenweg 75, CH-4054 Basel (CH). ROCHE, Olivier [FR/FR]; 2, rue des Tillouls, F-68220 Fegersbourg (FR). RODRIGUEZ-SARMIENTO, Rosa Maria [ES/CH]; Missionstrasse 33, CH-4055 Basel (CH). SCHULER, Franz [CH/CH]; Bahnhofstrasse 56, CH-4125 Riehen (CH).

Publicando:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE NAFTALINA ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR HISTAMINA-3"



(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que A, R¹ y R² son como se definen en la descripción y reivindicaciones, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a la preparación de tales compuestos y las composiciones farmacéuticas que los contienen. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades las cuales están asociadas con la modulación de los receptores H3.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 December 2005 (15.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/117865 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/435,
A61P 3/04, C07D 303/18, 217/06, 223/04, 395/08, 395/18

(CH). SCHULER, Franz [CH/CH]; Bahnhofstrasse 56,
CH-4125 Riehen (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/005594

(74) Agent: KLOSTERMEYER, Doerte; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 24 May 2005 (24.05.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04102460.5 2 June 2004 (02.06.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

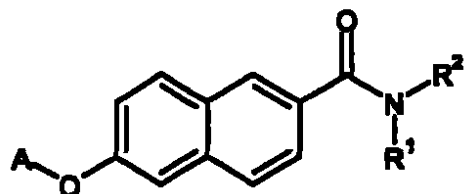
(75) Inventor/Applicants (for US only): GATTI
McARTHUR, Silvia [IT/CH]; Ramsteinstrasse 28,
CH-4052 Basel (CH). HERTEL, Cornelia [DE/CH];
Bergweg 2, CH-4142 Muenchenstein (CH). NET-
TEKOVEN, Matthias, Holarich [DE/DE]; Winkel-
matten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). PLANCHER,
Jean-Marc [FR/FR]; Im Gucker 9, Rue des Vignes,
F-68220 Hagenthal le bas (FR). RAAB, Susanne
[DE/CH]; Herrengrabenweg 75, CH-4054 Basel (CH).
ROCHE, Olivier [FR/FR]; 2, rue des Tillons, F-68220
Fegersbourg (FR). RODRIGUEZ-SARMIENTO, Rosa
María [ES/CH]; Missionstrasse 33, CH-4055 Basel

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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.

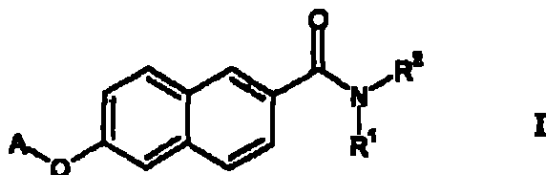
(54) Title: NAPHTHALINE DERIVATIVES USEFUL AS HISTAMINE-3-RECEPTOR LIGANDS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of for-
mula (I) wherein A, R¹ and R² are as defined in the description and
claims, and pharmaceutically acceptable salts thereof, to the prepara-
tion of such compounds and pharmaceutical compositions containing
them. The compounds are useful for the treatment and/or prevention
of diseases which are associated with the modulation of H₃ recep-
tors.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

REIVINDICACIONES**1. Compuestos de la fórmula general**

5 en la que

**R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,
alquilo inferior,**

**fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados
independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior,**

10 halogenalcóxi inferior e hidroxialquilo inferior,

**fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o
sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el
grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcóxi inferior e hidroxialquilo
inferior, y**

15 alcóxialquilo inferior;

**R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,
alquilo inferior,**

cicloalquilo,

cicloalquilalquilo inferior,

20 hidroxialquilo inferior,

alcóxialquilo inferior,

alquilsulfanilalquilo inferior,

dialquilaminoalquilo inferior,

18

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

5 fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

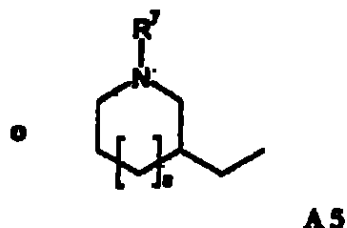
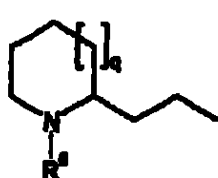
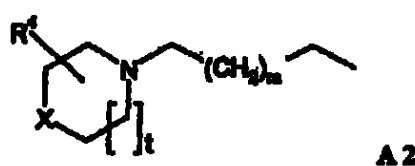
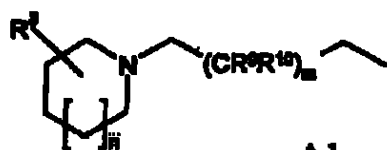
pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo inferior o halógeno,

10 heteroarilalquilo inferior, donde el anillo de heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior, y

heterociclilalquilo inferior, donde el anillo de heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
15 anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno,
20 halogenalquilo, hidroxí, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino, carbamilo, alquilsulfonilo inferior, y halogenalquilcarbonilamino inferior, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi
25 inferior y halógeno;

A se selecciona entre



en la que

m es 0, 1 ó 2;

5 n es 0, 1 ó 2;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo inferior;

t es 1 ó 2;

10 R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;

X es O, S o N-R⁸; siendo R⁸ hidrógeno o alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

R⁵ es alquilo inferior o cicloalquilo;

q es 0, 1 ó 2;

15 R⁶ es alquilo inferior;

s es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

2. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior,

5 fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halogen alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior, y fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior;

10 R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior,

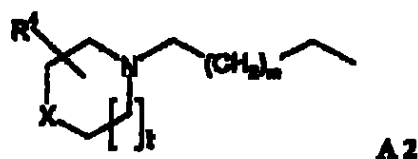
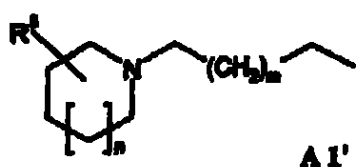
fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior, y fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar

15 no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior; o

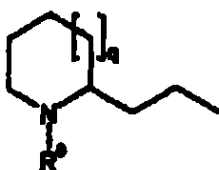
R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente

20 otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados
25 independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

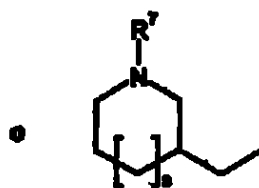
A se selecciona entre



A3



A4



A5

en la que

m es 0, 1 ó 2;

5 n es 0, 1 ó 2;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

t es 1 ó 2;

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;

X es O, S o N-R⁸; siendo R⁸ hidrógeno o alquilo inferior;

10 p es 0, 1 ó 2;

R⁵ es alquilo inferior;

q es 0, 1 ó 2;

R⁶ es alquilo inferior;

s es 0, 1 ó 2;

15 R⁷ es alquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

22

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halogen alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior, y fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior y R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.
- 10 4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R^1 es fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior.
- 15 5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 3 ó 4, en los que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por
- 20 hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquillalquilo inferior, hidroxialquilo inferior,
- alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior,
- fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno,
- 25 alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

25

fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

5 pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo inferior o halógeno,

heteroarilalquilo inferior, donde el anillo de heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior, y

heterociclalquilo inferior, donde el anillo de heterociclilo está no
10 sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicaciones 3 a 5, en los que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,

15 alquilo inferior,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o
20 sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y

pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo inferior o halógeno.

25

24

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, halogenaalquilo, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino, carbamilo, alquilsulfonilo inferior, y halogenaalquilcarbonilamino inferior, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.
8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 7, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo constituido por piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina, morfolina y azepano, estando dicho anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, halogenaalquilo, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino, carbamilo, alquilsulfonilo inferior, y halogenaalquilcarbonilamino inferior, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o

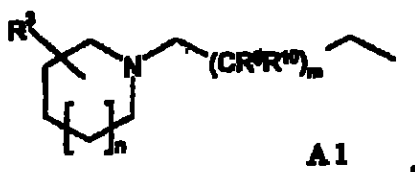
27

25

tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 3 a 9, en los que A significa



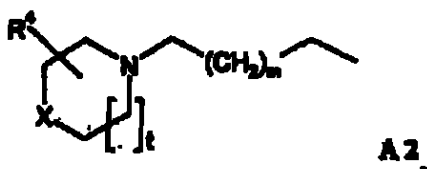
- en la que m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2; R^3 es hidrógeno o alquilo inferior, y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo inferior.

11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10, en los que R^9 y R^{10} son hidrógeno.

26

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 10 ó 11, en los que m es 1 y n es 1.

5 13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que A significa



en la que m es 0, 1 ó 2; t es 1 ó 2; R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior; y X es O, S o N-R⁸; siendo R⁸ hidrógeno o alquilo inferior.

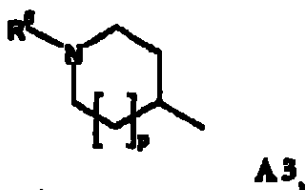
10

14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, en los que t es 1 y X es O.

15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, en los que

15 m es 1.

16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 3 a 9, en los que A significa



20 en la que p es 0, 1 ó 2 y R⁵ es alquilo inferior o cicloalquilo.

27

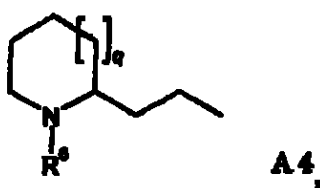
17. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, en los que R^5 es alquilo inferior.

5 18. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, en los que p es 0.

19. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, en los que p es 1.

10

20. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que A significa



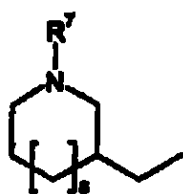
en la que q es 0, 1 ó 2; y R^6 es alquilo inferior.

15

21. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 20, en los que q es 0.

22. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 20, en los que
20 q es 1.

23. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que A significa



A.5,

en la que s es 0, 1 ó 2; y R^7 es alquilo inferior.

24. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 23, en los que s es 1.

25. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo constituido por
- piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- 10 (4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-metanona,
- (2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- 15 (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il]-metanona,
- [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
- 20 (4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
- [6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

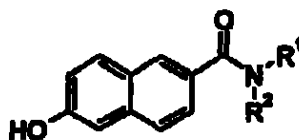
- [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-
metanona,
- 5 (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-
metanona,
bencil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-
carboxílico,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
- 10 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-
carboxílico,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-
metanona,
- 15 [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-
metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
clorhidrato de metil-fenetil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-
2-carboxílico 1:1,
- 20 clorhidrato de bencil-isopropil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
naftalen-2-carboxílico 1:1,
clorhidrato de azepan-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona
1:1,
clorhidrato de etil-(2-fluoro-bencil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
25 naftalen-2-carboxílico 1:1,

- clorhidrato de (2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,
- clorhidrato de (4-bencil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- 5 clorhidrato de (2-isopropil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,
- clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-(4-trifluorometil-
- 10 fenil)-piperazin-1-il]-metanona 1:1,
- [6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

26. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,
- 15 seleccionados entre el grupo constituido por
- (4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- 20 [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
- [6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona, y
- sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. Un procedimiento para la fabricación de compuestos de acuerdo con una
- 25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, comprendiendo dicho procedimiento

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

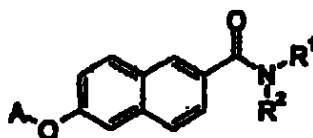
en la que R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación 1, con un alcohol de fórmula III

5



en la que A es como se ha definido en la reivindicación 1,

en presencia de una trialquilfosfina o trifenilfosfina y de un compuesto diazo para obtener un compuesto de fórmula I



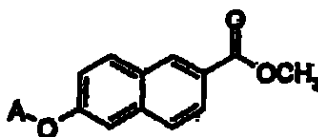
I

10 y si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable,

o, como alternativa,

b) acoplar un compuesto de fórmula VII



15

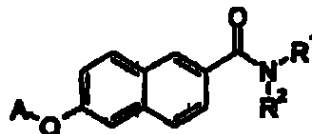
VII

en la que A es como se ha definido en la reivindicación 1,
con una amina de fórmula V

3



en la que R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1, en condiciones básicas para obtener un compuesto de fórmula I



I

5 y si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

28. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
10 26 cuando se fabrican mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27.

29. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 así como un
15 vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

30. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 29 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3.

20

31. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar como sustancias terapéuticamente activas.

32. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3.

33. Un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3, comprendiendo dicho procedimiento administrar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 a un ser humano o animal.

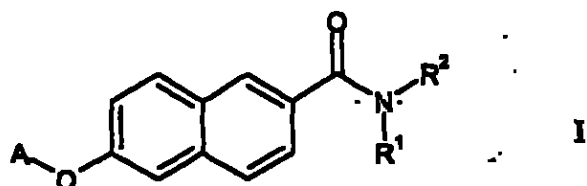
34. El uso de compuestos de acuerdo con una cualquiera de reivindicaciones 1 a 26 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3.

35. El uso de acuerdo con la reivindicación 34 para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

36. Los nuevos compuestos, procesos y procedimientos así como el uso de dichos compuestos sustancialmente como se ha descrito anteriormente en este documento.

Claims

1. Compounds of the general formula



wherein

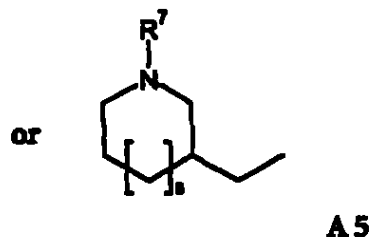
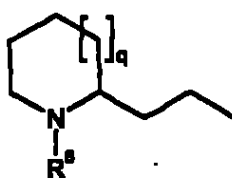
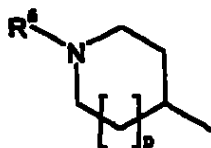
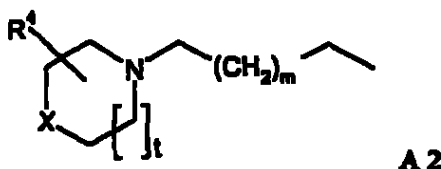
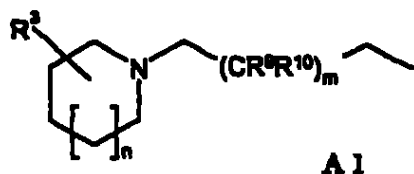
- 5 R^1 is selected from the group consisting of hydrogen,
lower alkyl,
phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected
from the group consisting of lower alkyl, lower halogenalkoxy and lower
hydroxyalkyl,
- 10 lower phenylalkyl, wherein the phenyl ring is unsubstituted or substituted with one
or two groups independently selected from the group consisting of lower alkyl,
halogen, lower alkoxy and lower hydroxyalkyl, and
lower alkoxyalkyl;
- 15 R^2 is selected from the group consisting of hydrogen,
lower alkyl,
cycloalkyl,
lower cycloalkylalkyl,
lower hydroxyalkyl,
lower alkoxyalkyl,
- 20 lower alkylsulfanylalkyl,
lower dialkylaminoalkyl,
phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected
from the group consisting of lower alkyl, halogen, lower alkoxy and lower
hydroxyalkyl,
- 25 lower phenylalkyl, wherein the phenyl ring is unsubstituted or substituted with one
or two groups independently selected from the group consisting of lower alkyl,
halogen, lower alkoxy and lower hydroxyalkyl,
pyrrolidinyl unsubstituted or substituted with a group selected lower alkyl or
halogen,
- 30 lower heteroarylalkyl, wherein the heteroaryl ring is unsubstituted or substituted
with one or two lower alkyl groups, and

35

lower heterocyclalkyl, wherein the heterocycl ring is unsubstituted or substituted with one or two lower alkyl groups; or

R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated or partly unsaturated heterocyclic ring optionally containing a further heteroatom selected from nitrogen, oxygen or sulfur, said saturated heterocyclic ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroxy, lower hydroxyalkyl, lower alkoxy, oxo, phenyl, benzyl, pyridyl, dialkylamino, carbamoyl, lower alkylsulfonyl, and lower halogenalkylcarbonylamino, or being condensed with a phenyl ring, said phenyl ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from lower alkyl, lower alkoxy and halogen;

A is selected from



wherein

m is 0, 1 or 2;

n is 0, 1 or 2;

R^3 is hydrogen or lower alkyl;

R^9 and R^{10} are independently from each other selected from hydrogen or lower alkyl;

t is 1 or 2;

R^4 is hydrogen or lower alkyl;

X is O, S or N-R⁸; with R⁸ being hydrogen or lower alkyl;

p is 0, 1 or 2;

R⁵ is lower alkyl or cycloalkyl;

q is 0, 1 or 2;

5 R⁶ is lower alkyl;

s is 0, 1 or 2;

R⁷ is lower alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof

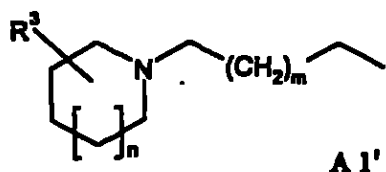
2. Compounds of formula I according to claim 1, wherein

10 R¹ is selected from the group consisting of hydrogen,
lower alkyl,
phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently
selected from lower alkyl, lower halogenalkoxy or lower hydroxyalkyl, and
lower phenylalkyl wherein the phenyl ring may be unsubstituted or substituted
15 with one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower
alkoxy or lower hydroxyalkyl;

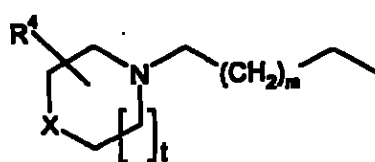
R² is selected from the group consisting of hydrogen,
lower alkyl,
phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently
20 selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy or lower hydroxyalkyl, and
lower phenylalkyl wherein the phenyl ring may be unsubstituted or substituted
with one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower
alkoxy or lower hydroxyalkyl; or

R¹ and R² together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-
25 membered saturated heterocyclic ring optionally containing a further heteroatom
selected from nitrogen, oxygen or sulfur, said saturated heterocyclic ring being
unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected
from lower alkyl, lower alkoxy and oxo, or being condensed with a phenyl ring,
said phenyl ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups
30 independently selected from lower alkyl, lower alkoxy and halogen;

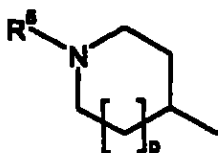
A is selected from



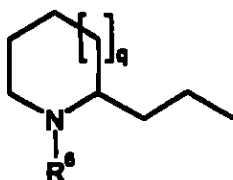
A 1'



A 2

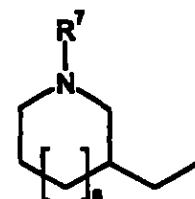


A 3



A 4

or



A 5

wherein

m is 0, 1 or 2;

5 n is 0, 1 or 2;

R^3 is hydrogen or lower alkyl;

t is 1 or 2;

R^4 is hydrogen or lower alkyl;

X is O, S or N- R^8 ; with R^8 being hydrogen or lower alkyl;

10 p is 0, 1 or 2;

R^5 is lower alkyl;

q is 0, 1 or 2;

R^6 is lower alkyl;

s is 0, 1 or 2;

15 R^7 is lower alkyl;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

3. Compounds of formula I according to claims 1 or 2, wherein R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, lower halogenalkoxy or lower hydroxyalkyl, and lower phenylalkyl wherein the phenyl ring may be unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy or lower hydroxyalkyl and R^2 is hydrogen or lower alkyl.

4. Compounds of formula I according to any of claims 1 to 3, wherein R^1 is lower phenylalkyl wherein the phenyl ring may be unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from lower alkyl, halogen, lower alkoxy or lower hydroxyalkyl.

5. Compounds of formula I according to claim 1 or claims 3 or 4, wherein R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, lower cycloalkylalkyl, lower hydroxyalkyl, lower alkoxyalkyl, lower alkylsulfanylalkyl, lower dialkylaminoalkyl, phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, lower alkoxy and lower hydroxyalkyl, lower phenylalkyl, wherein the phenyl ring is unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, lower alkoxy and lower hydroxyalkyl, pyrrolidinyl unsubstituted or substituted with a group selected lower alkyl or halogen, lower heteroarylalkyl, wherein the heteroaryl ring is unsubstituted or substituted with one or two lower alkyl groups, and lower heterocyclalkyl, wherein the heterocycl ring is unsubstituted or substituted with one or two lower alkyl groups.

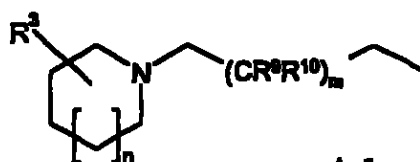
6. Compounds of formula I according to claim 1 or claims 3 to 5, wherein R^2 is selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, phenyl unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, lower alkoxy and lower hydroxyalkyl, lower phenylalkyl, wherein the phenyl ring is unsubstituted or substituted with one or two groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, lower alkoxy and lower hydroxyalkyl, and pyrrolidinyl unsubstituted or substituted with a group selected lower alkyl or halogen.

7. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4-, 5-, 6- or 7-membered saturated or partly unsaturated heterocyclic ring optionally containing a further heteroatom selected from nitrogen, oxygen or sulfur, said saturated heterocyclic ring being
 5 unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroxy, lower hydroxyalkyl, lower alkoxy, oxo, phenyl, benzyl, pyridyl, dialkylamino, carbamoyl, lower alkylsulfonyl, and lower halogenalkylcarbonylamino, or being condensed with a phenyl ring, said phenyl ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups
 10 independently selected from lower alkyl, lower alkoxy and halogen.

8. Compounds of formula I according to claims 1 or 7, wherein R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring selected from the group consisting of piperidine, piperazine, pyrrolidine, thiomorpholine, morpholine and azepane, said heterocyclic ring being unsubstituted or substituted by one, two or
 15 three groups independently selected from the group consisting of lower alkyl, halogen, halogenalkyl, hydroxy, lower hydroxyalkyl, lower alkoxy, oxo, phenyl, benzyl, pyridyl, dialkylamino, carbamoyl, lower alkylsulfonyl, and lower halogenalkylcarbonylamino, or being condensed with a phenyl ring, said phenyl ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from lower alkyl, lower alkoxy and
 20 halogen.

9. Compounds of formula I according to claims 1 or 2, wherein R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 5- or 6-membered saturated heterocyclic ring optionally containing a further heteroatom selected from nitrogen, oxygen or sulfur, said saturated heterocyclic ring being unsubstituted or substituted by
 25 one, two or three groups independently selected from lower alkyl, lower alkoxy and oxo, or being condensed with a phenyl ring, said phenyl ring being unsubstituted or substituted by one, two or three groups independently selected from lower alkyl, lower alkoxy and halogen.

10. Compounds of formula I according to claim 1 or claims 3 to 9, wherein A
 30 signifies



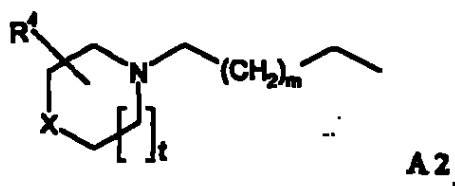
A 1

wherein m is 0, 1 or 2; n is 0, 1 or 2; R^3 is hydrogen or lower alkyl, and R^9 and R^{10} are independently from each other selected from hydrogen or lower alkyl.

11. Compounds of formula I according to claim 10, wherein R^9 and R^{10} are hydrogen.

12. Compounds of formula I according to claims 10 or 11, wherein m is 1 and n is 1.

13. Compounds of formula I according to any of claims 1 to 9, wherein A signifies

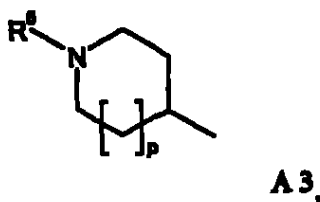


wherein m is 0, 1 or 2; t is 1 or 2; R^4 is hydrogen or lower alkyl; and X is O, S or $N-R^8$; with R^8 being hydrogen or lower alkyl.

14. Compounds of formula I according to claim 13, wherein t is 1 and X is O.

15. Compounds of formula I according to claim 13, wherein m is 1.

16. Compounds of formula I according to claim 1 or claims 3 to 9, wherein A signifies



wherein p is 0, 1 or 2 and R^5 is lower alkyl or cycloalkyl.

17. Compounds of formula I according to claim 16, wherein R^5 is lower alkyl.

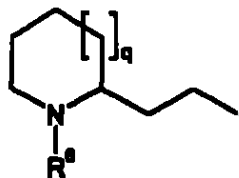
18. Compounds of formula I according to claim 16, wherein p is 0.

41

- 91 -

19. Compounds of formula I according to claim 16, wherein p is 1.

20. Compounds of formula I according to any of one of claims 1 to 9, wherein A signifies



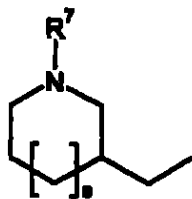
A 4,

5 wherein q is 0, 1 or 2; and R⁶ is lower alkyl.

21. Compounds of formula I according to claim 20, wherein q is 0.

22. Compounds of formula I according to claim 20, wherein q is 1.

23. Compounds of formula I according to any one of claims 1 to 9, wherein A signifies



A 5,

10

wherein s is 0, 1 or 2; and R⁷ is lower alkyl.

24. Compounds of formula I according to claim 23, wherein s is 1.

25. Compounds of formula I according to claim 1, selected from the group consisting of

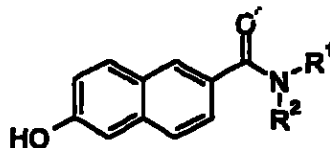
- 15 piperidin-1-yl-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-methanone,
 (4-methyl-piperidin-1-yl)-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-methanone,
 (4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-
 methanone,
 (4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-[2-(1-methyl-piperidin-2-yl)-ethoxy]-naphthalen-2-yl]-
 20 methanone,

44

- (2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-methanone,
 (3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-
 methanone,
 (3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-[6-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-
 5 naphthalen-2-yl]-methanone,
 [6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-thiomorpholin-4-yl-methanone,
 (4-methoxy-piperidin-1-yl)-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-
 methanone,
 [6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-pyrrolidin-1-yl-methanone,
 10 [6-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-naphthalen-2-yl]-pyrrolidin-1-yl-methanone,
 [6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-2-yl]-(4-methyl-piperidin-1-yl)-
 methanone,
 [6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-2-yl]-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-
 methanone,
 15 (3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-[6-[2-(1-methyl-pyrrolidin-2-yl)-ethoxy]-
 naphthalen-2-yl]-methanone,
 (3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-[6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-2-
 yl]-methanone,
 6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalene-2-carboxylic acid benzyl-methyl-amide,
 20 [6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-2-yl]-thiomorpholin-4-yl-methanone,
 6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalene-2-carboxylic acid 3-methoxy-
 benzylamide,
 [6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
 (4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(1-isopropyl-pyrrolidin-3-yloxy)-naphthalen-2-yl]-
 25 methanone,
 [6-(1-isobutyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-2-yl]-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-
 methanone,
 [6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-2-yl]-piperidin-1-yl-methanone,
 6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalene-2-carboxylic acid methyl-phenethyl-amide
 30 1:1 hydrochloride,
 6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalene-2-carboxylic acid benzyl-isopropyl-amide 1:1
 hydrochloride,
 azepan-1-yl-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-methanone 1:1
 hydrochloride,
 35 6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalene-2-carboxylic acid ethyl-(2-fluoro-benzyl)-
 amide 1:1 hydrochloride,
 6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalene-2-carboxylic acid (2-dimethylamino-ethyl)-
 ethyl-amide 1:2 hydrochloride,
 (4-benzyl-piperidin-1-yl)-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-methanone

- 1:1 hydrochloride,
 (2-isopropyl-pyrrolidin-1-yl)-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-
 methanone 1:1 hydrochloride,
 6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalene-2-carboxylic acid methyl-(1-methyl-
 5 pyrrolidin-3-yl)-amide 1:2 hydrochloride,
 [6-(1-isopropyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-2-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-
 piperazin-1-yl]-methanone 1:1 hydrochloride,
 [6-(1-cyclopropyl-piperidin-4-yloxy)-naphthalen-2-yl]-morpholin-4-yl-methanone,
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 10 26. Compounds of formula I according to claim 1, selected from the group
 consisting of
 (4-methyl-piperidin-1-yl)-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-methanone,
 (4-isopropyl-piperazin-1-yl)-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-
 methanone,
 15 (3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-[6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-
 methanone,
 [6-(3-piperidin-1-yl-propoxy)-naphthalen-2-yl]-pyrrolidin-1-yl-methanone,
 [6-[3-(2-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-naphthalen-2-yl]-pyrrolidin-1-yl-methanone,
 and pharmaceutically acceptable salts thereof.
- 20 27. A process for the manufacture of compounds according to any one of claims 1
 to 26, which process comprises

a) reacting a compound of the formula II



II

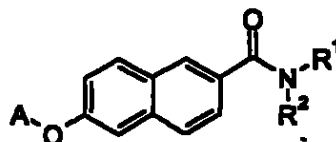
- wherein R¹ and R² are as defined in claim 1,
 25 with an alcohol of the formula III



wherein A is as defined in claim 1,

44

in the presence of a trialkylphosphine or triphenylphosphine and of a diazo compound to obtain a compound of the formula I

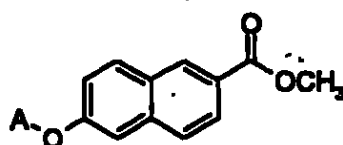


I

and if desired,

- 5 converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition salt, or, alternatively,

b) coupling a compound of formula VII



VII

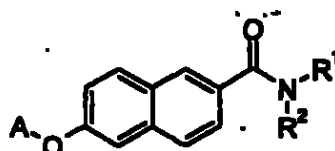
wherein A is as defined in claim 1,

- 10 with an amine of the formula V



wherein R¹ and R² are as defined in claim 1,

under basic conditions to obtain a compound of the formula I



I

- 15 and if desired,

converting the compound obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

28. Compounds according to any one of claims 1 to 26 when manufactured by a process according to claim 27.

47

29. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to any one of claims 1 to 26 as well as a pharmaceutically acceptable carrier and/or adjuvant.

30. Pharmaceutical compositions according to claim 29 for the treatment and/or prevention of diseases which are associated with the modulation of H3 receptors.

5 31. Compounds according to any one of claims 1 to 26 for use as therapeutically active substances.

32. Compounds according to any one of claims 1 to 26 for use as therapeutically active substances for the treatment and/or prevention of diseases which are associated with the modulation of H3 receptors.

10 33. A method for the treatment and/or prevention of diseases which are associated with the modulation of H3 receptors, which method comprises administering a compound according to any one of claims 1 to 26 to a human being or animal.

34. The use of compounds according to any one of claims 1 to 26 for the preparation of medicaments for the treatment and/or prevention of diseases which are
15 associated with the modulation of H3 receptors.

35. The use according to claim 34 for the treatment and/or prevention of obesity.

36. The novel compounds, processes and methods as well as the use of such compounds substantially as described herein before.

46

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Case 22584	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/005594	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 24.05.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 02.06.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. A61K31/435 A61P3/04 C07D203/18 C07D217/06 C07D223/04 C07D295/08 C07D295/18																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 6 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 30%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 02.12.2005	Fecha de terminación de este reporte 11.05.2006																									
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Bérollon, L Teléfono No. +49 89 2399-7078																									

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/005594

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en, el idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3(a) y 23.1 (b)).
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-83 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-36 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

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

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 33

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 33 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa. (*especificar*):

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13ter.2.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-36
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-36
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-32, 34-36
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

50

Re ítem III

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

Esta autoridad considera que la materia objeto con la cual se relaciona la reivindicación 33, está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Re ítem V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; referencias y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Arte previo

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 2004/043458

D2: WO 2004/037788

D3: WO 02/078925

2. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

2.1 Los presentes compuestos de fórmula (I) se solapan con D1. Éstos representan una selección novedosa en vista del patrón de sustitución del anillo de naftaleno: un sustituyente amida en la posición 2 y un sustituyente heterociclialquiloxi en la posición 8.

2.2 Los presentes compuestos de fórmula (I) son novedosos con respecto a D2 y D3, principalmente en vista de su anillo de naftaleno

3. Nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT)

El arte previo más cercano está representado por D1.

La característica que distingue los presentes compuestos de los de D1, es el grupo carboxamida en el

63

**· REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/005594

anillo de naftaleno.

Tal como fue establecido por las pruebas comparativas de la comunicación con fecha 03.04.2006, la presencia del grupo carboxamida tiene un impacto significativo en la inhibición de enlace del receptor H3 (ver comparación entre los compuestos A y B de D1 que no tienen dicha carboxamida y los compuestos C y D de la presente solicitud).

El problema técnico contemplado en la presente solicitud es considerado como la provisión de ligandos de receptor H3 superiores a aquellos revelados en D1.

No se encuentran indicios en el arte previo que guíen a la presente selección de derivados de naftaleno que tienen una función carboxamida con el fin de resolver dicho problema técnico. Por lo tanto, se reconoce el nivel inventivo para la presente solicitud.

4. Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) del PCT)

Para la evaluación de la presente reivindicación 33 acerca de la aplicabilidad industrial, no existe un criterio unificado entre los estados contratantes del PCT. La patentabilidad puede también ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico. Sin embargo, puede permitir reivindicaciones de primer uso en tratamiento médico de un compuesto conocido y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item VIII

Algunas observaciones acerca de la solicitud internacional

El término "inferior" no tiene un significado exacto por lo cual hace que las reivindicaciones no sean claras (Artículo 6 del PCT)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22584	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/18	
International application No. PCT/EP2005/005594	International filing date (day/month/year) 24.05.2005	Priority date (day/month/year) 02.06.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/435 A61P3/04 C07D203/18 C07D217/06 C07D223/04 C07D295/08 C07D295/18		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.18 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 02.12.2005	Date of completion of this report 11.05.2006	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer Bérillon, L Telephone No. +49 89 2399-7078 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005594

53

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-83 as originally filed

Claims, Numbers

1-36 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
N PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005594

59

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 33

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 33 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

57

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/005594

55

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-36
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-32, 34-36
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

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

Claim 33 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Prior art

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2004/043458

D2: WO 2004/037788

D3: WO 02/076925

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

- 2.1 The present compounds of formula (I) overlap with D1. They represent a novel selection in view of the substitution pattern of the naphthalene ring: one amide substituent in position 2 and one heterocyclalkyloxy substituent in position 6.
- 2.2 The present compounds of formula (I) are novel over D2 and D3 mainly in view of their naphthalene ring.

3 Inventive step (Article 33(3) PCT)

The closest prior art is represented by D1.

The distinguishing feature of the present compounds over D1 is the carboxamide

57

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/005594

group on the naphthalene ring.

As established by the comparative tests of communication dated 03.04.2006 the presence of a carboxamide group has a significant impact on the H3 receptor binding inhibition (see comparison between compounds A and B of D1 missing said carboxamide and compounds C and D of the present application).

The technical problem underlying the present application is regarded as the provision of H3 receptor ligands superior to those disclosed in D1.

No hint is to be found in the prior art which points to the present selection of naphthalene derivatives having a carboxamide function in order to solve said technical problem. Inventive step is therefore acknowledged for the present application.

4 Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claim 33 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The term "lower" has no exact meaning and thus renders the claims unclear (Article 6 PCT).

60

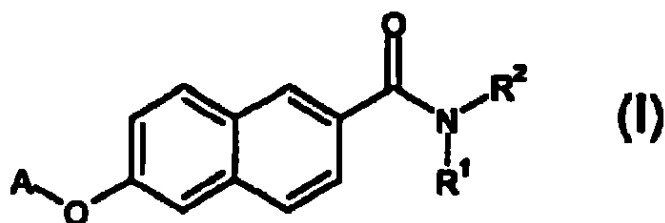
ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE NAFTALINA ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR**HISTAMINA-3****RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

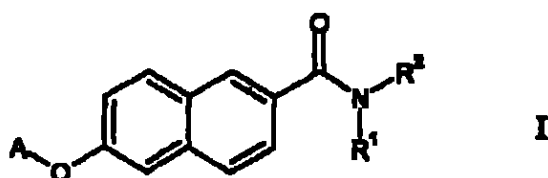


en la que A, R' y R² son como se definen en la descripción y reivindicaciones, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a la preparación de tales compuestos y las composiciones farmacéuticas que los contienen. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades las cuales están asociadas con la modulación de los receptores H3.

DERIVADOS DE NAFTALINA ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR**HISTAMINA-3**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de naftalina, a su
5 fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como
medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles en
el tratamiento de la obesidad y otros trastornos.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la
fórmula general



10

en la que

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,
alquilo inferior,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados
15 independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior,
halogen alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o
sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el
grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
20 inferior,

y alcoxialquilo inferior;

R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,
alquilo inferior,

cicloalquilo,
cicloalquilalquilo inferior,
hidroxialquilo inferior,
alcoxlalquilo inferior,
5 alquilsulfanilalquilo inferior,
dialquilaminoalquilo inferior,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

10 fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre
15 alquilo inferior o halógeno,

heteroarilalquilo inferior, donde el anillo de heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior, y

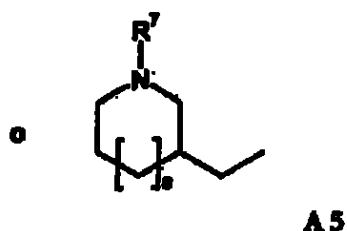
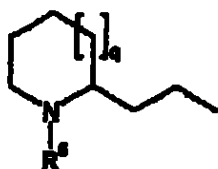
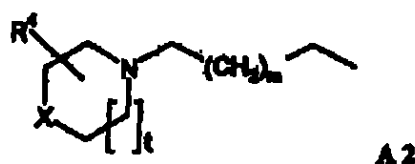
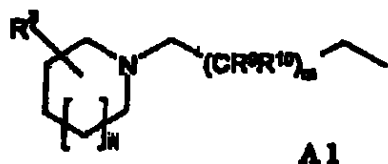
heterociclilalquilo inferior, donde el anillo de heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior; o

20 R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre
25 el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, halogenalquilo, hidroxl,

hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino, carbamilo, alquilsulfonilo inferior, y halogenalquilcarbonilamino inferior, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados

5 independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

A se selecciona entre



en las que

m es 0, 1 ó 2;

10 n es 0, 1 ó 2;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo inferior;

t es 1 ó 2;

15 R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;

X es O, S o N-R⁸; siendo R⁸ hidrógeno o alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

R⁵ es alquilo inferior o cicloalquilo;

q es 0, 1 ó 2;

R⁶ es alquilo inferior;

s es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 **Los compuestos de fórmula I son antagonistas y/o agonistas inversos en el receptor de histamina 3 (receptor H3).**

La histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) es uno de los neurotransmisores aminérgicos que está ampliamente distribuido por todo, por ejemplo, el tracto gastrointestinal (Burks 1994 en Johnson L.R. ed., Physiology of the
10 Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, pág. 211 -242) y regula diversos sucesos digestivos patofisiológicos tales como secreción de ácido gástrico, motilidad intestinal (Leurs et al., Br J. Pharmacol. 1991, 102, pág. 179-185), respuestas vasomotoras, respuestas intestinales inflamatorias y reacciones alérgicas (Raithel et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133). En el
15 cerebro de mamíferos, se sintetiza histamina en cuerpos celulares histaminérgicos que se encuentran en el centro en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo basal posterior. Desde allí, se proyectan a diversas regiones cerebrales (Panula et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-2576; Inagaki et al., J. Comp. Neurol 1988, 273, 283 - 300).

- 20 **De acuerdo con el conocimiento actual, la histamina media todas sus acciones tanto en el SNC como en la periferia a través de cuatro receptores de histamina diferentes, los receptores de histamina H1, H2, H3 y H4.**

Los receptores H3 se localizan predominantemente en el sistema nervioso central. Como autorreceptores los receptores H3 inhiben de manera
25 constitutiva la síntesis y secreción de histamina desde neuronas

histaminérgicas (Arrang et al., Nature 1983, 302, 832-837; Arrang et al., Neuroscience 1987, 23, 149-157). Como heterorreceptores modulan adicionalmente la liberación de otros neurotransmisores tales como acetilcolina, dopamina, serotonina y norepinefrina entre otros tanto en el sistema nervioso central como en órganos periféricos, tales como pulmones, sistema cardiovascular y tracto gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919-923; Blandina et al. en The Histamine H3 Receptor (Leurs RL y Timmermann H eds, 1998, pág. 27-40, Elsevier, Amsterdam, Países Bajos). Los receptores H3 son constitutivamente activos, lo que significa que incluso sin histamina exógena, el receptor se activa tónicamente. En el caso de un receptor inhibitor tal como el receptor H3, esta actividad inherente provoca la inhibición tónica de la liberación del neurotransmisor. Por lo tanto puede ser importante que un antagonista de H3R tuviera también actividad de agonista inverso para bloquear los efectos de la histamina exógena y para modificar el receptor desde su forma constitutivamente activa (inhibidora) hasta un estado neutro.

La amplia distribución de receptores H3 en el SNC de mamífero indica el papel fisiológico de este receptor. Por lo tanto, se ha propuesto el potencial terapéutico como diana para el desarrollo de un nuevo fármaco en diversas indicaciones.

La administración de ligandos de H3R – sean antagonistas, agonistas inversos, agonistas o agonistas parciales - puede influir en los niveles de histamina o en la secreción de neurotransmisores en el cerebro y la periferia y, por lo tanto, puede ser útil en el tratamiento de varios trastornos. Dichos trastornos incluyen obesidad, (Masaki et al; Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748;

65

Hancock et al., European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197), trastornos cardiovasculares tales como infarto de miocardio agudo, demencia y trastornos cognitivos tales como trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y enfermedad de Alzheimer, trastornos neurológicos tales como esquizofrenia, depresión, epilepsia, enfermedad de Parkinson, y ataques o convulsiones, trastornos del sueño, narcolepsia, dolor, trastornos gastrointestinales, disfunción vestibular tal como síndrome de Meniere, abuso de medicamentos y cinetosis (Timmermann, J. Med. Chem. 1990, 33, 4-11).

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar antagonistas del receptor H3 selectivos, que actúan directamente respectivamente agonistas inversos. Dichos antagonistas / agonistas inversos son útiles como sustancias terapéuticamente activas, particularmente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3.

En la presente descripción la expresión "alquilo", solo o junto con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático monovalente saturado de cadena ramificada o lineal de uno a veinte átomos de carbono, preferiblemente de uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente de uno a diez átomos de carbono.

La expresión "alquilo inferior" o "alquilo C₁-C₈", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 átomos de carbono y particularmente preferido un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena lineal y ramificada son metilo, etilo,

67

propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, preferiblemente metilo y etilo y más preferiblemente metilo.

La expresión "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₇" se refiere a un grupo
5 carbocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Se prefieren especialmente ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "cicloalquilalquilo inferior" o "cicloalquil C₃₋₇-alquilo-C₁₋₃" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente en los que al
10 menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se ha reemplazado por cicloalquilo. Un ejemplo preferido es ciclopropilmetilo.

La expresión "alcoxi" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo. La expresión "alcoxi inferior" se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" tiene el significado dado anteriormente.
15 Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi, preferiblemente metoxi y etoxi y más preferiblemente metoxi.

La expresión "alcoxialquilo inferior" o "alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente en los que al menos
20 uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo alcoxi, preferiblemente metoxi o etoxi. Entre los grupos alcoxialquilo inferior preferidos están 2-metoxietilo o 3-metoxipropilo.

La expresión "alquilsulfanilo" o "alquilsulfanilo C₁₋₃" se refiere al grupo R'-S-, en el que R' es alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" tiene el

significado dado anteriormente. Los ejemplos de grupos alquilsulfanilo son por ejemplo metilsulfanilo o etilsulfanilo.

La expresión "alquilsulfanilalquilo inferior" o "alquilsulfanil C₁₋₈-alquilo C₁₋₈" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente donde
5 al menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior está reemplazado por un grupo alquilsulfanilo, preferiblemente metilsulfanilo. Un ejemplo para un grupo alquilsulfanilalquilo inferior preferido es 2-metilsulfaniletilo.

La expresión "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo, siendo
10 preferidos fluoro, cloro y bromo.

La expresión "halogenalquilo inferior" o "halogen-alquilo C₁₋₈" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un átomo de halógeno, preferiblemente fluoro o cloro, más preferiblemente
15 fluoro. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos están trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferido trifluorometilo.

La expresión "halogenalcoxi inferior" o "halogen-alcoxi C₁₋₈" se refiere a grupos alcoxi inferior como se ha definido anteriormente en los que al menos
20 uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está reemplazado por un átomo de halógeno, preferiblemente fluoro o cloro, más preferiblemente fluoro. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos están trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido trifluorometoxi.

La expresión "hidroxialquilo inferior" o "hidroxi-alquilo C₁₋₈" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo hidroxil. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo inferior son
5 hidroximetilo o hidroxietilo.

La expresión "dialquilamino" se refiere al grupo -NR'R", en el que R' y R" son alquilo inferior y la expresión "alquilo inferior" tiene el significado dado anteriormente. Un grupo dialquilamino preferido es dimetilamino.

La expresión "dialquilaminoalquilo inferior" o "dialquilamino C₁₋₈-alquilo
10 C₁₋₈" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo dialquilamino, preferiblemente dimetilamino. Un grupo dialquilaminoalquilo inferior preferido es 3-dimetilaminopropilo.

La expresión "carbamoilo" se refiere al grupo -CO-NH₂.

15 La expresión "halogenalkilcarbonilamino inferior" se refiere al grupo -NH-CO-halogenalkil inferior, en el que "halogenalkil inferior" tiene el significado dado anteriormente.

La expresión "fenilalkil inferior" o "fenil-alquilo C₁₋₈" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente en los que al menos uno de
20 los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo fenilo. Los grupos fenilalkil inferior preferidos son bencilo o fenetilo.

La expresión "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que puede comprender uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son por
25 ejemplo furilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, isoxazolilo,

tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, o pirrolilo. Se prefieren especialmente tienilo y piridilo.

La expresión "heteroarilalquilo inferior" o "heteroaril-alquilo C₁₋₆" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente.

La expresión "heterociclilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros que puede comprender uno, dos o tres átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Los ejemplos de anillos de heterociclilo incluyen piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y tiamorfolinilo. Los grupos heterociclilo preferidos son piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo.

La expresión "heterocicilalquilo inferior" o "heterocicil-alquilo C₁₋₆" se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido anteriormente en los que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente.

La expresión "forma un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre" se refiere a un anillo N-heterocíclico saturado, que puede contener opcionalmente un átomo adicional de nitrógeno, oxígeno o azufre, tal como azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo,

70

piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o azepanilo. Un "anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros" significa un anillo heterocíclico como se ha definido anteriormente que contiene un doble enlace, por ejemplo 2,5-dihidropirrolilo o 3,6-dihidro-2H-piridinilo. El anillo heterocíclico
5 puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo. El anillo heterocíclico puede estar también condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y
10 halógeno. Un ejemplo para dicho anillo heterocíclico condensado es 3,4-dihidro-1H-isoquinolina.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológica ni de otra manera indeseables. Las sales se
15 forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido proplónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico,
20 ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además estas sales pueden prepararse por adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio,
25 amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas

72

71

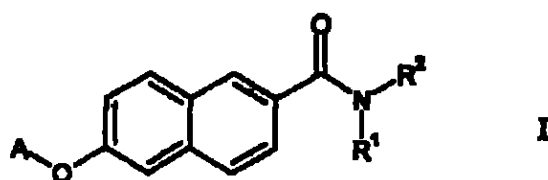
Incluyen, pero sin limitación sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio de iones, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, 5 etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de polimina y similares. El compuesto de fórmula I puede estar presente también en forma de zwitteriones. Son sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de compuestos de fórmula I las sales clorhidrato.

Los compuestos de fórmula I pueden estar también solvatados, por ejemplo hidratados. La solvatación puede realizarse durante el procedimiento 10 de fabricación o puede tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de fórmula I inicialmente anhidro (hidratación). La expresión sales farmacéuticamente aceptables incluye también solvatos fisiológicamente aceptables.

15 Los "isómeros" son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que son diferentes en la naturaleza o en la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares 20 entre sí se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles se denominan "enantiómeros", o en ocasiones isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula 25 general

73



en la que

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior,

5 fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halogen alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el
10 grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y

alcoxialquilo inferior,

R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior,

15 cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior,

hidroxialquilo inferior,

alcoxialquilo inferior,

alquilsulfanilalquilo inferior,

20 dialquilaminoalquilo inferior,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

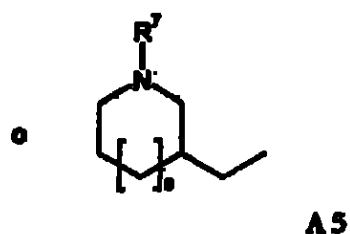
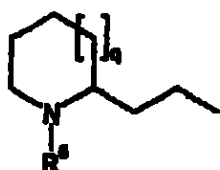
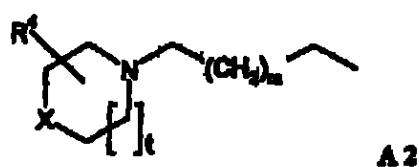
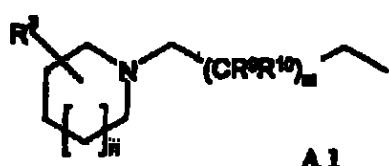
- 5 pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo inferior o halógeno,

heteroarilalquilo inferior, donde el anillo de heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior, y

- 10 heterociclilalquilo inferior, donde el anillo de heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior; o

- R^1 y R^2 Junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o
- 15 sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, halogenalquilo, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino, carbamilo, alquilsulfonilo inferior, y halogenalquilcarbonilamino inferior, o
- 20 estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

A se selecciona entre



en las que

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

5 R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁶ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo inferior;

t es 1 ó 2;

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;

10 X es O, S o N-R⁸; siendo R⁸ hidrógeno o alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

R⁵ es alquilo inferior o cicloalquilo;

q es 0, 1 ó 2;

R⁶ es alquilo inferior;

15 s es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, en los que

75

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,
alquilo inferior,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados
independientemente entre alquilo inferior, halogenalconi inferior o hidroxialquilo
5 inferior, y fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido
o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre
alquilo inferior, halógeno, alconi inferior o hidroxialquilo inferior;

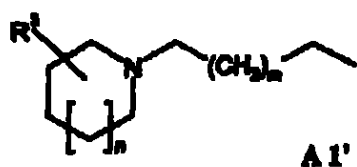
R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,
alquilo inferior,

10 fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados
independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alconi inferior o
hidroxialquilo inferior, y fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar
no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados
independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alconi inferior o
15 hidroxialquilo inferior; o

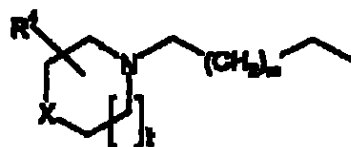
R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente
otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando
dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres
20 grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alconi inferior y
oxo, o se condensan con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no
sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados
independientemente entre alquilo inferior, alconi inferior y halógeno;

A se selecciona entre

77



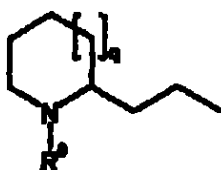
A 1'



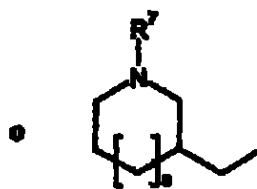
A 2



A 3



A 4



A 5

en las que

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

5 R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

t es 1 ó 2;

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;

X es O, S o N-R⁸; siendo R⁸ hidrógeno o alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

10 R⁵ es alquilo inferior;

q es 0, 1 ó 2;

R⁶ es alquilo inferior;

s es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I preferidos de la presente invención son compuestos de fórmula I, en la que R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos

77

grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halogenalconi inferior o hidroxialquilo inferior, y fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o
5 hidroxialquilo inferior y R^2 es hidrógeno o alquilo inferior.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula I, en la que R^1 es fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior y R^2 es
10 hidrógeno o alquilo inferior.

Además, se prefieren los compuestos de fórmula I de la presente invención, en los que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por

hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo inferior, hidroxialquilo inferior,

15 alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

20 fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre
25 alquilo inferior o halógeno,

79

heteroarilalquilo inferior, donde el anillo de heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior, y

heterociclalquilo inferior, donde el anillo de heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior.

5 Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula I, en la que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,

alquilo inferior,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno,
10 alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y

15 pirlolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo inferior o halógeno.

Otro grupo de compuestos de fórmula I preferidos de acuerdo con la invención son aquellos en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente
20 insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, halogenalquilo, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior,
25 oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino, carbamilo, alquilsulfonilo inferior, y

halogenalquilcarbonilamino inferior, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

- 5 Son especialmente preferidos aquellos compuestos de fórmula I, en la que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo constituido por piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina, morfolina y azepano, estando dicho anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos
- 10 seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, halogenalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino, carbamilo, alquilsulfonilo inferior, y halogenalquilcarbonilamino inferior, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o
- 15 tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

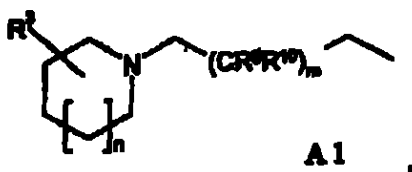
- Otros compuestos de fórmula I preferidos son aquellos compuestos, en los que R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente
- 20 otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados
- 25 independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

90

Dentro de este grupo se prefieren aquellos compuestos de fórmula I en la que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo constituido por piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina y morfolina, estando dicho anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

10 Aún más preferiblemente, R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado seleccionado entre el grupo constituido por piperidina, piperazina, pirrolidina y 3,4-dihidro-1H-isoquinolina, donde el anillo está no sustituido o sustituido con alquilo inferior.

Otros compuestos de fórmula I preferidos de acuerdo con la presente
15 Invención son aquellos en los que A significa

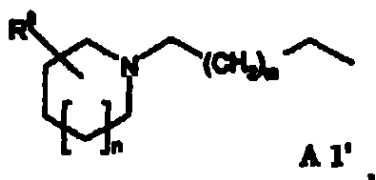


en la que m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2; R^3 es hidrógeno o alquilo inferior, y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo inferior.

20 Son especialmente preferidos aquellos compuestos en los que R^9 y R^{10} son hidrógeno, lo que significa compuestos de fórmula I, en la que A significa

82

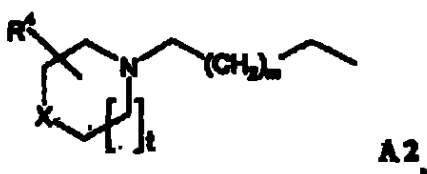
81



en la que m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2; y R^3 es hidrógeno o alquilo inferior.

Dentro de este grupo, se prefieren aquellos compuestos de fórmula I, en la que m es 1 y n es 1, lo que significa que se prefieren los grupos piperidina.

5 Otro grupo de compuestos preferido son aquellos compuestos de fórmula I, en la que A significa



en la que m es 0, 1 ó 2; t es 1 ó 2; R^4 es hidrógeno o alquilo inferior; y X es O, S o $N-R^6$; siendo R^6 hidrógeno o alquilo inferior, siendo aquellos compuestos, en los que t es 1 y X es O, es decir, derivados de morfolina, más preferidos, y
10 siendo aquellos compuestos, en los que m es 1, incluso aún más preferidos.

Además, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, en la que A significa



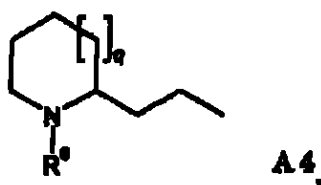
15 en la que p es 0, 1 ó 2 y R^5 es alquilo inferior o cicloalquilo, también son preferidos.

Son especialmente preferidos aquellos compuestos de fórmula I, en la que R^5 es alquilo inferior.

83

Dentro de este grupo, los compuestos de fórmula I, en la que p es 0 o en la que p es 1, son especialmente preferidos, lo que significa que los grupos pirrolidina o piperidina son especialmente preferidos.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la presente invención, en
5 los que A significa

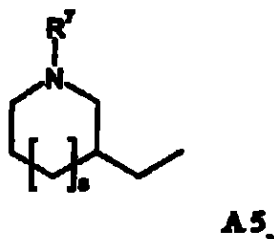


en la que q es 0, 1 ó 2; y R⁶ es alquilo inferior, son preferidos también.

Dentro de este grupo, los compuestos de fórmula I, en la que q es 0, son preferidos. Esto significa que los grupos pirrolidina son preferidos.

10 Se prefieren también aquellos compuestos de fórmula I, en la que q es 1, lo que significa que los grupos piperidina también son preferidos.

Otro grupo de compuestos preferidos son aquellos compuestos de fórmula I, en la que A significa



15 en la que s es 0, 1 ó 2; y R⁷ es alquilo inferior.

Son especialmente preferidos aquellos compuestos de fórmula I, en la que s es 1. Esto significa que los grupos piperidina son preferidos.

Son ejemplos de compuestos preferidos de fórmula I los siguientes:
piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

20 (4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona;

- (4-metil-piperidin-1-il)-{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-metanona,
- (4-isopropil-piperazin-1-il)-{6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il}-metanona,
- (4-isopropil-piperazin-1-il)-{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-
- 5 metanona,
- (2-metil-pirrolidin-1-il)-{6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il}-metanona,
- {6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- {6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- 10 (3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-{6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il}-metanona,
- (3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-metanona,
- (3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-
- 15 metanona,
- bencil-metil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico,
- bencil-metil-amida del ácido 6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-carboxílico,
- [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
- 20 [6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
- {6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,
- {6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,
- (4-metoxi-piperidin-1-il)-{6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il}-metanona,
- (4-metoxi-piperidin-1-il)-{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-
- 25 metanona,

(4-metoxi-piperidin-1-il)-(6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il)-metanona,

3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico,

- 5 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-carboxílico.

morfolin-4-il-[6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

- 10 [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,
{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-piperidin-1-il-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona,

- 15 (4-metil-piperidin-1-il)-(6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
(2-metil-pirrolidin-1-il)-(6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il)-metanona,
20 [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il)-metanona,

(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

5 (3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-[6-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

bencil-metil-amida del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-carboxílico,

bencil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-carboxílico,

bencil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico,

15 bencil-metil-amida del ácido 6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico,

[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

20 [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,

(4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-metanona,

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-metoxi-piperidin-1-il]-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-metoxi-piperidin-1-il]-metanona,

25 [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-metoxi-piperidin-1-il]-metanona,

3-metoxi-bencilamida del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-carboxílico,

3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-carboxílico,

5 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico,

3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico,

10 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-2-carboxílico,

{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-morfolin-4-il-metanona,

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

clorhidrato de [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona

15 1:1

{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,

[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

20 (4-isopropil-piperazin-1-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona,

[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-

25 metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona 1:1;

5 clorhidrato de (1,1-dioxo-6-tiomorfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,

[6-(2,2-dimetil-3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,

10 clorhidrato de etilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,

clorhidrato de etil-metil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,

clorhidrato de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,

15 clorhidrato de (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,

clorhidrato de metil-fenetil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,

20 clorhidrato de propilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,

clorhidrato de metil-propil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,

clorhidrato de etil-propil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,

- clorhidrato de ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- 5 clorhidrato de bencil-isopropil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de butilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de azetidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona
- 10 1:1,
- clorhidrato de azepan-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 15 clorhidrato de ciclopropilmetil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de etil-isopropil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
- 20 naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (3-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,

- clorhidrato de isobutil amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de ciclohexil-etil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 5 clorhidrato de ciclopropilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 10 clorhidrato de etil-(2-fluoro-bencil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (2-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- 15 clorhidrato de (4-bencil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2,
- clorhidrato de (3-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de etil-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 20 clorhidrato de ciclobutilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (4-fenil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2,

- clorhidrato de (2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (3-metoxi-propil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 5 clorhidrato de (3-metil-tiofen-2-il-metil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de [2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (1,3-dihidro-isolindol-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-
- 10 metanona 1:1,
- clorhidrato de (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,
- clorhidrato de (tiofen-2-il-metil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 15 clorhidrato de (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona 1:1,
- clorhidrato de (2-dimetilamino-etil)-etil amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,
- 20 clorhidrato de (4-fluoro-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de (4-bencil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1;

- clorhidrato de (4-metil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2,
- clorhidrato de cicloheptilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 5 clorhidrato de ciclopentilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de amida del ácido 1-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-
- 10 carbonil]-piperidin-4-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (3-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de ciclohexilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 15 clorhidrato de (4-bromo-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de (4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de [3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-
- 20 propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de (2-isopropil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,

92

- clorhidrato de (3,4-dimetil-fenil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2,
- 5 clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-N-(1-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida 1:1,
- clorhidrato de metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,
- clorhidrato de [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-(4-trifluorometil-piperidin-
- 10 1-il)-metanona 1:1,
- clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona 1:2,
- clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-metanona 1:1,
- 15 clorhidrato de (4-bencil-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2,
- clorhidrato de (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-
- 20 naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de (2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de 4-metil-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,

94

- clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona 1:1,
- clorhidrato de (4-fluoro-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- 5 clorhidrato de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de ciclopropilmetilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (2-metilsulfaniletíl)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 10 clorhidrato de 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona 1:1,
- 15 clorhidrato de fenetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- clorhidrato de (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,
- 20 clorhidrato de (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,
- clorhidrato de etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,

94

- clorhidrato de (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,
- clorhidrato de (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,
- 5 clorhidrato de (4-bencil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2,
- clorhidrato de isopropil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de azepan-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-
- 10 metanona 1:1,
- clorhidrato de isobutil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 15 clorhidrato de etil-piridin-4-il-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de metil-fenetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1;
- clorhidrato de metil-propil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-
- 20 naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de ciclopropil-metil-propil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de (3-metoxi-propil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,

95

- clorhidrato de propilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de ciclopentilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 5 clorhidrato de ciclohexilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de etil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de *tert*-butilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-10 2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de ciclopropilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de isopropilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- 15 clorhidrato de dietilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de bencil-etil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-20 naftalen-2-carboxílico 1:1,
- clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona 1:1,
- clorhidrato de (3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2,

97

clorhidrato de metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,

clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-metanona 1:1,

5 clorhidrato de cicloheptilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1,

clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-*N*-(1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carbonil]-pirrolidin-3-il)-acetamida 1:1,

clorhidrato de amida del ácido 1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carbonil]-piperidina-4-carboxílico 1:1,

10 clorhidrato de (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2,

clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona 1:1,

15 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-((*R*)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,

[6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención particularmente
20 preferidos son los siguientes:

piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-

25 metanona,

97

- (2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-
metanona,
(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-[6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-
5 il]-metanona,
[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
(4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,
10 [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-
metanona,
(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-
15 metanona,
bencil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-
carboxílico,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-
20 carboxílico,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-
metanona,
[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-
25 metanona,

99

98

- [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
clorhidrato de metil-fenetil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-
2-carboxílico 1:1,
clorhidrato de bencil-isopropil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
5 naftalen-2-carboxílico 1:1,
clorhidrato de azepan-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona
1:1,
clorhidrato de etil-(2-fluoro-bencil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
naftalen-2-carboxílico 1:1,
10 clorhidrato de (2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-
propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,
clorhidrato de (4-bencil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-
metanona 1:1,
clorhidrato de (2-isopropil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-
15 il]-metanona 1:1,
clorhidrato de metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)amida del ácido 6-(1-isopropil-
piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,
clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-(4-trifluorometil-
fenil)-piperazin-1-il]-metanona 1:1,
20 [6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son especialmente preferidos los siguientes compuestos de fórmula I de
la presente invención:

- (4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
25 (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

100

(3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona,

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I constituyen individualmente realizaciones preferidas de la presente invención.

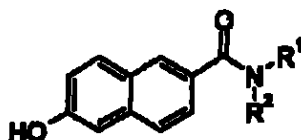
10 Los compuestos de fórmula I pueden formar sales de adición de ácidos con ácidos, tales como ácidos convencionales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato, y metanosulfonato. Se prefieren las sales clorhidrato. También los solvatos e
15 hidratos de compuestos de fórmula I y sus sales forman parte de la presente invención.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos,
20 diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o eluyente quiral). La invención abarca todas
25 estas formas.

Se entenderá que los compuestos de fórmula general I en esta invención pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de volver a convertirse en el compuesto precursor *in vivo*. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente inestables, que son capaces de producir los compuestos precursores de fórmula general I *in vivo* están también dentro del alcance de esta invención.

Otro aspecto de la presente invención es el procedimiento para la fabricación de compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente, comprendiendo dicho procedimiento

- 10 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

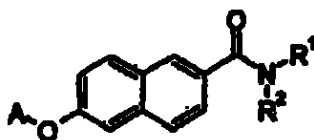


II

en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente en este documento, con un alcohol de fórmula III



- 15 en la que A es como se ha definido anteriormente en este documento, en presencia de una trialkilfosfina o trifenilfosfina y de un compuesto diazo para obtener un compuesto de fórmula I

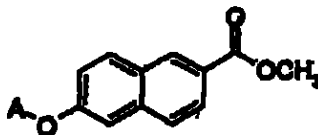


I

y si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, o, como alternativa,

b) acoplar el compuesto de fórmula VII

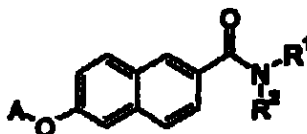


VII

5 en la que A es como se ha definido anteriormente en este documento, con una amina de fórmula V



en la que R¹ y R² son como se han definido anteriormente en este documento, en condiciones básicas para obtener un compuesto de fórmula I



I

10

y si se desea,

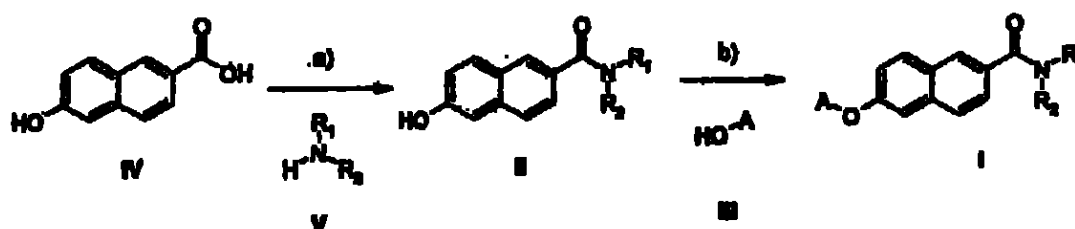
convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

Con más detalle, los compuestos de fórmula I pueden fabricarse
15 mediante los procedimientos dados a continuación, mediante los procedimientos dados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas de reacción individuales son conocidas para una persona especialista en la técnica. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse
20 mediante procedimientos análogos a los procedimientos dados a continuación,

mediante los procedimientos descritos en las referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o mediante procedimientos conocidos en la técnica.

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención puede realizarse por vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en el siguiente esquema. Las destrezas para realizar la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas para los especialistas en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado anteriormente a menos que se indique lo contrario.

10

Esquema 1

Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse de acuerdo con el esquema 1 de la siguiente manera:

a) El acoplamiento de ácidos carboxílicos con aminas se ha descrito ampliamente en la bibliografía y los procedimientos son conocidos para los especialistas en la técnica (Para las condiciones de reacción descritas en la bibliografía que afectan a dichas reacciones véase por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2^a Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). El ácido 6-hidroxi-2-naftolco IV puede transformarse convenientemente en la amida respectiva mediante acoplamiento con una amina V (disponible en el mercado o accesible mediante los procedimientos descritos en las

referencias o mediante procedimientos conocidos en la técnica; según sea apropiado) empleando el uso de reactivos de acoplamiento. Por ejemplo, reactivos de acoplamiento tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares pueden emplearse igualmente para afectar a dicha transformación. Se ha encontrado conveniente realizar la reacción en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF) y en presencia de una base. No hay una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción o a los reactivos implicados y que pueda disolver a los reactivos, al menos en algún grado. Los ejemplos para disolventes adecuados incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF, y similares. No hay una restricción particular sobre la naturaleza de la base usada en esta etapa, y puede usarse aquí cualquier base usada habitualmente en este tipo de reacción. Los ejemplos de dichas bases incluyen trietilamina y diisopropiletilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. Se ha descubierto que es conveniente realizar la reacción con calentamiento desde temperatura ambiente a reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también ampliamente, dependiendo de muchos factores, a destacar la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0,5 h a varios días normalmente será suficiente para producir derivados de amida II.

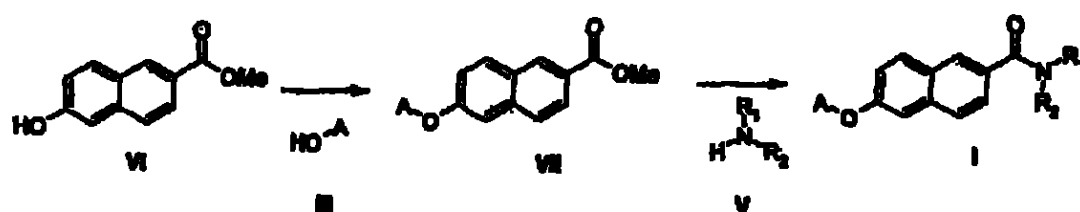
b) Las síntesis de éteres se describen ampliamente en la bibliografía y los procedimientos son conocidos para los especialistas en la técnica (Para las condiciones de reacción descritas en la bibliografía que afectan a dichas reacciones véase por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). La transformación puede realizarse empleando condiciones de reacción que se utilizan habitualmente en la denominada "reacción de Mitsunobu" que es conocida para los especialistas en la técnica y se ha descrito ampliamente (Hughes, David L. The Mitsunobu reaction. Organic Reactions (New York) (1992), 42, 335-656). Se ha descubierto que es conveniente acoplar la amida II con alcoholes III (disponibles en el mercado o accesibles mediante los procedimientos descritos en las referencias o mediante los procedimientos conocidos en la técnica; según sea apropiado) en condiciones que emplean una fosfina tal como una trialquilfosfina tal como tributilfosfina ((n-Bu)₃P), trifenilfosfina (Ph₃P) y similares y un compuesto diazo tal como dietil-azodicarboxilato (DEAD), diisopropil-azodicarboxilato (DIAD) (opcionalmente unido a polímero), tetrametil azodicarboxamida y similares en un disolvente usado habitualmente en dichas transformaciones tales como tetrahidrofurano (THF), tolueno, diclorometano y similares. No hay una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente a emplear, con la condición de que no afecte negativamente a la reacción o a los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos en algún grado. La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas, y la temperatura precisa de la reacción no es crítica para la invención. Se ha descubierto que es conveniente realizar la reacción con calentamiento desde

105

temperatura ambiente a reflujo. El tiempo requerido para la reacción puede variar también ampliamente, dependiendo de muchos factores, a destacar la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0,5 h a varios días normalmente será suficiente para producir los compuestos del título I.

Como alternativa, la secuencia de etapas de reacción puede invertirse de acuerdo con el esquema 2. En primer lugar el alcohol III se hace reaccionar con el éster VI en condiciones de reacción de Mitsunobu seguido de escisión del éster. El ácido intermedio formado se acopla después con la amina IV para llegar al compuesto I. Los agentes de acoplamiento adecuados y las condiciones se describen en la etapa a) anterior.

Esquema 2



Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden usarse como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de dichas enfermedades obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo moderado, deficiencia cognitiva, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia,

107

106

depresión, adicción, cinetosis y trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastro-intestinales. Se prefiere el uso como medicamento para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

La invención, por lo tanto, se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a compuestos como se ha definido anteriormente para usar como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de dichas enfermedades obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo moderado, deficiencia cognitiva, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis y trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastro-intestinales.

En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de dichas enfermedades

108

107

obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo moderado, deficiencia cognitiva, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis y trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastro-intestinales. Se prefiere un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

La invención se refiere también al uso de compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de dichas enfermedades obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo moderado, deficiencia cognitiva, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis y trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastro-intestinales. Se prefiere el uso de compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

109

108

Además, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3. Son ejemplos de dichas enfermedades

5 obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo moderado, deficiencia cognitiva, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple,

10 apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis y trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastro-intestinales. Se prefiere el uso de compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente

15 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se descubrió que los compuestos de la presente invención son buenos antagonistas y/o

20 agonistas inversos de los receptores de histamina 3 (H3R).

Se realizó el siguiente ensayo para determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I).

Ensayo de unión con ^3H -(R) α -metilhistamina

110

Se realizaron experimentos de unión por saturación usando membranas HR3-CHO preparadas como se describe en Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218.

Se incubó una cantidad apropiada de membrana (de 60 a 80 µg de proteína/pocillo) con concentraciones en aumento de di-clorhidrato de ³H(R)α-metilhistamina (de 0,10 a 10 nM). La unión no específica se determinó usando un exceso de 200 veces de dibromhidrato de (R)α-metilhistamina frío (concentración final 500 nM). La incubación se realizó a temperatura ambiente (en placas de pocillos profundos que se agitan durante tres horas). El volumen final en cada pocillo fue de 250 µl. La incubación vino seguida por filtración rápida en filtros GF/B (empapados previamente con 100 µl de PEI al 0,5% en Tris 50 mM agitando a 200 rpm durante dos horas). La filtración se realizó usando un recolector de células y las placas de filtrado se lavaron después cinco veces con tampón de lavado enfriado con hielo que contenía NaCl 0,5 M.

Después de recogerlas, las placas se secaron a 55°C durante 60 min, después se añadió fluido de escintilación (Microscint 40, 40 microlitros en cada pocillo) y se determinó la cantidad de radiactividad en el filtro en un contador superior Packard después de agitar las placas durante dos horas a 200 rpm a temperatura ambiente.

Tampón de Unión: Tris-HCl 50 mM pH 7,4 y MgCl₂·6H₂O 5 mM pH 7,4.
Tampón de Lavado: Tris-HCl 50 mM pH 7,4 y MgCl₂·6H₂O 5 mM y NaCl 0,5 M pH 7,4.

Medida Indirecta de la afinidad de agonistas inversos de H3R: se ensayaron siempre doce concentraciones en aumento (que varían de 10 µM a 0,3 nM) de los compuestos seleccionados en experimentos de unión

competitiva usando membrana de la línea celular humana HR3-CHO. Se incubó una cantidad apropiada de proteína, por ejemplo aproximadamente 500 cpm de unión de RAMH en Kd, durante 1 hora a temperatura ambiente en un volumen final de 250 µl en placas de 96 pocillos en presencia de ³H(R)α-metilhistamina (concentración final 1 nM = Kd). La unión no específica se determinó usando un exceso de 200 veces de dibromhidrato de (R)α-metilhistamina frío.

Todos los compuestos se ensayaron a una única concentración por duplicado. Los compuestos que mostraron una inhibición de [³H]-RAMH en más del 50% se ensayaron de nuevo para determinar la CI₅₀ en un experimento de diluciones en serie. Las K_i se calcularon a partir de la CI₅₀ basándose en la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108).

Los compuestos de la presente invención muestran valores de K_i dentro del intervalo de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1000 nM, preferiblemente de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100 nM, y más preferiblemente de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 30 nM. La siguiente tabla muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	K _i (nM)
Ejemplo 1	26
Ejemplo 13	111
Ejemplo 31	571

///

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, o por vía tópica, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites.

10 La producción de las preparaciones farmacéuticas puede realizarse de una manera que será familiar para cualquier persona especialista en la técnica llevando los compuestos de fórmula (I) descritos y sus derivados farmacéuticamente aceptables, en una forma de administración galénica junto con materiales vehículo sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, 15 terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos convencionales.

Los materiales vehículo adecuados no son sólo materiales vehículo inorgánicos, sino también materiales vehículo orgánicos. De esta manera, por ejemplo, puede usarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, 20 ácido esteárico o sus sales como materiales vehículo para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los materiales vehículo adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semi-sólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, no se requieren 25 vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blandas). Los materiales vehículo

M3

112

adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Los materiales vehículo adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales vehículo adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales vehículo adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

10 Los estabilizantes habituales, conservantes, humectantes y agentes emulsionantes, agentes mejoradores de la consistencia, agentes mejoradores del aroma, sales para variar la presión osmótica, sustancias tamponantes, solubilizadores, colorantes y agentes de enmascarado y antioxidantes se tienen en cuenta como adyuvantes farmacéuticos.

15 La dosificación de los compuestos de fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a controlar, la edad y el estado individual del paciente y el modo de administración y, por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos será adecuada una dosificación diaria de aproximadamente 1 mg a
20 aproximadamente 1000 mg, especialmente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. Dependiendo de la dosificación es conveniente administrar la dosificación diaria en varias unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente aproximadamente 0,1-500 mg, preferiblemente 0,5-100 mg, de un compuesto
25 de fórmula (I).

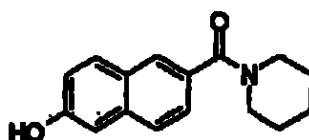
114

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con más detalle. Sin embargo, no pretenden limitar su alcance de ninguna manera.

Ejemplos

Intermedio A

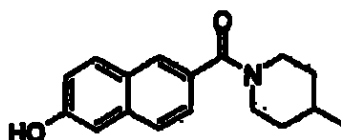
5 (6-Hidroxi-naftalen-2-il)-piperidin-1-il-metanona



Una mezcla de 0,5 g (0,003 mol) de ácido 6-hidroxi-2-naftolco, 1,2 g (0,003 mol) de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio, 2,3 ml (0,013 mol) de N-etildisopropilamina y 0,29 ml (0,030 mol) de piperidina en 10 ml de DMF se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad y se añadieron 50 ml de acetato de etilo, 30 ml de agua y 20 ml de NaHCO₃ ac. (10%). La fase acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice. Las fracciones de producto se concentraron a sequedad y se trituraron dos veces con 20 ml de éter dietílico / heptano 1/1. El residuo se secó al vacío a 50°C produciendo 0,58 g (0,0227 mmol; 85%) del compuesto del título en forma de un sólido pardo claro. EM (m/e): 254,3 (MH⁺, 100%)

Intermedio B

20 (6-Hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona

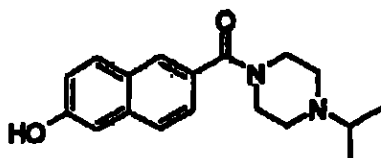


114

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 6-hidroxi-2-naftoico (disponible en el mercado) y 4-metil-piperidina (disponible en el mercado) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo A. EM (m/e): 268,5 (MH⁺ 100%)

5 Intermedio C

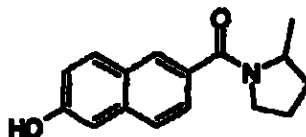
(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-metanona



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 6-hidroxi-2-naftoico (disponible en el mercado) y N-isopropil-piperazina (disponible en el mercado) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo A. EM (m/e): 299,3 (MH⁺, 100%)

Intermedio D

(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona



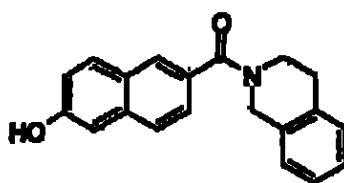
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 6-hidroxi-2-naftoico (disponible en el mercado) y 2-metil-pirrolidina (disponible en el mercado) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo A. EM (m/e): 254,1 (MH⁺ 100%)

Intermedio E

20 (3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-metanona

116

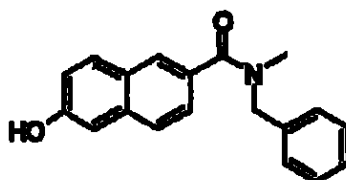
115



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 6-hidroxi-2-naftolco
(disponible en el mercado) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (disponible en el
mercado) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo A. EM
5 (m/e): 302,1 (MH⁺ 100%)

Intermedio F

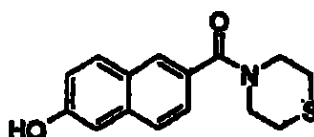
Bencil-metil-amida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 6-hidroxi-2-naftolco
10 (disponible en el mercado) y N-metilbencilamina (disponible en el mercado) de
acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo A. EM (m/e): 290,1 (MH⁺
100%)

Intermedio G

(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona

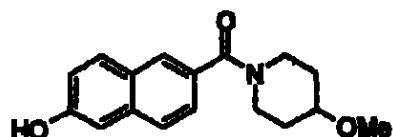


15

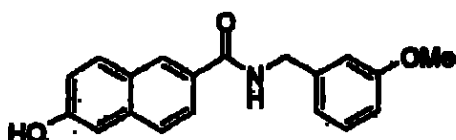
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 6-hidroxi-2-naftolco
(disponible en el mercado) y tiomorfolina (disponible en el mercado) de acuerdo
con el procedimiento descrito para el Ejemplo A. EM (m/e): 272,0 (MH⁺, 100%)

Intermedio H

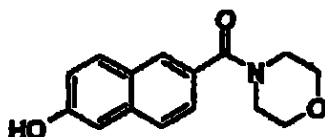
117

(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 6-hidroxi-2-naftoico (disponible en el mercado) y 4-metoxi-piperidina (disponible en el mercado) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo A. EM (m/e): 284,0 (MH⁺ 100%)

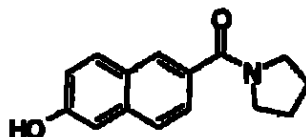
Intermedio I**3-Metoxi-bencilamida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico**

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 6-hidroxi-2-naftoico (disponible en el mercado) y 3-metoxi-bencilamina (disponible en el mercado) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo A. EM (m/e): 306,2 (MH⁺, 100%)

Intermedio J**(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-morfolin-4-il-metanona**

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 6-hidroxi-2-naftoico (disponible en el mercado) y morfolina (disponible en el mercado) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo A. EM (m/e): 256,0 (MH⁺ 100%)

Intermedio K

(6-Hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 6-hidroxi-2-naftoico (disponible en el mercado) y pirrolidina (disponible en el mercado) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo A. EM (m/e): 240,4 (MH⁺, 100%)

Ejemplo 1

Clorhidrato de piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1

Una mezcla de 51 mg (0,2 mmol) de (6-hidroxi-naftalen-2-il)-piperidin-1-il-metanona, 350 mg (aprox. 3 mmol) de trifenilfosfina unida a polímero (Fluka), 34 mg (0,24 mmol) de piperidinapropanol y 92 mg (0,4 mmol) de di-*terc*-butil azadicarboxilato en 2 ml de THF se agitó durante un periodo prolongado de tiempo a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de sílice y se lavó con 3 ml de THF. Se añadió HCl en metanol (0,8 ml; 1,25 M) y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en metanol y se purificó con HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua/HCl. Las fracciones de producto combinadas se evaporaron a presión reducida produciendo 40 mg (46%) del compuesto del título en forma de una espuma parda clara. EM (m/e): 381,3 (MH⁺, 100%)

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 se han sintetizado otros derivados a partir de la (6-Hidroxi-naftalen-2-il)-amina-4-il-metanona respectiva y el alcohol respectivo. Los resultados se muestran en la tabla 1 y comprenden del Ejemplo 1 al Ejemplo 73.

Tabla 1

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
1	clorhidrato de piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-piperidin-1-il-metanona (Intermedio A) y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	381,3
2	clorhidrato de (4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	394,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio B) y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	395,4
3	clorhidrato de (4-metil-piperidin-1-il)-[6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il]-metanona 1:1	408,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio B) y 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propan-1-ol (disponible en el mercado)	409,3
4	clorhidrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2	423,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (Intermedio C) y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	424,1
5	clorhidrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-metanona 1:2	423,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (Intermedio C) y 2-(1-metil-piperidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	424,3

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
6	clorhidrato de (2-metil-pirrolidin-1-il)-(6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il)-metanona 1:1	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona (Intermedio D) y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	381,1
7	clorhidrato de {6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il)-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona 1:1	394,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona (Intermedio D) y 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propan-1-ol (disponible en el mercado)	395,3
8	clorhidrato de {6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il)-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona 1:1	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona (Intermedio D) y 2-(1-metil-piperidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	381,3
9	clorhidrato de (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	428,6	(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-metanona (Intermedio E) y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	429,5
10	clorhidrato de (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il)-metanona 1:1	442,6	(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-metanona (Intermedio E) y 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propan-1-ol (disponible en el mercado)	443,3

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
11	clorhidrato de (3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-(6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il)-metanona 1:1	428,6	(3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-metanona (Intermedio E) y 2-(1-metil-piperidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	429,5
12	clorhidrato de bencil-metil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	416,6	bencil-metil-amida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio F) y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	417,3
13	clorhidrato de bencil-metil-amida del ácido 6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-carboxílico 1:1	430,6	bencil-metil-amida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio F) y 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propan-1-ol (disponible en el mercado)	431,4
14	clorhidrato de [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona 1:1	398,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona (Intermedio G) y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	399,4
15	clorhidrato de [6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona 1:1	400,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona (Intermedio G) y 3-morfolin-4-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	401,5

121

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
16	clorhidrato de {6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-tiomorfolin-4-il-metanona 1:1	412,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona (Intermedio G) y 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propan-1-ol (disponible en el mercado)	413,4
17	clorhidrato de {6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-tiomorfolin-4-il-metanona	398,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona (Intermedio G) y 2-(1-metil-piperidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	399,4
18	clorhidrato de (4-metoxi-piperidin-1-il)-{6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il}-metanona 1:1	410,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio H) y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	411,3
19	clorhidrato de (4-metoxi-piperidin-1-il)-{6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-metanona 1:1	424,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio H) y 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propan-1-ol (disponible en el mercado)	425,4
20	clorhidrato de (4-metoxi-piperidin-1-il)-{6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona 1:1	410,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio H) y 2-(1-metil-piperidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	411,3

123

122

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
21	clorhidrato de 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	432,6	3-metoxi-bencilamida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio I) y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	433,4
22	clorhidrato de 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-carboxílico 1:1	446,6	3-metoxi-bencilamida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio I) y 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propan-1-ol (disponible en el mercado)	447,4
23	clorhidrato de morfolin-4-il-[6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	384,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (Intermedio J) y 3-morfolin-4-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	385,5
24	clorhidrato de {6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-morfolin-4-il-metanona 1:1	396,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (Intermedio J) y 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propan-1-ol (disponible en el mercado)	397,4
25	clorhidrato de {6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-morfolin-4-il-metanona 1:1	382,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (Intermedio J) y 2-(1-metil-piperidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	383,4

124

123

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
26	clorhidrato de [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona 1:1	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona (Intermedio K) y 3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponible en el mercado)	367,3
27	clorhidrato de {6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona 1:1	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona (Intermedio K) y 3-(2-metil-piperidin-1-il)-propan-1-ol (disponible en el mercado)	381,4
28	clorhidrato de {6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-piperidin-1-il-metanona 1:1	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-piperidin-1-il-metanona (Intermedio A) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	367,4
29	clorhidrato de [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona 1:1	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-piperidin-1-il-metanona (Intermedio A) y 1-isopropil-pirrolidin-3-ol (disponible en el mercado)	367,5
30	Clorhidrato de [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona 1:1	394,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-piperidin-1-il-metanona (Intermedio A) y 1-isobutil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	395,4

128

124

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
31	clorhidrato de (4-metil-piperidin-1-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona 1:1	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio B) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	381,3
32	clorhidrato de [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona 1:1	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio B) y 1-isopropil-pirrolidin-3-ol (disponible en el mercado)	381,3
33	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona 1:1	394,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio B) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	395,4
34	clorhidrato de [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona 1:1	408,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio B) y 1-isobutil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	409,5
35	clorhidrato de (2-metil-pirrolidin-1-il)-{6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-metanona 1:1	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio B) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	367,3

126

125

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
36	clorhidrato de [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-ilo)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona 1:1	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona y 1-isopropil-pirrolidin-3-ol (disponible en el mercado)	367,3
37	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-ilo)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona 1:1	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona (Intermedio D) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	381,3
38	clorhidrato de [6-(1-isobutil-piperidin-4-ilo)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona 1:1	394,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona (Intermedio D) y 1-isobutil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	395,4
39	clorhidrato de (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-metanona 1:1	414,5	(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-metanona (Intermedio E) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	415,4
40	clorhidrato de (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-ilo)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	414,5	(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-metanona (Intermedio E) y 1-isopropil-pirrolidin-3-ol (disponible en el mercado)	415,4

127

126

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
41	clorhidrato de (3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	428,6	(3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-metanona (Intermedio E) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	429,6
42	clorhidrato de (3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-[6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	442,6	(3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-metanona (Intermedio E) y 1-isobutil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	443,4
43	clorhidrato de (3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-[6-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	414,5	(3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-metanona (Intermedio E) y (1-metil-piperidin-3-il)-metanol (disponible en el mercado)	415,5
44	clorhidrato de bencil-metil-amida del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-carboxílico 1:1	402,5	bencil-metil-amida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio F) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	403,5
45	clorhidrato de bencil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	402,5	bencil-metil-amida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio F) y 1-isopropil-pirrolidin-3-ol (disponible en el mercado)	403,6

128

127

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
46	clorhidrato de bencil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	416,6	bencil-metil-amida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio F) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	417,4
47	clorhidrato de bencil-metil-amida del ácido 6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	430,6	bencil-metil-amida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio F) y 1-isobutil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	431,5
48	clorhidrato de {6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-tiomorfolin-4-il-metanona 1:1	384,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona (Intermedio G) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	385,5
49	clorhidrato de [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona 1:1	384,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona (Intermedio G) y 1-isopropil-pirrolidin-3-ol (disponible en el mercado)	385,4
50	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona 1:1	398,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona (Intermedio G) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	399,5

129

128

Ej. N°	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
51	clorhidrato de [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona 1:1	412,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-tiomorfolin-4-il-metanona (Intermedio G) y 1-isobutil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	413,5
52	clorhidrato de (4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-metanona 1:1	396,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio H) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	397,5
53	clorhidrato de [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona 1:1	396,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio H) y 1-isopropil-pirrolidin-3-ol (disponible en el mercado)	397,4
54	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona 1:1	410,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio H) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	411,5
55	clorhidrato de [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona 1:1	424,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio H) y 1-isobutil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	425,4

130

129

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H)⁺
56	clorhidrato de 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-carboxílico 1:1	418,5	3-metoxi-bencilamida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio I) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	419,4
57	clorhidrato de 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	418,5	3-metoxi-bencilamida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio I) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	419,3
58	clorhidrato de 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	432,6	3-metoxi-bencilamida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio I) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	433,4
59	clorhidrato de 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	446,6	3-metoxi-bencilamida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio I) y 1-isobutil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	447,4
60	clorhidrato de 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	418,5	3-metoxi-bencilamida del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (Intermedio I) y (1-metil-piperidin-3-il)-metanol (disponible en el mercado)	419,3

131

130

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
61	clorhidrato de {6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-morfolin-4-il-metanona 1:1	368,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (Intermedio J) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	369,3
62	clorhidrato de [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona 1:1	368,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (Intermedio J) y 1-isopropil-pirrolidin-3-ol (disponible en el mercado)	369,3
63	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona 1:1	382,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (Intermedio J) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	383,3
64	clorhidrato de [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona 1:1	396,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-morfolin-4-il-metanona (Intermedio J) y 1-isobutil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	397,4
65	clorhidrato de {6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il}-pirrolidin-1-il-metanona 1:1	352,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona (Intermedio J) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	353,3

132

131

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
66	clorhidrato de [6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona 1:1	352,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona (Intermedio J) y 1-isopropil-pirrolidin-3-ol (disponible en el mercado)	353,4
67	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona 1:1	366,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona (Intermedio J) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	367,3
68	clorhidrato de [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona 1:1	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona (Intermedio J) y 1-isobutil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	381,4
69	clorhidrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-metanona 1:1	409,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (Intermedio C) y 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etanol (disponible en el mercado)	410,3
70	clorhidrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	409,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (Intermedio C) y 1-isopropil-pirrolidin-3-ol (disponible en el mercado)	410,3

133

132

Ej. Nº	Nombre sistemático	PM	Materiales de partida	PM encontrado (M+H) ⁺
71	clorhidrato de [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-isopropil-piperazin-1-il]-metanona 1:1	437,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (Intermedio C) y 1-isobutil-piperidin-4-ol (disponible en el mercado)	438,4
72	clorhidrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-metil-piperidin-3-ilmetoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	409,6	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona (Intermedio C) y (1-metil-piperidin-3-il)-metanol (disponible en el mercado)	410,3
73	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona 1:1	380,5	(6-hidroxi-naftalen-2-il)-piperidin-1-il-metanona (Intermedio A) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184)	381,1

Ejemplo 74

Clorhidrato de (1,1-dioxo-6-tiomorfolin-4-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1

5 Una mezcla de 0,12 g (0,3 mmol) de clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona 1:1 (Ejemplo 50) y 0,463 g (0,75 mmol) de monopersulfato potásico triple sal (oxone®) en 5 ml de metanol se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con

10 DCM/NH₃ 2 N en MeOH 92/2 a 9/1. Las fracciones de producto se evaporaron

134

133

y el residuo se recogió en metanol y posteriormente se trató con 0,5 ml de HCl 1,25 N en metanol y se evaporó a sequedad produciendo 16 mg (11%) del compuesto del título en forma de una espuma ligeramente amarilla. EM (m/e): 431,4 (MH^+ , 100%).

5

Ejemplo 75

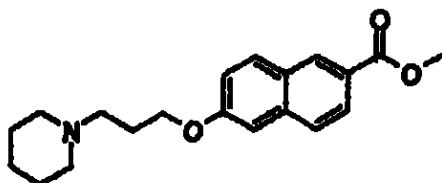
[6-(2,2-Dimetil-3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona

El compuesto del título se sintetizó a partir de (6-hidroxi-naftalen-2-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona (Intermedio B) y 2,2-dimetil-3-piperidin-1-il-propan-1-ol (disponible en el mercado) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1, EM (m/e): 423,1 (MH^+ , 100%)

10

Intermedio L

Éster metílico del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico



15

Una mezcla de 20,2 g (0,1 mol) de éster metílico del ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (disponible en el mercado), 18,6 g (0,13 mol) de 1-piperidinapropanol (disponible en el mercado), 50,4 g (0,2 mol) de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina y 58 ml (0,2 mol) de tri-n-butil-fosfina en 400 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en 200 ml de DCM y se añadieron 400 g de Isolute® HM-N (Argonaut Technologies Inc., material de soporte para extracción con disolvente acelerada) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con un

20

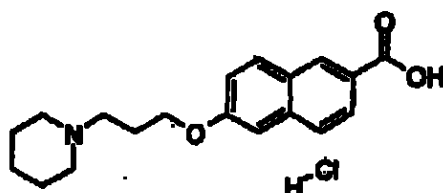
135

134

gradiente formado a partir de DCM/MeOH (NH₃ 2 N) 99/1 a 9/1. Después de la evaporación el residuo se trató con heptano/éter dietílico y el precipitado se filtró y se lavó de nuevo con heptano/éter dietílico. Después de secar a presión reducida a 50°C se obtuvieron 25 g (76%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (m/e): 328,3 (MH⁺, 100%)

Ejemplo M

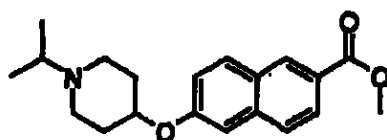
Clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1



Una mezcla de 24,1 g (0,074 mol) de éster metílico del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico (intermedio L) y 3,4 g (0,081 mol) de LiOH·H₂O en 250 ml de THF, 100 ml de agua y 50 ml de metanol se calentó a reflujo durante 1 h. Después de la evaporación de los disolventes orgánicos se añadieron 200 ml de agua enfriada con hielo y 50 ml de HCl 4 N. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua, acetonitrilo y éter dietílico y se secó a presión reducida a 80°C produciendo 22,6 g (88%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. EM (m/e): 314,0 (MH⁺, 100%)

Ejemplo N

Éster metílico del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico



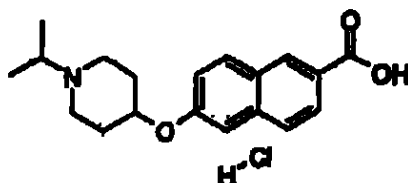
De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del éster metílico del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico (intermedio

136

L), el compuesto del título se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico (disponible en el mercado) y 1-isopropil-piperidin-4-ol (preparado de acuerdo con Acta Physica et Chemica 1980, 26(3-4), 177-184). EM (m/e): 328,3 (MH⁺, 100%)

5 Intermedio O

Clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1



De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (intermedio M), el
10 compuesto del título se sintetizó a partir de éster metílico del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico (intermedio N) y LiOH. EM (m/e): 314,0 (MH⁺, 100%)

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Intermedio A se sintetizaron otros derivados de amida a partir de clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 o clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 y las aminas respectivas
15 disponibles en el mercado mostradas en la tabla 2. La purificación se realizó con HPLC preparativa en fase inversa en columna eluyendo el material con un gradiente formado a partir de acetonitrilo/agua (HCl al 0,02% (25%)). La
20 evaporación de las fracciones del producto produjo las amidas respectivas que comprenden del ejemplo 76 al ejemplo 186 en la tabla 2.

Tabla 2

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
76	clorhidrato de etilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	376,93	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y etilamina (disponible en el mercado)	341,3
77	clorhidrato de etil-metil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	390,95	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y etil-metilamina (disponible en el mercado)	355,5
78	clorhidrato de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	452,97	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 4,4-difluoro-piperidina (disponible en el mercado)	417,5
79	clorhidrato de (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	447,02	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 2,6-dimetil-morfolina (disponible en el mercado)	411,5

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
80	clorhidrato de metil-fenetil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	467,05	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y metil-fenetil-amina (disponible en el mercado)	431,5
81	clorhidrato de propilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	390,95	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y propilamina (disponible en el mercado)	355,5
82	clorhidrato de metil-propil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	404,98	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y metil-propil-amina (disponible en el mercado)	369
83	clorhidrato de etil-propil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	419,01	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y etil-propilamina (disponible en el mercado)	383,5

138

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
84	clorhidrato de ciclohexilmetil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	445,05	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y ciclohexil-metilamina (disponible en el mercado)	409,4
85	clorhidrato de (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	418,96	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 3-hidroxi-pirrolidina (disponible en el mercado)	383,3
86	Clorhidrato de bencil-isopropil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	481,08	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y bencil-isopropil-amina (disponible en el mercado)	445,4
87	clorhidrato de butilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	404,98	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y butilamina (disponible en el mercado)	369,1

140

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H)*
88	clorhidrato de azetidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	388,94	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y azetidina (disponible en el mercado)	353,4
89	clorhidrato de azepan-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	431,02	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y azepano (disponible en el mercado)	395,5
90	clorhidrato de etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	435,01	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y etil-(2-metoxi-etil)-amina (disponible en el mercado)	399,4
91	clorhidrato de ciclopropilmetil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	402,97	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y ciclopropilmetil-amina (disponible en el mercado)	367,4

140

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
92	clorhidrato de etil-isopropil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	419,01	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y etil-isopropil-amina (disponible en el mercado)	383,4
93	clorhidrato de bis-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	465,03	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y bis-(2-metoxi-etil)-amina (disponible en el mercado)	429,5
94	clorhidrato de (3-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	447,02	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 3-metoxi-piperidina (disponible en el mercado)	411,5
95	Clorhidrato de (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	447,02	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 4-hidroximetil-piperidina (disponible en el mercado)	411,5

142

141

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
96	clorhidrato de isobutil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	404,98	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) e isobutilamina (disponible en el mercado)	369,1
97	clorhidrato de ciclohexil-etil amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	459,07	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y ciclohexil-etil-amina (disponible en el mercado)	423,5
98	clorhidrato de ciclopropilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	388,94	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y ciclopropilamina (disponible en el mercado)	353,4
99	clorhidrato de (2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	406,95	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y (2-metoxi-etil)-amina (disponible en el mercado)	371,4

143

142

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
100	clorhidrato de [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	527,1	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amina (disponible en el mercado)	491,3
101	clorhidrato de etil-(2-fluoro-bencil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	485,04	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 2-fluoro-bencilamina (disponible en el mercado)	449,4
102	clorhidrato de (2-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	431,02	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 2-metil-piperidina (disponible en el mercado)	395,5
103	clorhidrato de (4-bencil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2	544,57	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 4-bencil-piperazina (disponible en el mercado)	472,5

144

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
104	clorhidrato de (3-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	431,02	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 3-metil-piperidina (disponible en el mercado)	395,5
105	clorhidrato de etil-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	468,04	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y etil-piridin-4-ilmetil-amina (disponible en el mercado)	432,5
106	clorhidrato de ciclobutilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	402,97	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y ciclobutilamina (disponible en el mercado)	367
107	clorhidrato de (4-fenil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2	530,54	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 4-fenil-piperazina (disponible en el mercado)	458,3

144

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
108	clorhidrato de (2-tiofen-2-il-etil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	459,05	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 2-tiofen-2-il-etil-amina (disponible en el mercado)	423,4
109	clorhidrato de (3-metoxi-propil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	420,98	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 3-metoxi-propil-amina (disponible en el mercado)	385,1
110	clorhidrato de (3-metil-tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	459,05	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 3-metil-tiofen-2-ilmetil-amina (disponible en el mercado)	423,4
111	clorhidrato de [2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil]-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2	510,55	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 2-(2-metil-piperidin-1-il)-etil-amina (disponible en el mercado)	438,5

146

145

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
112	clorhidrato de (1,3-dihidro-isoindol-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	451,01	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 1,3-dihidro-isoindol (disponible en el mercado)	415,5
113	clorhidrato de (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2	498,49	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 2-morfolin-4-il-etil-amina (disponible en el mercado)	426,5
114	clorhidrato de (tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	445,02	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y tiofen-2-ilmetil-amina (disponible en el mercado)	409,4
115	clorhidrato de (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	414,98	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 3,6-dihidro-2H-piridina (disponible en el mercado)	379,4

147

146

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
116	clorhidrato de [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-(3-piridin-2-il-pirrolidin-1-il)-metanona 1:1	480,05	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 3-piridin-2-il-pirrolidina (disponible en el mercado)	444,5
117	clorhidrato de (2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	484,51	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 2-dimetilamino-etil-etil-amina (disponible en el mercado)	412,5
118	clorhidrato de (4-fluoro-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	434,98	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 4-fluoro-piperidina (disponible en el mercado)	399,3
119	clorhidrato de (4-bencil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	507,12	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 4-bencil-piperidina (disponible en el mercado)	471,5

149

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
120	clorhidrato de (4-metil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2	468,47	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 4-metil-piperazina (disponible en el mercado)	398,4
121	clorhidrato de cicloheptilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	445,05	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y cicloheptilamina (disponible en el mercado)	409,4
122	clorhidrato de ciclopentilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	416,99	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y ciclopentilamina (disponible en el mercado)	381,5
123	clorhidrato de (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	432,99	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 4-hidroxi-piperidina (disponible en el mercado)	397,3



149

148

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
124	clorhidrato de amida del ácido 1-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carbonil]-piperidina-4-carboxílico 1:1	460,02	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y amida del ácido piperidina-4-carboxílico (disponible en el mercado)	424,5
125	clorhidrato de (3-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	447,02	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 3-hidroximetil-piperidina (disponible en el mercado)	411,5
126	clorhidrato de ciclohexilamida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	431,02	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y ciclohexilamina (disponible en el mercado)	395,5
127	clorhidrato de (4-bromo-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	495,89	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 4-bromo-piperidina (disponible en el mercado)	459,5

180

149

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
128	clorhidrato de (4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	523,12	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 4-bencil-4-hidroxi-piperidina (disponible en el mercado)	487,6
129	clorhidrato de [3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	469,02	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y [3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-amina (disponible en el mercado)	433,4
130	clorhidrato de (3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	481,05	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 3-metanosulfonil-pirrolidina (disponible en el mercado)	445,4
131	clorhidrato de (2-isopropil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	445,05	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 2-isopropil-pirrolidina (disponible en el mercado)	409,4

157

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
132	clorhidrato de (3,4-dimetil-fenil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	453,03	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 3,4-dimetil-fenil-amina (disponible en el mercado)	417,5
133	clorhidrato de (3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2	482,5	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 3-dimetilamino-pirrolidina (disponible en el mercado)	410,5
134	clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-N-{1-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida 1:1	513,99	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 2,2,2-trifluoro-N-pirrolidin-3-il-acetamida (disponible en el mercado)	478,5
135	clorhidrato de metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2	482,5	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 1-metil-pirrolidin-3-il-amina (disponible en el mercado)	410,5

151

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
136	clorhidrato de [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona 1:1	484,99	clorhidrato del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio M) y 4-trifluorometil-piperidina (disponible en el mercado)	449,4
137	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona 1:2	468,47	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-metil-piperazina (disponible en el mercado)	396,5
138	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-metanona 1:1	445,05	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 2-isopropil-pirrolidina (disponible en el mercado)	409,5
139	clorhidrato de (4-bencil-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	507,12	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-bencil-piperidina (disponible en el mercado)	471,6

153

152

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
140	clorhidrato de (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2	460,06	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-isopropil-piperazina (disponible en el mercado)	424,5
141	clorhidrato de (4-hidroximetil-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	447,02	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-hidroximetil-piperidina (disponible en el mercado)	411,5
142	clorhidrato de (2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	406,95	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 2-metoxi-etil-amina (disponible en el mercado)	371,4
143	clorhidrato de 4-metil-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	453,03	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-metil-bencilamina (disponible en el mercado)	417,4

154

153

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
144	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona 1:1	484,99	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-trifluorometil-piperidina (disponible en el mercado)	449,4
145	clorhidrato de (4-fluoro-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	434,98	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-fluoro-piperidina (disponible en el mercado)	399,3
146	clorhidrato de (4,4-difluoro-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	452,97	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4,4-difluoro-piperidina (disponible en el mercado)	417,5
147	clorhidrato de ciclopropilmetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	402,97	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y ciclopropilmetil-amina (disponible en el mercado)	387,3



155

154

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
148	clorhidrato de (2-metilsulfanil-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	423,02	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 2-metilsulfanil-etil-amina (disponible en el mercado)	387,4
149	clorhidrato de 4-fluoro-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	456,99	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-fluoro-bencilamina (disponible en el mercado)	421,1
150	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona 1:1	447,02	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 3-metoxi-piperidina (disponible en el mercado)	411,5
151	clorhidrato de fenetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	453,03	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y fenetil-amina (disponible en el mercado)	417,5

186

155

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
152	clorhidrato de (3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	418,96	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 3-hidroxi-pirrolidina (disponible en el mercado)	383,4
153	clorhidrato de (4-hidroxi-piperidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	432,99	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-hidroxi-piperidina (disponible en el mercado)	397,4
154	clorhidrato de (3-dimetilamino-propil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2	470,48	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 3-dimetilamino-propil-amina (disponible en el mercado)	398,1
155	clorhidrato de etil-(2-metoxi-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	435,01	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y etil-(2-metoxi-etil)-amina (disponible en el mercado)	399,3

157

156

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
156	clorhidrato de (2-morfolin-4-il-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	498,49	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 2-morfolin-4-il-etil-amina (disponible en el mercado)	426,4
157	clorhidrato de (2-piperidin-1-il-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2	496,52	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 2-piperidin-1-il-etil-amina (disponible en el mercado)	424,4
158	clorhidrato de (4-bencil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2	544,57	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-bencil-piperazina (disponible en el mercado)	472,5
159	clorhidrato de isopropil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	404,98	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) e isopropil-metil-amina (disponible en el mercado)	369,4

163

159

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
160	clorhidrato de azepan-1-il-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1	431,02	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y azepano (disponible en el mercado)	395,5
161	clorhidrato de isobutil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	404,98	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) e isobutilamina (disponible en el mercado)	369,3
162	clorhidrato de ciclohexil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	445,05	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y ciclohexil-metil-amina (disponible en el mercado)	409,3
163	clorhidrato de etil-piridin-4-ilmetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	468,04	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y etil-piridin-4-ilmetil-amina (disponible en el mercado)	432,5

189

158

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
164	clorhidrato de metil-fenetil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	467,05	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y metil-fenetil-amina (disponible en el mercado)	431,5
165	clorhidrato de metil-propil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	404,98	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y metil-propil-amina (disponible en el mercado)	369,1
166	clorhidrato de ciclopropilmetil-propil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	445,05	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y ciclopropilmetil-propil-amina (disponible en el mercado)	409,3
167	clorhidrato de (3-metoxi-propil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	420,98	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 3-metoxi-propil-amina (disponible en el mercado)	385,5

160

159

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
168	clorhidrato de propilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	390,95	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y propilamina (disponible en el mercado)	355,5
169	clorhidrato de ciclopentilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	416,99	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y ciclopentilamina (disponible en el mercado)	381,5
170	clorhidrato de ciclohexilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	431,02	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y ciclohexilamina (disponible en el mercado)	395,5
171	clorhidrato de etil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	390,95	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y etil-metil-amina (disponible en el mercado)	355,5

161

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
172	clorhidrato de <i>terc</i> -butilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	404,98	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y <i>terc</i> -butilamina (disponible en el mercado)	369,5
173	clorhidrato de ciclopropilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	388,94	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y ciclopropilamina (disponible en el mercado)	353,4
174	clorhidrato de isopropilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	390,95	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) e isopropilamina (disponible en el mercado)	355,5
175	clorhidrato de dietilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	404,98	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y dietilamina (disponible en el mercado)	369,1

161

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H)*
176	clorhidrato de metil-(2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	468,04	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y metil-(2-piridin-2-il-etil)-amina (disponible en el mercado)	432,5
177	clorhidrato de bencil-etil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	467,05	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y bencil-etil-amina (disponible en el mercado)	431,5
178	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona 1:1	431,02	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 2-metil-piperidina (disponible en el mercado)	395,5
179	clorhidrato de (3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2	482,5	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 3-dimetilamino-pirrolidina (disponible en el mercado)	410,4

163

162

Ej. N°.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
180	clorhidrato de metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2	482,5	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amina (disponible en el mercado)	410,5
181	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(3-metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-metanona 1:1	481,05	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 3-metanosulfonil-pirrolidina (disponible en el mercado)	445,4
182	clorhidrato de cicloheptilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1	445,05	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y cicloheptilamina (disponible en el mercado)	409,3
183	clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-N-{1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida 1:1	513,99	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 2,2,2-trifluoro-N-pirrolidin-3-il-acetamida (disponible en el mercado)	478,4

164

163

Ej. Nº.	Nombre Sistemático	PM	Materiales de Partida	PM encontrado (M+H) ⁺
184	clorhidrato de amida del ácido 1-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carbonil]-piperidina-4-carboxílico 1:1	460,02	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y amina del ácido piperidina-4-carboxílico (disponible en el mercado)	424,5
185	clorhidrato de (4-ciclopentil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:2	522,56	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-ciclopentil-piperazina (disponible en el mercado)	450,5
186	clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona 1:1	598,54	clorhidrato del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:1 (Intermedio O) y 4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (disponible en el mercado)	526,5

Ejemplo 187

[6-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona

5 El clorhidrato de (2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1 racémico (Ejemplo 6) se resolvió en una columna ChiralPack AD® (Daicel Chemical Industries Ltd.) eluyendo con heptano/etanol



168

164

85/15. Las fracciones de producto se evaporaron, produciendo 175 mg (38%) del producto deseado en forma de un sólido blanco. EM (m/e): 381,2 (MH⁺, 100%)

Ejemplo 188

5 [6-(1-Ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona

Etapas 1: Éster etílico del ácido 3-[ciclopropil-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-propiónico

Una mezcla de acrilato de etilo (30,0 g, 300 mmol, 2,0 equiv.) y ciclopropil amina (8,5 ml, 149 mmol, 1,0 equiv.) en etanol absoluto (45 ml) se agitó 24 h a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó por destilación fraccionada al vacío (20 mbar) (2kpa). Una fracción se recogió (punto de ebullición: 135°C a 20 mbar (2kpa)), produciendo 20,58 g (54%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro. EM (m/e): 274,3 (MH⁺, 100%).

Etapas 2: 1-Ciclopropil-piperidin-4-ona

Una solución de éster etílico del ácido 3-[ciclopropil-(2-etoxicarbonil-etil)-amino]-propiónico (10,0 g, 39 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano anhidro (65 ml) se añadió gota a gota a una solución de hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 2,33 g, 58 mmol, 1,5 equiv.) en tetrahidrofurano anhidro (65 ml). Después se añadió etanol absoluto (1,79 g, 39 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. La solución obtenida se neutralizó (pH: 7) con ácido acético diluido y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío, produciendo 10,2 g de aceite rojizo.

33

166

165

Este aceite bruto se calentó después a reflujo en ácido clorhídrico al 18% p/p (130 ml) durante 5 h. Después de basificación con hidróxido sódico (aprox. 31 g, pH: aprox. 12), la mezcla bruta se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío. La mezcla bruta se purificó por destilación fraccionada al vacío (20 mbar) (2kpa). Una fracción se recogió (punto de ebullición: 75°C a 20 mbar (2kpa)), produciendo 3,6 g (67%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro. EM (m/e): 140,0 (MH⁺ 100%).

Etapas 3: 1-Ciclopropil-piperidin-4-ol

10 A una solución fría (0°C) de 1-ciclopropil-piperidin-4-ona (1,5 g, 11 mmol, 1,0 equiv.) en etanol absoluto se añadió borohidruro sódico (306 mg, 8 mmol, 0,75 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 h. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua enfriada con hielo (10 ml), seguido de una solución acuosa de hidróxido sódico (28% p/p, aprox. 10 ml) y diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío. La mezcla bruta se purificó sobre sílice eluyendo con DCM/NH₃ 2 N en metanol 93/7, produciendo 1,44 g (95%) del producto deseado en forma de un aceite incoloro. EM (m/e): 423,1 (MH⁺, 100%)

Etapas 4: Éster metílico del ácido 6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico. Sal de ácido clorhídrico

25 A una solución de 1-ciclopropil-piperidin-4-ol (272 mg, 1,9 mmol, 1,3 equiv.) en tetrahidrofurano (7 ml) se le añadió una solución de éster metílico del

C3

167

166

ácido 6-hidroxi-naftalen-2-carboxílico (disponible en el mercado) (300 mg, 1,48 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) y tri-n-butilfosfina (600 mg, 2,96 mmol, 2 equiv.). Una solución de azodicarbonildipiperidina (749 mg, 2,97 mmol, 2,0 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió en 3 min. La mezcla de
5 reacción se agitó 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se agitó en 15 ml de diclorometano/heptano 1/1 v/v y se filtró. El sólido se lavó con 15 ml de diclorometano/heptano y después se desechó. Las aguas madres se concentraron al vacío. La mezcla bruta se disolvió en acetato de etilo (10 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico
10 en acetato de etilo (2,23 M, 4 ml), seguido de metil-*terc*-butil éter (10 ml). La mezcla resultante se agitó 2 h a 0°C y después se filtró. El sólido se lavó con metil-*terc*-butil éter después se secó al vacío, produciendo 240 mg (45%) del producto deseado en forma de un sólido blanco. EM (m/e): 362,7 (MH⁺, 100%).

Etapas 5 : [6-(1-Ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona

15 A una solución de éster metílico del ácido 6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico, sal de ácido clorhídrico (205 mg, 0,57 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1,5 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (52 mg, 1,25 mmol, 2,2 equiv.). La mezcla se agitó a 45°C durante una noche. La mezcla bruta se concentró al vacío. Se añadió
20 agua (2 ml) y la suspensión se acidificó (pH aprox. 2) con ácido clorhídrico. La solución se concentró al vacío.

Esta mezcla bruta se disolvió en dimetilformamida (5 ml), y se añadieron tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, morfolina y dietiliso-propilamina. La mezcla bruta se agitó a temperatura ambiente durante
25 24 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa

168

167

saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío. La mezcla bruta se purificó sobre sílice eluyendo con DCM/NH₃ 2 N en metanol 97/3, produciendo 145 mg (67%) del producto deseado en forma de un sólido blanco.

5 EM (m/e): 381,5 (MH⁺, 100%).

Ejemplo A

Pueden fabricarse comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes de una manera convencional:

<u>Ingredientes</u>		<u>Por comprimido</u>	
10	Grano:		
	Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
	Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
	Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
	Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
15	Almidón glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg	4,5 mg
	(Peso de Grano)	120,0 mg	350,0 mg
	Recubrimiento de Película:		
	Hidroxipropilmetil celulosa	3,5 mg	7,0 mg
20	Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
	Talco	1,3 mg	2,6 mg
	Óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
	Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y
25 la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El

169

168

granulado se mezcla con almidón glicolato sódico y estearato de magnesio y se comprime produciendo granos de 120 o 350 mg respectivamente. Los granos se barnizan con laca con una solución / suspensión acuosa del recubrimiento de película mencionado anteriormente.

5

Ejemplo B

Pueden fabricarse cápsulas que contienen los siguientes ingredientes de una manera convencional:

<u>Ingredientes</u>		<u>Por cápsula</u>
	Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
10	Lactosa	150,0 mg
	Almidón de maíz	20,0 mg
	Talco	5,0 mg

Los componentes se tamizan y se mezclan y se cargan en cápsulas de tamaño 2.

15

Ejemplo C

Las soluciones para inyección pueden tener la siguiente composición:

	Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
	Gelatina	150,0 mg
	Fenol	4,7 mg
20	Carbonato sódico	para obtener un pH final de 7
	Agua para las soluciones para inyección	hasta 1,0 ml

Ejemplo D

Pueden fabricarse cápsulas de gelatina blandas que contienen los siguientes ingredientes de manera convencional:

25 Contenidos de las cápsulas

169

	Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
	Cera amarilla	8,0 mg
	Aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
	Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
5	Aceite de soja	110,0 mg
	Peso de los contenidos de la cápsula	165,0 mg
	Cápsula de gelatina	
	Gelatina	75,0 mg
	Glicerol al 85%	32,0 mg
10	Karlon 83	8,0 mg (materia seca)
	Dióxido de titanio	0,4 mg
	Óxido de hierro amarillo	1,1 mg

El ingrediente activo se disuelve en un fundido caliente de los otros ingredientes y con la mezcla se rellenan cápsulas de gelatina blandas del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blandas rellenas se tratan de acuerdo con los procedimientos habituales.

Ejemplo E

Pueden fabricarse sellos que contienen los siguientes ingredientes de una manera convencional:

20	Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
	Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
	Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
	Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
25	Estearato de magnesio	10,0 mg

131

170

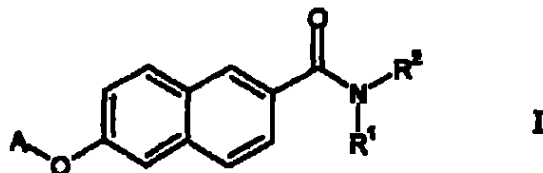
Aditivos aromatizantes**1,0 mg**

El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos

5 aromatizantes y se carga en sellos.

172

171

REIVINDICACIONES**1. Compuestos de la fórmula general**

5 en la que

**R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,
alquilo inferior,**

**fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados
independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior,**

10 halogenoalcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

**fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o
sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el
grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo
inferior, y**

15 alcoxialquilo inferior;

**R² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,
alquilo inferior,**

cicloalquilo,

cicloalquilalquilo inferior,

20 hidroxialquilo inferior,

alcoxialquilo inferior,

alquilsulfanilalquilo inferior,

dialquilaminoalquilo inferior,

173

172

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o
5 sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo inferior o halógeno,

10 heteroarilalquilo inferior, donde el anillo de heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior, y

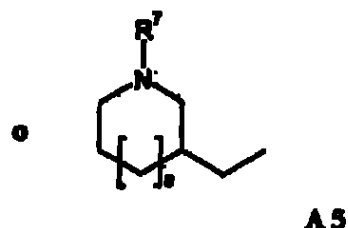
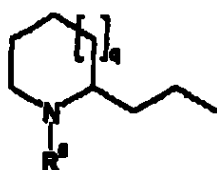
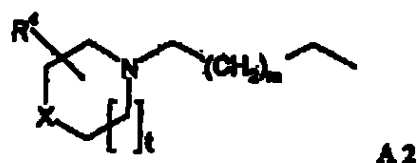
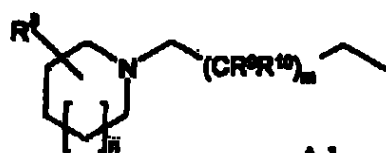
heterociclilalquilo inferior, donde el anillo de heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
15 anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno,
20 halogenalquilo, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino, carbamilo, alquilsulfonilo inferior, y halogenalquilcarbonilamino inferior, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi
25 inferior y halógeno;

174

173

A se selecciona entre



en la que

m es 0, 1 ó 2;

5 n es 0, 1 ó 2;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo inferior;

t es 1 ó 2;

10 R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;

X es O, S o N-R⁸; siendo R⁸ hidrógeno o alquilo inferior;

p es 0, 1 ó 2;

R⁵ es alquilo inferior o cicloalquilo;

q es 0, 1 ó 2;

15 R⁶ es alquilo inferior;

s es 0, 1 ó 2;

R⁷ es alquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

178

174

2. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior,

5 fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halogen alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior, y fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior;

10 R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior,

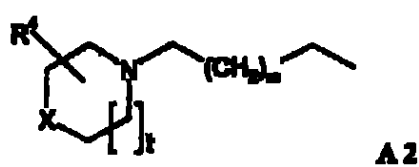
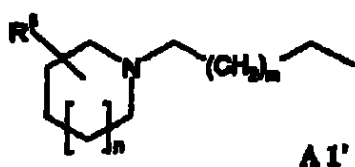
fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior, y fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar
15 no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior; o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente
20 otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados
25 independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno;

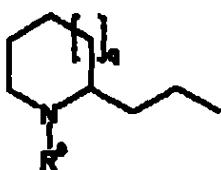
176

175

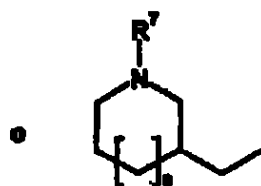
A se selecciona entre



A3



A4



A5

en la que

m es 0, 1 ó 2;

5 n es 0, 1 ó 2;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

t es 1 ó 2;

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;

X es O, S o N-R⁸; siendo R⁸ hidrógeno o alquilo inferior;

10 p es 0, 1 ó 2;

R⁵ es alquilo inferior;

q es 0, 1 ó 2;

R⁶ es alquilo inferior;

s es 0, 1 ó 2;

15 R⁷ es alquilo inferior;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

177

176

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo inferior, fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halogen alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior, y fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior y R² es hidrógeno o alquilo inferior.

10 4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R¹ es fenilalquilo inferior donde el anillo de fenilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior.

15

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 3 ó 4, en los que R² se selecciona entre el grupo constituido por

20 hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquillalquilo inferior, hidroxialquilo inferior,

alcoxialquilo inferior, alquilsulfanilalquilo inferior, dialquilaminoalquilo inferior,

25 fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

17A

177

fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

- 5 pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo inferior o halógeno,

heteroarilalquilo inferior, donde el anillo de heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior, y

- 10 heterociclilalquilo inferior, donde el anillo de heterociclilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicaciones 3 a 5, en los que R^2 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,

- 15 alquilo inferior,

fenilo no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior,

- 20 fenilalquilo inferior, donde el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior e hidroxialquilo inferior, y

pirrolidinilo no sustituido o sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo inferior o halógeno.

25

179

178

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, halogenualquilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino, carbamilo, alquilsulfonilo inferior, y halogenualquilcarbonilamino inferior, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.
8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 7, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo constituido por piperidina, piperazina, pirrolidina, tiomorfolina, morfolina y azepano, estando dicho anillo heterocíclico no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por alquilo inferior, halógeno, halogenualquilo, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino, carbamilo, alquilsulfonilo inferior, y halogenualquilcarbonilamino inferior, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o

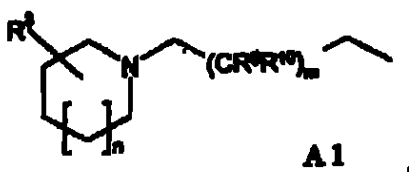
180

179

tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en los que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico saturado no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y oxo, o estando condensado con un anillo de fenilo, estando dicho anillo de fenilo no sustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 3 a 9, en los que A significa



- en la que m es 0, 1 ó 2; n es 0, 1 ó 2; R^3 es hidrógeno o alquilo inferior, y R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno o alquilo inferior.

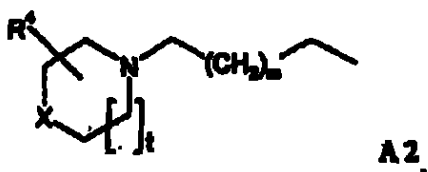
11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 10, en los que R^9 y R^{10} son hidrógeno.

180

180

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 10 ó 11, en los que m es 1 y n es 1.

5 13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que A significa



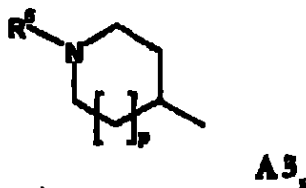
en la que m es 0, 1 ó 2; t es 1 ó 2; R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior, y X es O, S o N-R⁸; siendo R⁸ hidrógeno o alquilo inferior.

10

14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, en los que t es 1 y X es O.

15 15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, en los que m es 1.

16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o las reivindicaciones 3 a 9, en los que A significa



20 en la que p es 0, 1 ó 2 y R⁵ es alquilo inferior o cicloalquilo.

182

181

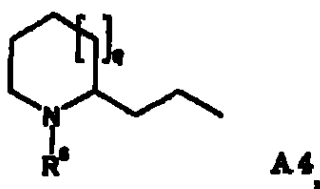
17. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, en los que R^5 es alquilo inferior.

5 18. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, en los que p es 0.

19. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 16, en los que p es 1.

10

20. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que A significa



en la que q es 0, 1 ó 2; y R^5 es alquilo inferior.

15

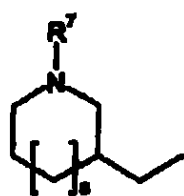
21. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 20, en los que q es 0.

22. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 20, en los que
20 q es 1.

23. Compuestos de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que A significa

183

182



A.5,

en la que s es 0, 1 ó 2; y R' es alquilo inferior.

24. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 23, en los que s es 1.

25. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo constituido por
- piperidin-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- 10 (4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- (4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-[2-(1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-metanona,
- (2-metil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- 15 (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il]-metanona,
- [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
- 20 (4-metoxi-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,
- [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,
- [6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

184

183

- [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-naftalen-2-il]-
metanona,
- 5 (3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-
metanona,
bencil-metil-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-
carboxílico,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-tiomorfolin-4-il-metanona,
- 10 3-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-
carboxílico,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona,
(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-naftalen-2-il]-
metanona,
- 15 [6-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-
metanona,
[6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-piperidin-1-il-metanona,
clorhidrato de metil-fenetil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-
2-carboxílico 1:1,
- 20 clorhidrato de bencil-isopropil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
naftalen-2-carboxílico 1:1,
clorhidrato de azepan-1-il-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona
1:1,
clorhidrato de etil-(2-fluoro-bencil)-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
- 25 naftalen-2-carboxílico 1:1,

185

184

clorhidrato de (2-dimetilamino-etil)-etil-amida del ácido 6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,

clorhidrato de (4-bencil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,

5 clorhidrato de (2-isopropil-pirrolidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona 1:1,

clorhidrato de metil-(1-metil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-carboxílico 1:2,

clorhidrato de [6-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-[4-(4-trifluorometil-
10 fenil)-piperazin-1-il]-metanona 1:1,

[6-(1-ciclopropil-piperidin-4-iloxi)-naftalen-2-il]-morfolin-4-il-metanona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

26. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,
15 seleccionados entre el grupo constituido por

(4-metil-piperidin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(4-isopropil-piperazin-1-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-metanona,

(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-[6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-
metanona,

20 [6-(3-piperidin-1-il-propoxi)-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona,

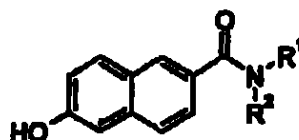
[6-[3-(2-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-naftalen-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona, y
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

27. Un procedimiento para la fabricación de compuestos de acuerdo con una
25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, comprendiendo dicho procedimiento

186

185

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

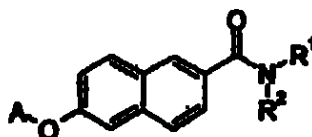
en la que R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación 1, con un alcohol de fórmula III

5



en la que A es como se ha definido en la reivindicación 1,

en presencia de una trialkilfosfina o trifenilfosfina y de un compuesto diazo para obtener un compuesto de fórmula I



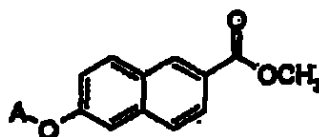
I

10 y si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable,

o, como alternativa,

b) acoplar un compuesto de fórmula VII



VII

15

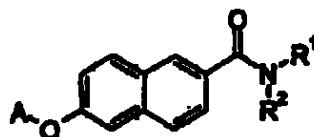
en la que A es como se ha definido en la reivindicación 1,
con una amina de fórmula V

187

186



en la que R^1 y R^2 son como se han definido en la reivindicación 1, en condiciones básicas para obtener un compuesto de fórmula I



I

5 y si se desea,

convertir el compuesto obtenido en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

28. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
10 26 cuando se fabrican mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27.

29. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de
acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 así como un
15 vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

30. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 29 para
el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la
modulación de receptores H3.

20

31. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a
26 para usar como sustancias terapéuticamente activas.

188

187

32. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de
- 5 receptores H3.

189

188

**TRADUCCION OFICIAL No. 2006-10-24-732
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES**

Colombia

Caso 22584

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza.

Basilea, Suiza, este día 11-04-2005 (día once de abril de dos mil cinco)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2005 No. 74

(firma: ilegible)

Notario Público

189

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza
- Este documento oficial
2. ha sido firmado por (ilegible)
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de (ilegible)

Certificado

5. en Basilea
6. el día 12 de abril de 2005
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de la Ciudad de Basilea
8. No. 3232 / 5800
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Cancillería de Estado
- Ruedi Eggs
- Ciudad de Basilea

TRADUCTORA OFICIAL
LES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
(Firma)
NITA ESCOBAR DETAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 OCT 25 A 11:54

WOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

510347
Nita Escobar
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

191

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Silvia Gatti McArthur, bióloga, ciudadana italiana
Ramsteinerstrasse 28, CH-4052 Basilea, Suiza

Cornelia Hertel, bioquímica, ciudadana alemana
Berweg 2, CH-4142 Muenchenstein, Suiza

Matthias Heinrich Nettekoven, químico, ciudadano alemán
Winkelmatten 9, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

Jean-Marc Plancher, químico, ciudadano francés
'Im Gucker' 9, Rue des Vignes, F-68220 Hagenthal le bas, Francia

Susanne Rabb, científica preclínica, ciudadana alemán
Unteregweg 7, CH-4147 Aesch, Suiza

Olivier Roche, químico, ciudadano francés
6 rue des tilleuls, F-68220 Folsensbourg, Francia

Rosa Maria Rodriguez-Sarmiento, química, ciudadana española
Klingelbergstrasse 87, CH-4056 Basilea, Suiza

Franz Schuler, químico, ciudadano suizo
Bahnhofstrasse 56, CH-4125 Riehen, Suiza

191

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único/conjunto de la invención llamada:

**DERIVADOS DE NAFTALINA ÚTILES COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR
HISTAMINA-3**

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	02.06.2004	04102460.5

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

**F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)**

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:
Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

193

192

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

ver el reverso

Firmado en Basilea, Suiza
el 15 de marzo de 2005

(firma: ilegible)	Silvia Gatti McArthur
(firma: ilegible)	Cornelia Hertel
(firma: ilegible)	Matthias Heinrich Nettekoven
(firma: ilegible)	Jean-Marc Plancher
(firma: ilegible)	Susanne Rabb
(firma: ilegible)	Olivier Roche
(firma: ilegible)	Rosa Maria Rodriguez-Samlento
(firma: ilegible)	Franz Schuler

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

194

193

Silvia Gatti McArthur, bióloga
Cornelia Hertel, bioquímica
Matthias Heinrich Nettekoven, química
Jean-Marc Plancher, químico
Susanne Rabb, científico preclínico
Olivier Roche, químico
Rosa Maria Rodriguez-Sarmiento, químico
Franz Schuler, químico

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica.

Basilea, Suiza -5 de abril de 2005
No. 5427

(firma: ilegible)
Ruedi Eggs

Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de octubre de
2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora
Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL:
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

195

S
194

Colombia

Case 22584

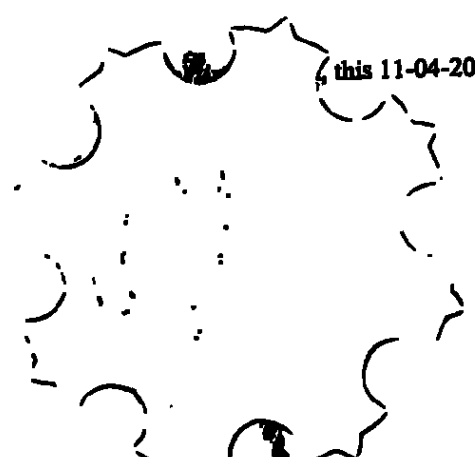
Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

this 11-04-2005 (eleventh day of April two thousand five)



Dr. P. Kuster
Mdel

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prof. 2005 No. 74

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. Peter Kuster*3. in his/her function as *off. Notar*4. and certified by the seal of the *Basle*

Certified

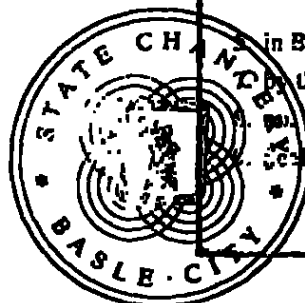
in Basel (St. C)

6. on *12 April 2005*

by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

3232/5900

7. Date of issue:

10. Signature: *13*

196

Assignment

195

I/WE, the undersigned

Silvia Gatti McArthur, biologist, an Italian citizen
Ramsteinerstrasse 28, CH-4052 Basel, Switzerland

Cornelia Hertel, biochemist, a German and Swiss citizen
Bergweg 2, CH-4142 Muenchenstein, Switzerland

Matthias Heinrich Nettekoven, chemist, a German citizen
Winkelmatten 9, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

Jean-Marc Plancher, chemist, a French citizen
'Im Gucker' 9, Rue des Vignes, F-68220 Hagenthal le bas, France

Susanne Raab, preclinical scientist, a German citizen
~~Hawengrabenweg 75, CH-4054 Basel, Switzerland~~ Untereggenweg 7, CH-4147 Aesch, Switzerland

Olivier Roche, chemist, a French citizen
6 2-rue des tilleuls, F-68220 Folsensbourg, France

Rosa Maria Rodriguez-Sarmiento, chemist, a Spanish citizen
~~Missionstrasse 33, CH-4055 Basel, Switzerland~~ Klingelbergstrasse 87, CH-4056 Basel, Switzerland

Franz Schuler, chemist, a Swiss citizen
Bahnhofstrasse 56, CH-4125 Riehen, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Naphthaline derivatives useful as Histamine-3-Receptor Ligands

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
Europe	02.06.2004	04102460.5

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Legalization required

Signatures see reverse side

197

Signed at Basel, Switzerland

on March 15, 2005

Silvia Gatti Silvia Gatti McArthur

Cornelia Hertel Cornelia Hertel

Matthias Heinrich Matthias Heinrich Nettekoven

Jean-Marc Plancher Jean-Marc Plancher

Susanne Raab Susanne Raab

Olivier Roche Olivier Roche

Rosa Maria Rodriguez-Sarmiento Rosa Maria Rodriguez-Sarmiento

Franz Schuler Franz Schuler

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

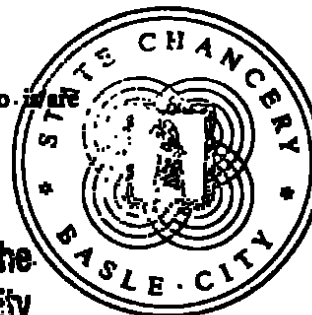
Silvia Gatti McArthur, biologist
Cornelia Hertel, biochemist
Matthias Heinrich Nettekoven, chemist
Jean-Marc Plancher, chemist
Susanne Raab, preclinical scientist
Olivier Roche, chemist
Rosa Maria Rodriguez-Sarmiento, chemist
Franz Schuler, chemist

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who are
personally known to us, is genuine.

Basel, Switzerland - 5. April 2005

No. 5427

State Chancery of the
Canton of Basel-City



[Signature]
Ruedi Egli

196

alcio

PCT

MODELO DE UTILIDAD [1

- X14

INCOMPLETA [1

[[

- []**

INCOMPLETA []

[]

- [1]

INCOMPLETA []



Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

198

4

197

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 109

2020
Bogotá D.C.,

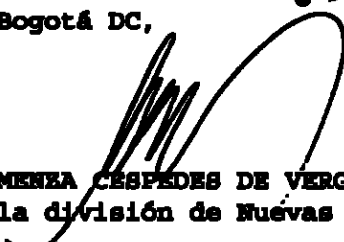
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	06 117701
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/005594
	Fecha inicio fase nacional	01/01/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2454
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

31 ENE 2007


ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

lerazo