



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-3336

21. EXPEDIENTE N°. 07-3336

54. TÍTULO "DERIVADOS DE DIARILMETILPIPERAZINA, PREPARACIONES DE LOS MISMOS Y
USOS DE LOS MISMOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/155 / A G. K 31/495

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 15 ENE 2007

55

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-003336- -00000-0000
Fec: 2007-01-15 18:03:57 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 61

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 8069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 8069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: BROWN, William; GRIFFIN, Andrew; HUDZIK, Thomas; MACIAG,
Carla; SMAGIN, Gennady; WALPOLE, Christopher.Dirección: AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent,
Montreal, Québec H4S 1Z9 y AstraZeneca Wilmington, P.O: Box 15437, 1800
Concord Pike, Wilmington, DE 19850.

Nacionalidad o Domicilio: California y Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2005/001186Fecha: 27/07/05Publicación Internacional No. WO 2006/014133 A1Fecha: 09/02/06

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE DIARILMETILPIPERAZINA, PREPARACIONES DE LOS
MISMOS Y USOS DE LOS MISMOS "

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 295/155

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE
US

(32) Fecha

02/08/04
18/08/04

(31) Número de Solicitud

0401968-3
60/602,363

⑨

Comprobante de Pago No. 07-1.077Fecha: 05-01-07

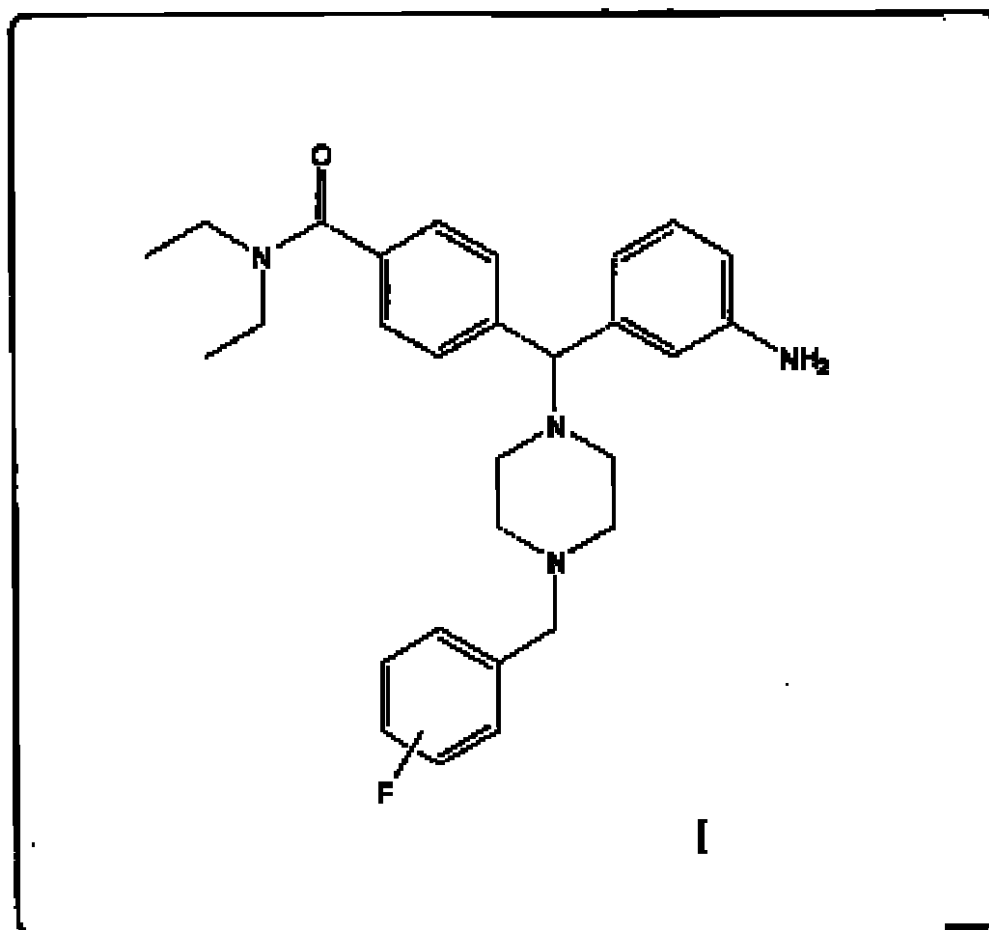
10

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 y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 58.218

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-003336- 00000-0000
Fee: 2007-01-15 18:03:57 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASE NACIONAL I
AG 411 PRESENTACION Fotos: 01

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176069-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,077
FECHA : ENERO 5 DE 2007

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44293368	05/01/2007	6,892,200.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS 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

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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 8o., 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 y los registros, 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 creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar 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 el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

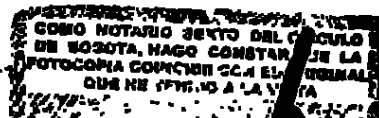
The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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 y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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, recursos and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, 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 additionally 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 conciliate, 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 y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to appear 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 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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 Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado 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).

On this 26th day of July 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duty sworn did depose and say that he is the a

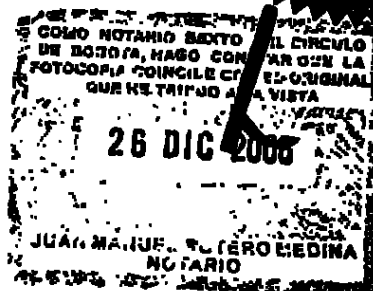
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wichita
Kansas
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

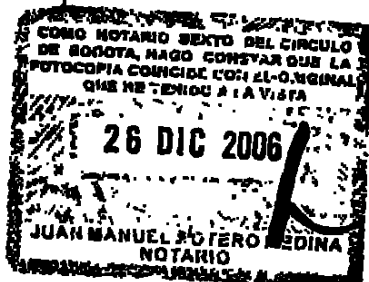
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by John Haig Ekwerdijian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/Londres
6. Certified/Attesté
the/le 02 August 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Étrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No **G479981**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



6

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

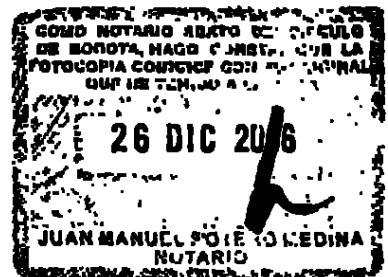
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



hha
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

6

X

APOSTILLA

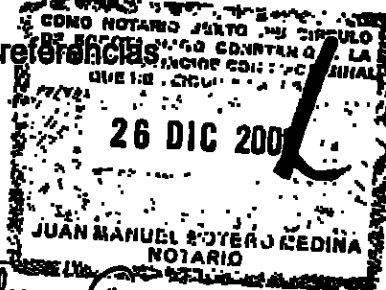
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdijan**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
 6. el 2 de agosto del 2004
 7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
 8. No. G479981
 9. Timbre/Sello
 10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina **E.M. Fitzgerald**
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

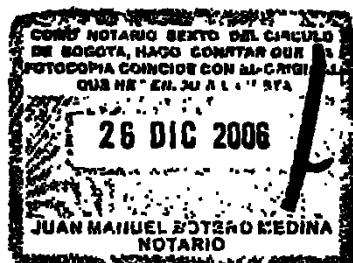


Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Arte final

[Handwritten signature]

Muthua Arinayag

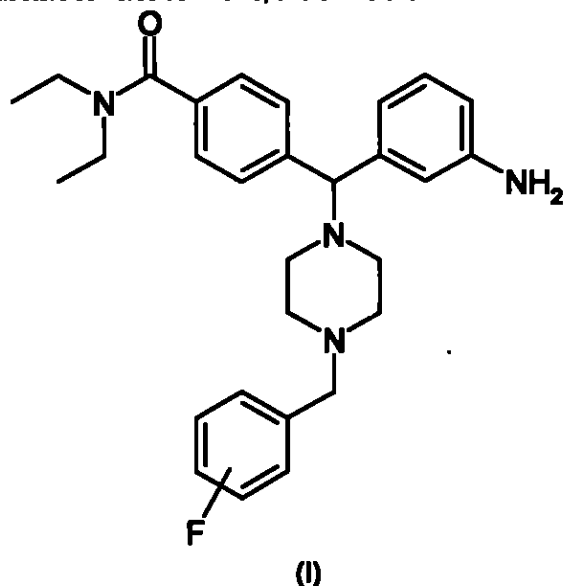


 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 295/155	
(22) Fecha de solicitud: 15-01-07		(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	0401968-3	02-08-04	SE
	60/602,363	18-08-04	US
		(72) Inventor(es) BROWN, William; GRIFFIN, Andrew; HUDZIK, Thomas; MACIAG, Carla; SMAGIN, Gennady y WALPOLE, Christopher	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-05-07		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 08/02/06	
Fecha de presentación de la solicitud: 27/07/05		N° publicación: WO 2006/014133 A1	
No. de solicitud PCT/SE2005/001186			
(54) Título: DERIVADOS DE DIARILMETILPIPERAZINA, PREPARACIONES DE LOS MISMOS Y USOS DE LOS MISMOS			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, solvatos del mismo, profármacos del mismo, diastereoisómeros del mismo, uno o más enantiómeros del mismo y mezclas de los mismos:



		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 15-01-07	
(51) Clasificación Internacional : C07D 285/155			
(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB			
(72) Inventor(es) BROWN, William; GRIFFIN, Andrew; HUDZIK, Thomas; MACIAG, Carla; SMAGIN, Gennady y WALPOLE, Christopher.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0401968-3	02-08-04	SE
	60/602,363	18-08-04	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-05-07		(87) Publicación Internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 09-02-06	
Fecha de presentación de la solicitud: 27-07-05		N° publicación: WO 2006/014133 A1	
No. de solicitud PCT/SE2005/001188			
(54) Título: DERIVADOS DE DIARILMETILPIPERAZINA, PREPARACIONES DE LOS MISMOS Y USOS DE LOS MISMOS			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL

(31) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 15-01-07

(7) Clasificación Internacional: C07D 295/155

(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es) BROWN, William; GRIFFIN, Andrew; HUDZIK, Thomas; MACIAG, Carla; SMAGIN, Gennady y WALPOLE, Christopher.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0401988-3	02-08-04	SE
	60/602,363	18-08-04	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 02-05-07

(86) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT

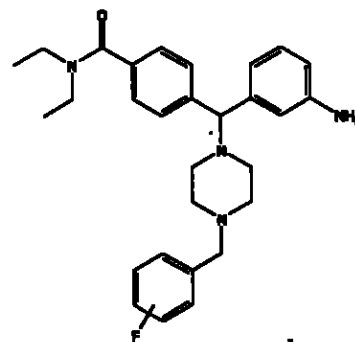
Fecha de presentación de la solicitud: 27-07-05

No. de solicitud PCT/SE2005/001186

(87) Publicación internacional:

Fecha: 09-02-06

No. Publicación: WO 2006/014133 A1

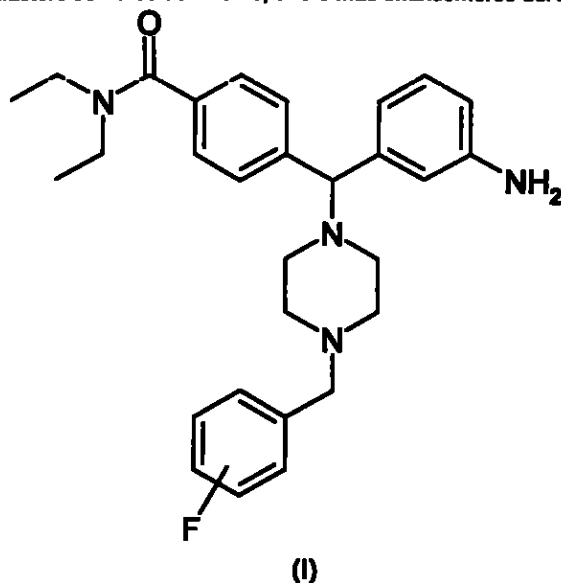


(54) Título: DERIVADOS DE DIARILMETILPIPERAZINA, PREPARACIONES DE LOS MISMOS Y USOS DE LOS MISMOS

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, solvatos del mismo, profármacos del mismo, diastereoisómeros del mismo, uno o más enantiómeros del mismo y mezclas de los mismos:



11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001186

A. CLASIFICACION DE MATERIA		
IPC 7: C07D 295/155, A61K 31/495, A61P 25/04, A61P 25/22, A61P 25/24		
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, A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
SE, DK, FI, NO clases como arriba		
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, 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 02094794 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 de Noviembre de 2002 (28.11.2002), ejemplo 12, reivindicaciones 1 y 9	1-16
X	WO 02094786 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 de Noviembre de 2002 (28.11.2002), ejemplo 10, páginas 18-19, reivindicaciones 1 y 12	1-16
X	WO 03094853 A2 (ASTRAZENECA AB ET AL), 20 de Noviembre de 2003 (20.11.2003), reivindicación 1, compuestos 1 y 2	1-16
☐ 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		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no esté en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'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
'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)		'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
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		'Z' documento miembro de la misma familia de patentes
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
26 de Octubre de 2005		26 de Octubre de 2005
Nombre y dirección de correo de ISA Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/Els Teléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/SE2005/001186
Castilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 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.: 10-13 porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Las reivindicaciones 10-13 se relacionan a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia/ Regla 39.1(iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido llevada a cabo para esas reivindicaciones. La búsqueda se basó en los efectos alegados de los compuestos. 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).	
Castilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 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 estaban acompañados por la protesta del solicitante y, si es el caso, el pago de un derecho de protesta. ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de protesta que aplica no fue pagado dentro del límite de tiempo especificado en la invitación. ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes 01/10/2005

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001186

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02094794 A1 28/11/2002		AU 8040901 A 13/03/2002 BG 108333 A 30/12/2004 BR 0209578 A 14/09/2004 CA 2446326 A 28/11/2002 CN 1527820 A 08/09/2004 CZ 20033092 A 11/08/2004 EE 200300545 A 16/02/2004 EP 1395567 A 18/03/2004 HU 0401086 A 30/08/2004 IL 158631 D 00/00/0000 JP 2005508293 T 31/03/2005 MX PA03010445 A 09/03/2004 NO 20035120 D 00/00/0000 PL 367142 A 21/02/2005 SE 0101772 D 00/00/0000 SK 13982003 A 06/04/2004 US 20040147526 A 29/07/2004 ZA 200308638 A 07/02/2005 SE 0103820 D 00/00/0000	
WO 02094786 A1 28/11/2002		AU 8276401 A 25/02/2002 BG 108327 A 30/12/2004 BR 0209577 A 27/07/2004 CA 2446185 A 28/11/2002 CN 1509271 A 30/06/2004 CZ 20033086 A 12/05/2004 EE 200300527 A 16/02/2004 EP 1395559 A 18/03/2004 HU 0401113 A 28/08/2004 IL 158703 D 00/00/0000 JP 2005508282 T 31/03/2005 MX PA03010448 A 09/03/2004 NO 20035115 D 00/00/0000 PL 367218 A 21/02/2005 SE 0101766 D 00/00/0000 SK 13982003 A 06/04/2004 US 20040147556 A 29/07/2004	
WO 03094853 A2 20/11/2003		AU 2003228991 A 00/00/0000 CN 1652787 A 10/08/2005 EP 1501513 A 02/02/2005 US 20040002509 A 01/01/2004	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/001186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 295/155, A61K 31/495, A61P 25/04, A61P 25/22, A61P 25/24 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, an arch. name used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, 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 02094794 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 November 2002 (28.11.2002), example 12, claims 1 and 9 ---	1-16
X	WO 02094786 A1 (ASTRAZENECA AB), 28 November 2002 (28.11.2002), example 10, page 18-19, claims 1 and 12 ---	1-16
X	WO 03094853 A2 (ASTRAZENECA AB ET AL), 20 November 2003 (20.11.2003), claim 1, compounds 1 and 2 -----	1-16
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent not published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 October 2005		26 OCTOBER 2005
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 3055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Solveig Gustavsson/Els Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

Box No. 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.: 10-13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 10-13 relate to a method of treatment of the human or animal body by therapy /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been carried out for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

Information on patent family members

01/10/2005

International application No.

PCT/SE 2005/001186

WO	02094794	A1	28/11/2002	AU	8040901 A	13/03/2002
				BG	108333 A	30/12/2004
				BR	0209678 A	14/09/2004
				CA	2446326 A	28/11/2002
				CN	1527820 A	08/09/2004
				CZ	20033092 A	18/08/2004
				EE	200300545 A	16/02/2004
				EP	1395567 A	10/03/2004
				HU	0401086 A	30/08/2004
				IL	158631 D	00/00/0000
				JP	2005508293 T	31/03/2005
				MX	PA03010445 A	09/03/2004
				NO	20035120 D	00/00/0000
				PL	367142 A	21/02/2005
				SE	0101772 D	00/00/0000
				SK	13982003 A	06/04/2004
				US	20040147526 A	29/07/2004
				ZA	200308638 A	07/02/2005
				SE	0103820 D	00/00/0000

WO	02094786	A1	28/11/2002	AU	8276401 A	25/02/2002
				BG	108327 A	30/12/2004
				BR	0209677 A	27/07/2004
				CA	2446155 A	28/11/2002
				CN	1509271 A	30/06/2004
				CZ	20033086 A	12/05/2004
				EE	200300527 A	16/02/2004
				EP	1395559 A	10/03/2004
				HU	0401113 A	28/09/2004
				IL	158703 D	00/00/0000
				JP	2005508292 T	31/03/2005
				MX	PA03010443 A	09/03/2004
				NO	20035115 D	00/00/0000
				PL	367214 A	21/02/2005
				SE	0101766 D	00/00/0000
				SK	13962003 A	05/10/2004
				US	20040147556 A	29/07/2004

WO	03094853	A2	20/11/2003	AU	2003228991 A	00/00/0000
				CN	1652787 A	10/08/2005
				EP	1501513 A	02/02/2005
				US	20040002503 A	01/01/2004

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación
9 de Febrero de 2006 (09.02.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/014133 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 295/155, 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850 (US). WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).
A61K 31/495, A61P25/04, 25/22, 25/24

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2005/001186 (74) Agente: AstraZeneca; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de Julio de 2005 (27.07.2005) (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, 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) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad: (84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): Patente 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, LV, 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).

0401968-3 2 de Agosto de 2004 (02.08.2004) SE
60/602,363 18 de Agosto de 2004 (18.08.2004) US

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto US): AstraZeneca AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BROWN, William [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). GRIFFIN, Andrew [GB/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). HUDZIK, Thomas [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O: Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850 (US). MACIAG, Carla [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O: Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850 (US). SMAGIN, Gennady [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O: Box

(54) Título: "DERIVADOS DE DIARILMETILPIPERAZINA, PREPARACIONES DE LOS MISMOS Y USOS DE LOS MISMOS"

(57) Resumen: Se preparan compuestos de fórmula general: , así como sales, enantiómeros de los mismos y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Estos son útiles en terapia, particularmente en el manejo del dolor, la depresión y la ansiedad.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
9 February 2006 (09.02.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/014133 A1

(51) International Patent Classification: C07D 295/155,
A61K 31/495, A61P 25/04, 25/22, 25/24

DE 19850 (US). WALPOLE, Christopher [GB/CA];
AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting,
Saint-Laurent, Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA).

(21) International Application Number:

PCT/SE2005/001186

(74) Agent: AstraZeneca; Global Intellectual Property, S-151
85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date: 27 July 2005 (27.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0401968-3 2 August 2004 (02.08.2004) SE
60/602,363 18 August 2004 (18.08.2004) US

(71) Applicant, (for all designated States except US): AstraZeneca AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BROWN, William
[CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting,
Saint-Laurent, Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA). GRIFFIN, Andrew [GB/CA]; AstraZeneca R
& D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent,
Montreal, Quebec H4S 1Z9 (CA). HUDZIK, Thomas
[US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, 1800
Concord Pike, Wilmington, DE 19850 (US). MACIAG,
Carla [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box
15437, 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19850 (US).
SMAGIN, Gennady [US/US]; AstraZeneca Wilmington,
P.O. Box 15437, 1800 Concord Pike, Wilmington,

(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, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR,
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.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KR, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, 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, LV, 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).

Published:

— with international search report

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

WO 2006/014133 A1

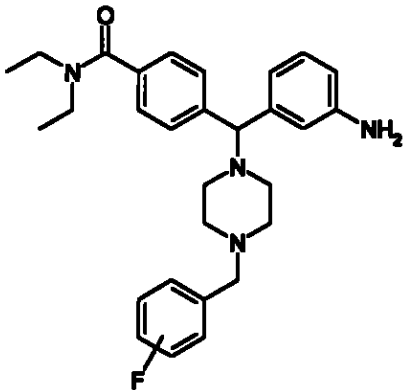
(54) Title: DIARYLMETHYL PIPERAZINE DERIVATIVES, PREPARATIONS THEREOF AND USES THEREOF

(57) Abstract: Compounds of general formula: , as well as salts, enantiomers thereof and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain, depression and anxiety.

DERIVADOS DE DIARILMETILPIPERAZINA, PREPARACIONES DE LOS
MISMOS Y USOS DE LOS MISMOS

RESÚMEN –OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se preparan compuestos de fórmula general:



5

, así como sales, enantiómeros de los mismos y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Estos son útiles en terapia, particularmente en el manejo del dolor, la depresión y la ansiedad.

10

15

20

25

DERIVADOS DE DIARILMETILPIPERAZINA, PREPARACIONES DE LOS MISMOS Y USOS DE LOS MISMOS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos 60/602,363, presentada el 18 de Agosto de 2004, que ha sido
5 incorporada aquí en su totalidad mediante referencia, y reivindica prioridad bajo 35 U.S.C. § 119(a)-(d) con la Solicitud Sueca No. 0401968-3, presentada el 2 de Agosto de 2004.

CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención está dirigida a novedosos compuestos, a un proceso para su preparación, su uso y composiciones farmacéuticas que comprenden los novedosos compuestos. Los novedosos compuestos son útiles en terapia, y en particular para el tratamiento del dolor, la ansiedad y desórdenes funcionales gastrointestinales.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha identificado que el receptor delta ("δ") tiene un papel en muchas funciones corporales tales como los sistemas circulatorio y del dolor. Por lo tanto, ligandos para el receptor δ pueden encontrar uso potencial como analgésicos, y/o
20 agentes antihipertensivos. Los ligandos para el receptor δ también han mostrado que poseen actividad inmunomoduladora.

La identificación de al menos tres poblaciones diferentes de receptores opioides (μ, δ y κ) ahora está bien establecida y los tres aparentemente están en
25 el sistema nervioso central y periférico de muchas especies incluyendo el hombre. Se ha observado analgesia en varios modelos animales cuando se han activado uno o más de estos receptores.

Con algunas excepciones, los ligandos opioide δ selectivos disponibles
30 actualmente son de naturaleza peptídica y no son adecuados para la administración por rutas sistémicas. Un ejemplo de un agonista no peptídico es SNC80 (Bilsky E.J. y cols., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 273(1), pp. 359-366 (1995)).

Muchos compuestos agonistas δ que han sido identificados en el arte previo presentan muchas desventajas como tener una farmacocinética pobre y no son analgésicos cuando se administran por rutas sistémicas. También se ha documentado que muchos de estos compuestos agonistas δ muestran efectos convulsivos significativos cuando se administran sistémicamente.

La Publicación PCT WO 02/094794 describe algunos agonistas δ . Sin embargo, todavía existe la necesidad de agonistas δ mejorados.

10 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Hemos encontrado sorprendentemente que ciertos compuestos exhiben una o más propiedades mejoradas, p. ejm. potencia agonista δ , potencia *in vivo*, farmacocinética, biodisponibilidad, estabilidad *in vitro*, estabilidad *in vivo*, penetración cerebral mejoradas y/o menor toxicidad.

15

A menos que se especifique de otra manera dentro de esta descripción, la nomenclatura usada en esta descripción generalmente sigue los ejemplos y las reglas establecidas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, que está incorporada aquí mediante referencias por sus ejemplares nombres de estructuras químicas y reglas para nombrar estructuras químicas. Opcionalmente, el nombre de un compuesto puede ser generado usando un programa de nombres químicos: ACD/ChemSketch, Versión 5.09/Septiembre de 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canadá.

25

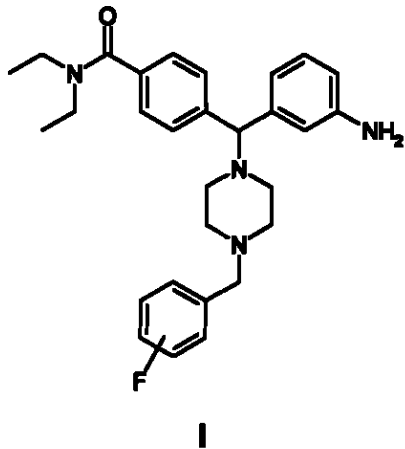
"Enantioméricamente puro" se refiere a un compuesto que contiene al menos 75% del enantiómero mencionado, de la cantidad total de los dos enantiómeros posibles allí contenidos. En una realización particular, "enantioméricamente puro" se refiere a un compuesto que contiene al menos 90% del enantiómero mencionado, de la cantidad total de los dos enantiómeros posibles allí contenidos. En una realización más particular, "enantioméricamente puro" se refiere a un compuesto que contiene al menos 95% del enantiómero mencionado, de la cantidad total de los dos enantiómeros posibles allí contenidos.

35

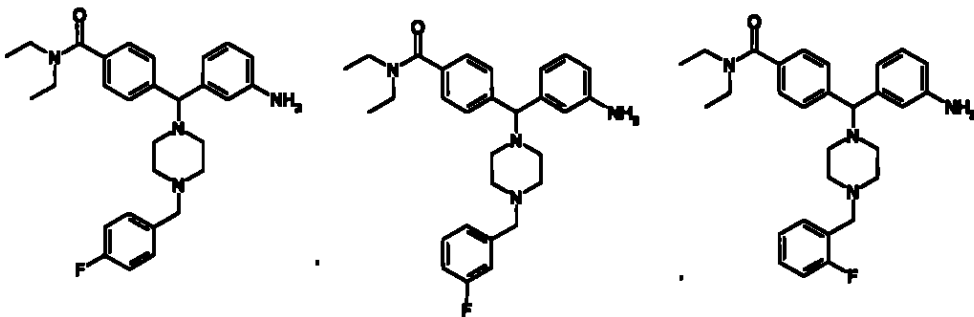
"Animal de sangre caliente" incluye humano.

En un aspecto, la invención provee un compuesto de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, solvatos del mismo, profármacos del mismo, diastereoisómeros del mismo, uno o más enantiómeros del mismo y mezclas de los mismos:

5



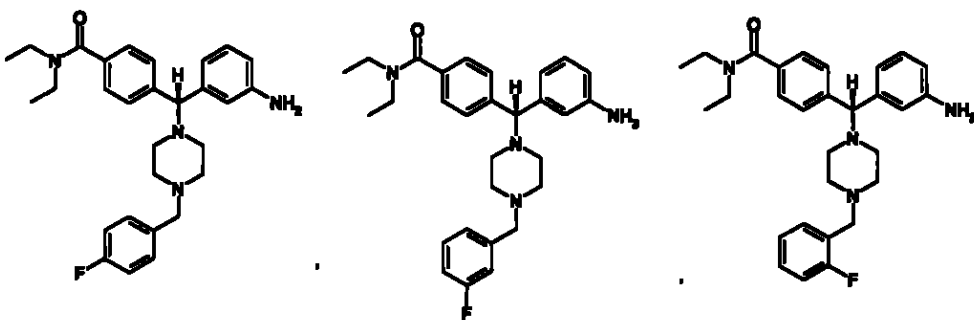
En una realización, el compuesto de la invención se puede seleccionar de:



10

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, uno o más enantiómeros aislados de los mismos y mezclas de los mismos.

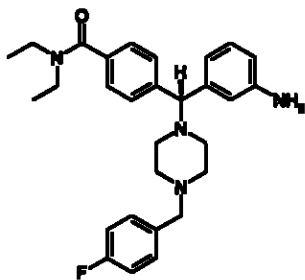
En otra realización, el compuesto de la invención se puede seleccionar de:



15

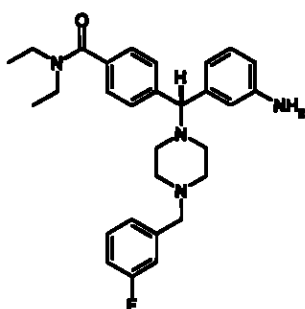
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de:



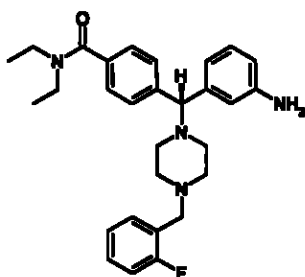
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 En una realización adicional, el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de:



- 10 Y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización adicional, el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de:



- 15 Y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- En una realización adicional, el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de: 4-((S)-(3-aminofenil)[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]metil]-N,N-dietilbenzamida; 4-((R)-(3-aminofenil)[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]metil]-N,N-dietilbenzamida; 4-((R)-(3-aminofenil)[4-[(2-fluorofenil)metil]-1-piperazinil] metil]-N,N-dietilbenzamida; 4-((R)-(3-aminofenil)[4-[(3-fluorofenil)metil]-1-piperazinil] metil]-N,N-dietilbenzamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, el compuesto de la presente invención se puede seleccionar de 4-((S)-(3-aminofenil)[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]metil)-N,N-dietilbenzamida enantioméricamente pura; 4-((R)-(3-aminofenil)[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]metil)-N,N-dietilbenzamida enantioméricamente pura; 4-
5 [(R)-(3-aminofenil)[4-[(2-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]metil]-N,N-dietilbenzamida enantioméricamente pura; 4-[(R)-(3-aminofenil)[4-[(3-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]metil]-N,N-dietilbenzamida enantioméricamente pura y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención tengan uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, y ser aislados como, formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquier enantiómero, diastereómero, racemato posible o mezcla de los mismos, de un compuesto de fórmula I. Las
15 formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, por separación cromatográfica quiral de un racemato, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por síntesis asimétrica basada en los procedimientos que se describirán posteriormente.

20 También se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada, por ejemplo hidratada, así como en forma no solvatada. Además, se entenderá que la presente invención abarca todas las formas solvatadas de los compuestos de fórmula I.

25 Las sales de los compuestos de fórmula I también están dentro del alcance de la invención. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden obtener usando procedimientos estándar ampliamente conocidos en el arte, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquilamina con un ácido
30 adecuado, por ejemplo, HCl o ácido acético, para dar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible hacer la correspondiente sal de un metal alcalino (tal como sodio, potasio o litio) o de un metal alcalinotérreo (tal como calcio) tratando un compuesto de la presente invención que tenga un protón ácido apropiado, tal como un ácido carboxílico o un fenol, con un equivalente de
35 un hidróxido o alcóxido (tal como etóxido o metóxido) de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, o una amina orgánica básica adecuada (tal como colina o

meglumina) en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

En una realización, el compuesto de fórmula I ya mencionado puede ser
5 convertido en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente, una sal de adición de ácido tal como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato.

10 Los novedosos compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para el tratamiento de varias condiciones de dolor tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor causado por cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Sin embargo, esta lista no debe ser interpretada como exhaustiva.

15 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de diarrea, depresión, ansiedad y/o desórdenes relacionados con el estrés tales como desórdenes de estrés postraumático, desorden de pánico, desorden de ansiedad generalizada, fobia social y desorden obsesivo compulsivo, incontinencia urinaria,
20 eyaculación precoz, varias enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, varios desórdenes gastrointestinales, por ejemplo constipación, desórdenes funcionales gastrointestinales tales como el Síndrome del Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, enfermedad de Parkinson y otros desórdenes motores, lesión cerebral traumática, apoplejía, cardioprotección después de infarto del miocardio, daño de
25 la médula espinal y adicción a las drogas, incluyendo el tratamiento del abuso de alcohol, nicotina, opioides y otras drogas, y para desórdenes del sistema nervioso simpático, por ejemplo hipertensión.

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores,
30 especialmente para enfermedades autoinmunes, tales como artritis, para injertos de piel, trasplante de órganos y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades de colágeno, diversas alergias, para el uso como agentes antitumorales y agentes antivirales.

35 Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedad donde la degeneración o disfunción de los receptores opioides está presente o implicada en este paradigma. Esto puede involucrar el uso de versiones

27.

isotópicamente marcadas de los compuestos de la invención en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de imagenología tales como tomografía de emisión de positrones (PET¹).

- 5 Los compuestos de la invención son útiles como agentes analgésicos para el uso durante la anestesia general y la supervisión monitoreada de la anestesia. Las combinaciones de agentes con diferentes propiedades son frecuentemente usadas para lograr un balance de los efectos requeridos para mantener el estado anestésico. (p. ejm, amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). En esta
10 combinación se incluyen los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides.

Dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de fórmula I como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento.

- 15 También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor, incluyendo, pero no limitándose a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor de cáncer, y dolor visceral.

- 20 También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de ansiedad, incluyendo, pero no limitándose a: fobia social, desorden de ansiedad general, ansiedad aguda.

- 25 También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de la depresión.

- 30 También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para la terapia de la enfermedad de Parkinson.

¹ Por su nombre en inglés: Positron emission tomography

27

También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquiera de los compuestos de la presente invención, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

5 Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, mediante el cual una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, es administrada a un paciente en necesidad de dicho tratamiento.

10 Por lo tanto, la invención provee un compuesto de fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente para su uso en terapia.

15 En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados de manera acorde. El término "terapia" dentro del contexto de la presente invención comprende adicionalmente administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, para mitigar un estado de enfermedad pre-existente, agudo
20 o crónico, o una condición recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapia continuada para desórdenes crónicos.

25 En uso para terapia en un animal de sangre caliente tal como un humano, el compuesto de la invención puede ser administrado en la forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier ruta, incluyendo oralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratoráxicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebro-ventricularmente y mediante inyección en las
30 articulaciones.

 En una realización de la invención, la ruta de administración puede ser oralmente, intravenosamente o intramuscularmente.

35 La dosis dependerá de la ruta de administración, la severidad de la enfermedad, edad y peso del paciente y otros factores considerados normalmente

por el médico tratante, al determinar el régimen individual y el nivel de dosis más apropiado para un paciente particular.

Adicionalmente, se provee una composición farmacéutica que comprende
5 un compuesto de la presente invención, solvatos del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Particularmente, se provee una composición farmacéutica que comprende
10 un compuesto de la presente invención, solvatos del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para terapia del dolor y la ansiedad.

Además, se provee una composición farmacéutica que comprende un
15 compuesto de la presente invención, solvatos del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, usada en cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

20

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser tanto sólidos como líquidos.

25

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas y supositorios.

30

Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, las cuales también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, agentes de enlace o agentes desintegrantes de tabletas; también puede ser un material encapsulante.

35

En la forma de polvo, el vehículo es un sólido finamente dividido, el cual está en una mezcla con el compuesto de la invención o el componente activo, finamente dividido. En tabletas, el componente activo está mezclado con el vehículo que tiene las propiedades de enlace necesarias, en las proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados.

Para preparar composiciones de supositorio, una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, se funde primero y se dispersa el ingrediente activo, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

Los vehículos apropiados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

El término composición también incluye la formulación del componente activo con material encapsulante como vehículo, proveyendo una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros vehículos) está rodeado por un vehículo que por lo tanto está asociado a éste.

Las tabletas, polvos, cápsulas pueden ser usados como formas de dosis sólidas adecuadas para administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, soluciones de agua estéril o agua propilenglicol de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden ser formuladas en solución en una solución acuosa de polietilenglicol.

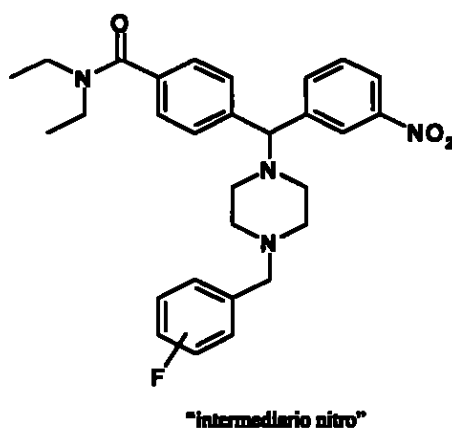
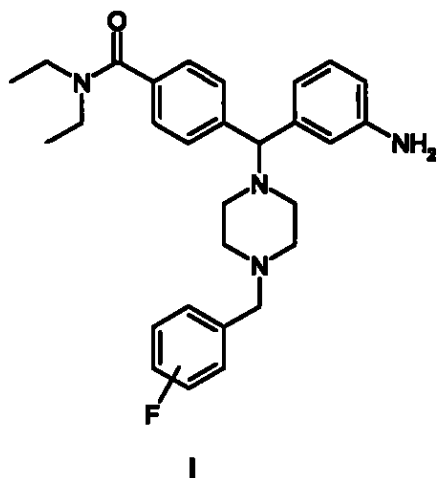
Las soluciones acuosas para administración oral pueden ser preparadas disolviendo el componente activo en agua y adicionando colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Se pueden hacer suspensiones acuosas para uso oral dispersando en agua el componente activo finamente dividido junto con un material viscoso tal como goma sintética natural, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos en el campo de la formulación farmacéutica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0.05% a 99% p/p (porcentaje en peso), más preferiblemente de 0.10 a 50% p/p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

Una cantidad terapéuticamente efectiva para la práctica de la presente invención puede ser determinada, mediante el uso de criterios conocidos incluyendo la edad, peso y respuesta del paciente individual, y ser interpretada por una persona con conocimientos ordinarios en el arte, dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada o prevenida.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para preparar los compuestos de la presente invención.

En una realización, la invención provee un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende:



Hacer reaccionar *N,N*-dietil-4-[(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida con $R-CH_2X$ o $R-CHO$ para formar un compuesto intermediario nitro;

Reducir dicho compuesto intermediario con un agente reductor adecuado, en donde

R se selecciona de 2-fluorofenil, 3-fluorofenil y 4-fluorofenil; y

X se selecciona de Cl, I, Br, -OTs (tosilo) y -OMs (mesilato).

En una realización, dicho agente reductor se puede seleccionar entre hidrógeno, hierro y zinc.

En otra realización, dicha *N,N*-dietil-4-[(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida se puede seleccionar de *N,N*-dietil-4-[(S)-(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida y *N,N*-dietil-4-[(R)-(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida.

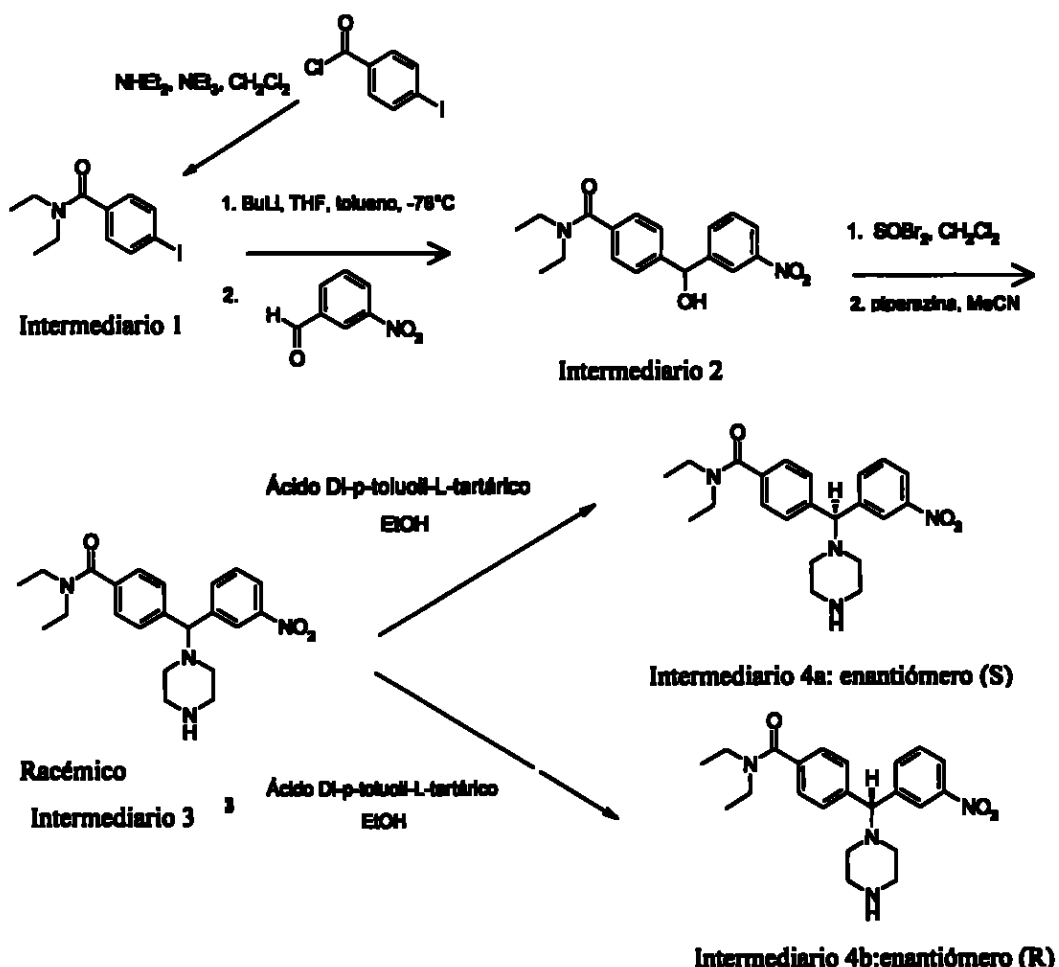
En una realización adicional, R puede ser 2-fluorofenil; y el compuesto de fórmula I puede ser 4-[(3-aminofenil)[4-[(2-fluorofenil)metil]-1-piperazinil] metil]-*N,N*-dietilbenzamida.

5 En una realización adicional, R puede ser 3-fluorofenil; y el compuesto de fórmula I puede ser 4-[(3-aminofenil)[4-[(3-fluorofenil)metil]-1-piperazinil] metil]-*N,N*-dietilbenzamida.

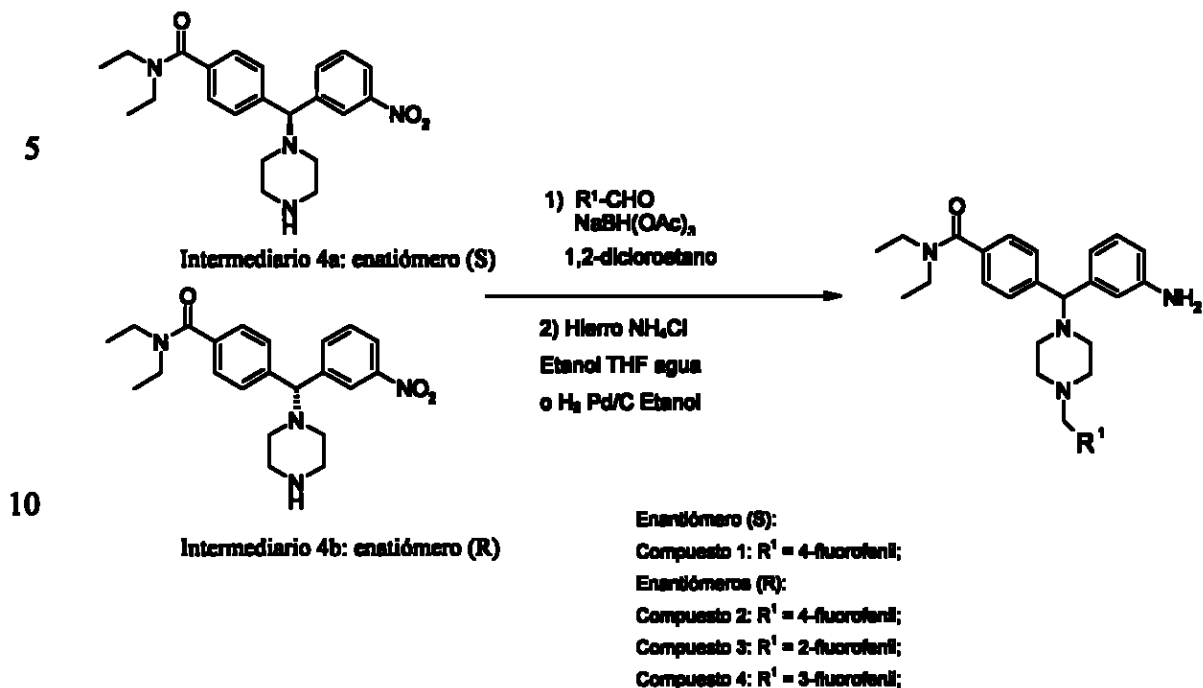
10 En una realización adicional, R puede ser 4-fluorofenil; y el compuesto de fórmula I puede ser 4-[(3-aminofenil)[4-[(4-fluorofenil)metil]-1-piperazinil] metil]-*N,N*-dietilbenzamida.

15 Más particularmente, los compuestos de la presente invención y los intermediarios usados para la preparación de los mismos pueden ser preparados de acuerdo con las rutas sintéticas como se ejemplifica en los Esquemas 1 y 2.

Esquema 1



Esquema 2



EVALUACIÓN BIOLÓGICA Y PROPIEDADES

15 Se encontró que los compuestos de la invención son activos hacia receptores δ en animales de sangre caliente, por ejm, humanos. Particularmente se encontró que los compuestos de la invención son efectivos ligandos del receptor δ . Ensayos *in vitro*, *infra* demuestran estas sorprendentes actividades, especialmente con respecto a la potencia y eficacia de los agonistas, como se

20 demostró en el ensayo funcional de cerebro de rata y/o el ensayo funcional de receptor δ humano (bajo). Esta característica puede relacionarse con la actividad *in vivo* y puede no estar linealmente correlacionada con la afinidad enlazante. En estos ensayos *in vitro*, se evalúa la actividad de un compuesto hacia receptores δ y se obtiene el IC₅₀ para determinar la actividad selectiva de un compuesto

25 particular hacia receptores δ . En el presente contexto, IC₅₀ se refiere generalmente a la concentración del compuesto a la cual se ha observado un 50 % de desplazamiento de un ligando radioactivo estándar del receptor δ .

30 Las actividades del compuesto hacia receptores κ y μ también se miden en un ensayo similar.

Modelos *in vitro*

Cultivo celular

Células 293S humanas que expresan los receptores humanos κ , δ y μ clonados y resistencia a neomicina crecen en suspensión a 37°C y 5% de CO₂ en recipientes que contienen DMEM libre de calcio SFB 10%, SCB 5%, plurónico F-68 0.1% y 600 µg/mL de geneticina.

Se pesan los cerebros de rata y se lavan con PBS enfriado con hielo (que contiene EDTA 2.5mM, pH 7.4). Los cerebros se homogenizan con un poltrón durante 30 seg. (rata) en buffer de lisis enfriado con hielo (Tris 50mM, pH 7.0, EDTA 2.5mM, con fluoruro de fenilmetilsulfonilo adicionado justo antes del uso, hasta 0.5mM desde una solución stock 0.5M en DMSO:etanol)

Preparación de la membrana

Las células se sedimentan y se resuspenden en el buffer de lisis (Tris 50mM, pH 7.0, EDTA 2.5mM, con FFMS adicionado justo antes del uso hasta 0.1mM desde una solución stock 0.1M en etanol), se incuban en hielo durante 15 minutos y se homogenizan con un poltrón durante 30 seg. La suspensión se centrifuga a 1000g (máx.) durante 10 min. a 4°C. El sobrenadante se conserva en hielo y los sedimentos se resuspenden y se centrifugan como antes. Los sobrenadantes de las dos centrifugaciones se combinan y se centrifugan a 46,000g (máx.) durante 30 min. Los sedimentos se resuspenden en buffer Tris frío (Tris/Cl 50mM, pH 7.0) y se centrifugan nuevamente. Los sedimentos finales se resuspenden en buffer de membrana (Tris 50mM, sacarosa 0,32M, pH 7.0). Se congelan alícuotas (1mL) en tubos de polipropileno en etanol/hielo seco y se almacenan a -70°C hasta el momento de usarlas. Las concentraciones de proteína se determinan mediante un ensayo de Lowry modificado, con dodecilsulfato de sodio.

Ensayos de enlace

Las membranas se descongelan a 37°C, se enfrían en hielo (o se mantienen en hielo si no se usan inmediatamente), se pasan 3 veces a través de una aguja de calibre 25, y se diluyen en buffer de enlace (Tris 50mM, MgCl₂ 3mM, BSA 1mg/mL (Sigma A-7888), pH 7.4, el cual se almacena a 4°C después de la filtración a través de un filtro de 0.22m, y al cual se le ha adicionado aprotinina

5 $\mu\text{g/mL}$, bestatina $10\mu\text{M}$, diprotina A $10\mu\text{M}$ frescas si las membranas se derivan de tejido (rata, ratón, mono, sin DTT). Se adicionan alícuotas de $100\mu\text{L}$ a tubos de propileno $12\times 75\text{mm}$ enfriados en hielo, que contienen $100\mu\text{L}$ del radioligando apropiado y $100\mu\text{L}$ del compuesto de evaluación a varias concentraciones. El

10 enlace total (TB^2) y el no específico (NS) se determinan en ausencia y en presencia de naloxona $10\mu\text{M}$, respectivamente. Los tubos se agitan en vortex y se incuban a 25°C durante 60-75min, tiempo tras el cual los contenidos se filtran al vacío rápidamente y se lavan con aproximadamente 12mL /tubo de buffer de lavado enfriado con hielo (Tris 50mM , pH 7.0, MgCl_2 0.3mM) a través de filtros

15 GF/B (Whatman) pre-remojados durante al menos 2h en polietilenoimina 0.1%. La radioactividad (dpm) retenida en los filtros se mide con un contador beta después de remojar los filtros durante al menos 12h en viales pequeños que contienen 6-7mL de fluido de centelleo. Si el ensayo se monta en una caja de 96 pozos profundos, la filtración se hace sobre unifiltros de 96 pozos, remojados en PEI, los

20 cuales se lavan con buffer de lavado $3 \times 1\text{mL}$, y se secan en un horno a 55°C durante 2h. Después de adicionar $50\mu\text{L}$ de fluido de centelleo MS-20 /pozo, se hace el conteo de las placas del filtro en un TopCount (Packard). En el caso de los ensayos realizados en cajas de 96 pozos profundos, el IC_{50} de los compuestos se evalúa a partir de curvas de desplazamiento de 10 puntos en el caso de Delta,

25 y curvas de desplazamiento de 5 puntos en el caso de Mu y Kappa. El ensayo se realiza en $300\mu\text{L}$ con la cantidad apropiada de proteína de membrana ($2\mu\text{g}$, $35\mu\text{g}$, y $1\mu\text{g}$, en el caso de Delta, Mu y Kappa, respectivamente) y de 50000-80000 dpm/pozo del marcador apropiado (^{125}I -Deltorfina II, ^{125}I -FK33824, y ^{125}I -DPDYN para Delta, Mu, y Kappa, respectivamente). El enlace total y el enlace no

Ensayos Funcionales

La actividad agonista de los compuestos se mide determinando el grado en el cual el complejo receptor de compuestos activa la unión de GTP a proteínas G a

30 las cuales están acoplados los receptores. En el ensayo de enlace a GTP, se combina $\text{GTP}[\gamma]^{35}\text{S}$ con los compuestos de evaluación y las membranas de células HEK-293S que expresan los receptores oploides humanos clonados o de cerebro homogeneizado de rata o ratón. Los agonistas estimulan el enlace de $\text{GTP}[\gamma]^{35}\text{S}$ en estas membranas. Los valores de EC_{50} y E_{max} de los compuestos se

² Por su sigla en inglés TB (total binding) y NS (nonspecific)

determinan a partir de curvas de dosis-respuesta. Se realizan a la derecha desplazamientos de la curva de dosis respuesta con el antagonista de delta, naltrindol, para verificar que la actividad agonista es mediada a través de receptores delta. Para ensayos funcionales del receptor δ humano, el EC_{50} (bajo) se mide cuando los receptores δ humanos usados en el ensayo se expresaban a niveles más bajos en comparación con aquellos usados para determinar el EC_{50} (alto). Los valores E_{max} se determinan en relación al agonista δ estándar, SNC80, esto es, mayor a 100% es un compuesto que tiene una mayor eficacia que SNC80.

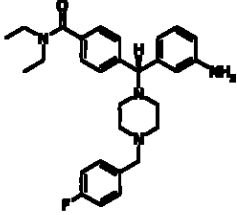
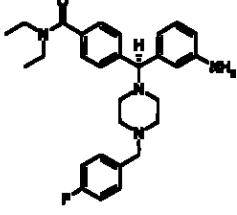
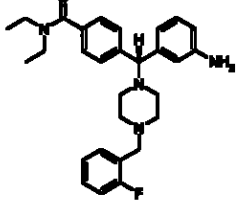
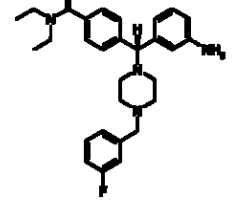
Procedimiento para GTP de cerebro de rata

Las membranas de cerebro de rata se descongelan a 37°C, se pasan 3 veces a través de una aguja de extremo romo calibre 25 y se diluyen en GTP γ S de enlace (Hepes 50mM, NaOH 20mM, NaCl 100 mM, EDTA 1mM, MgCl₂ 5mM, pH 7.4, adición fresca de: DTT 1mM, BSA 0.1%). Se adiciona GDP 120uM final a las diluciones de las membranas. El EC_{50} y el E_{max} de los compuestos se evalúan a partir de curvas de dosis respuesta de 10 puntos hechas en 300 μ L con la cantidad apropiada de proteína de membrana (20 μ g/pozo) y 100000-130000 dpm de GTP γ ³⁵S por pozo (0.11 -0.14nM). Se determinan el enlace basal y máximo estimulado en ausencia y en presencia de SNC80 3 μ M. El ensayo realizado en células HEK 293S con expresión estable de receptores Delta clonados se realiza en un buffer ligeramente diferente (Hepes 50mM, NaOH 20mM, NaCl 200mM, EDTA 1mM, MgCl₂ 5mM, pH 7.4, adición fresca de: BSA 0.5%, sin DTT) y con una concentración final de GDP de 3 μ M.

Análisis de datos

El enlace específico (SB) se calculó como TB-NS, y se expresó el SB en presencia de varios compuestos de evaluación como porcentaje de control SB. Los valores de IC_{50} y el coeficiente de Hill (n_H) para ligandos en el desplazamiento de radioligando específicamente enlazado se calcularon a partir de gráficas logit o programas de ajuste de curvas como Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot o ReceptorFit. Los valores de K_i se calcularon con la ecuación de Cheng-Prussoff. Se reportaron los valores promedio $\pm$ S.E.M. de IC_{50} , K_i y n_H para ligandos probados en al menos tres curvas de desplazamiento.

La tabla 1 muestra algunos datos biológicos de ciertos compuestos de la invención medidos usando los ensayos descritos anteriormente.

Estructura	IC _{50hd}	IC _{50hk}	IC _{50hm}	EC _{50h} (bajo)	EC _{50h} (alto) E _{max}	EC _{50h} (alto)	EC _{50h} (alto) E _{max}	EC _{50rb}	EC _{50rb} E _{max}
	0.587	5524	715	20.63	95.3	4.18	103.8	22.82	130.3
	8.80	>10000	3316	ND	ND	100.3	89.09	465.9	66.32
	0.717	7258	2262	48.10	89.98	ND	ND	ND	ND
	1.08	5767	2736	77.42	84.44	ND	ND	ND	ND

5 ND: no disponible

Experimentos de Saturación del Receptor

Los valores de K_d del radioligando se determinan realizando los ensayos de enlace en membranas celulares con los radioligandos apropiados en concentraciones desde 0.2 hasta 5 veces el K_d estimado (hasta 10 veces si las cantidades de radioligandos requeridas son factibles). El enlace específico al radioligando se expresa como pmol/mg de proteína de membrana. Los valores de K_d y B_{max} de experimentos individuales se obtienen a partir de ajustes no lineales de radioligando específicamente enlazado (B) vs. radioligando libre nM (F) del individuo de acuerdo a un modelo de un sitio.

Determinación de Alodinia Mecánica usando la Prueba de Von Frey

La prueba se realiza entre las 8:00 y 16:00h usando el método descrito por Chaplan y cols. (1994). Las ratas se ponen en jaulas de Plexiglas sobre un fondo de malla de alambre que permite acceso a la pata, y se permite que se habitúen durante 10-15 min. El área evaluada es la parte media plantar de la pata trasera izquierda, evitando las almohadillas de la pata, menos sensibles. La pata se toca con una serie de 8 filamentos de Von Frey con rigidez en aumento logarítmico (0.41, 0.69, 1.20, 2.04, 3.63, 5.50, 8.51, y 15.14 gramos; Stoelting, III, USA). El filamento de von Frey se aplica desde abajo del piso de malla de manera perpendicular a la superficie plantar con la fuerza suficiente para causar un ligero doblez contra la pata, y se mantuvo durante aproximadamente 6-8 segundos. Se anotó una respuesta positiva si la pata se retiraba repentinamente. El estremecimiento inmediatamente después de la remoción del filamento también se considera una respuesta positiva. La ambulación se considera como una respuesta ambigua, y en tales casos se repite el estímulo.

Protocolo de Evaluación

Los animales del grupo tratado con FCA se evalúan el día postoperatorio 1. El umbral de retirada de 50% se determina usando el método arriba-abajo de Dixon (1980). La evaluación se inicia con el filamento de 2.04g, en la mitad de la serie. Los estímulos siempre se aplican de manera consecutiva, ya sea ascendente o descendente. En ausencia de una respuesta de retiro de la pata al filamento seleccionado inicialmente, se aplica un estímulo más fuerte; en el evento de retiro de la pata, se escoge el siguiente estímulo más débil. El cálculo del umbral óptimo por este método requiere 6 respuestas en la vecindad inmediata del umbral del 50%, y el conteo de esas 6 respuestas empieza cuando ocurre el primer cambio en la respuesta, p.ejm, el umbral se cruza por primera vez. En los casos en que los umbrales caen fuera del rango del estímulo, los valores de 15.14 (sensibilidad normal) o 0.41 (alodinia máxima) se asignan respectivamente. El patrón resultante de respuestas positivas y negativas se tabula usando la convención, X=no retirada; O=retirada, y el umbral de retirada del 50% se interpola usando la fórmula

$$50\% \text{ umbral } g = 10^{(X + k\delta) / 10,000}$$

donde X_f = valor del último filamento de von Frey utilizado (unidades logarítmicas); k = valor tabular (de Chaplan y cols. (1994)) para el patrón de respuestas positivas/negativas; y δ = diferencia media entre estímulos (unidades logarítmicas). Aquí $\delta = 0.224$.

5

Los umbrales de von Frey se convierten a porcentaje de máximo efecto posible (% MPE), de acuerdo con Chaplan y cols., 1994. La siguiente ecuación se usa para computar el % MPE:

$$10 \quad \% \text{ MPE} = \frac{\text{Umbral de tratado con fármaco (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}}{\text{Umbral de control (g)} - \text{umbral de alodinia (g)}} \times 100$$

Administración de la sustancia de evaluación

15 Las ratas se inyectan (subcutáneamente, intraperitonealmente, intravenosamente u oralmente) con una sustancia de evaluación antes de la prueba de von Frey, el tiempo entre la administración del compuesto de evaluación y la prueba de von Frey varía dependiendo de la naturaleza del compuesto.

20 Evaluación de contorsión

El ácido acético ocasiona contracciones abdominales en ratones al ser administrado intraperitonealmente. Éstos extienden su cuerpo en un patrón típico. Cuando se administran fármacos analgésicos, el movimiento descrito se observa con menor frecuencia y el fármaco se selecciona como un candidato potencial.

25

Un reflejo de contorsión se considera típico y completo sólo cuando los siguientes elementos están presentes: el animal no está en movimiento; la parte inferior de la espalda está ligeramente deprimida; el aspecto plantar de *ambas* patas es observable. En este ensayo, los compuestos de la presente invención demuestran una inhibición significativa de las respuestas de contorsión tras de la dosificación oral de 1-100 $\mu\text{mol/kg}$.

30

(i) Preparación de soluciones

Ácido acético(AcOH): Se adicionan 120 μL de ácido acético a 19.88mL de agua destilada para obtener un volumen final de 20mL con una concentración final de

35

AcOH del 0.6%. Luego se mezcla la solución (vortex) quedando lista para ser inyectada.

5 Compuesto (fármaco): Cada compuesto se prepara y se disuelve en el vehículo más adecuado de acuerdo con los procedimientos estándar.

(ii) Administración de las soluciones

10 El compuesto (fármaco) se administra oralmente, intraperitonealmente (i.p), subcutáneamente (s.c) o intravenosamente (i.v.) a 10 mL/kg (considerando el peso corporal promedio de los ratones) 20, 30 ó 40 minutos antes de la evaluación (de acuerdo al tipo de compuesto y sus características). Cuando el compuesto se administra centralmente: intraventricularmente (i.c.v) o intratecalmente (i.t), se administra un volumen de 5 µL.

15 El AcOH se administra intraperitonealmente (i.p) en dos sitios a 10mL/kg (considerando el peso corporal promedio de los ratones) inmediatamente antes de la evaluación.

(iii) Evaluación

20 El animal (ratón) se observa por un período de 20 minutos y el número de ocasiones (reflejo de contorsión) se anota y se compila al final del experimento. Los ratones se mantienen en jaulas para ratón individuales con lecho de contacto. Usualmente se observa un total de 4 ratones al mismo tiempo: un control y tres dosis de fármaco.

25

Para las indicaciones de ansiedad y de tipo ansiedad, se ha establecido eficacia en la evaluación de conflicto Geller-Seifter en la rata.

30 Para la indicación del desorden funcional gastrointestinal, se puede establecer la eficacia en el ensayo descrito por Coutinho SV y cols., en American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology. 282(2):G307-16, 2002 Feb, en la rata.

PROTOCOLOS ADICIONALES DE EVALUACIÓN IN VIVO

Sujetos y vivienda

Las ratas incautas Sprague Dawley macho (175-200g) se ubican en grupos de 5 en un cuarto con temperatura controlada (22°C, humedad 40-70%, 12-h luz/oscuridad). Los experimentos se realizan durante la fase luminosa del ciclo. Los animales tienen agua y comida *ad libitum* y se sacrifican inmediatamente después de la adquisición de datos.

Muestra

La evaluación del compuesto (fármaco) incluye grupos de ratas que no recibieron ningún tratamiento y otras que se trataron con lipopolisacárido (LPS) de *E. coli*. Para el experimento tratado con LPS, a los cuatro grupos se les inyecta LPS, uno de los cuatro grupos se trata luego con el vehículo, mientras que a los otros tres grupos se les inyectan el fármaco y su vehículo. Un segundo grupo de experimentos se realiza involucrando cinco grupos de ratas; ninguno de los cuales se trató con LPS. El grupo incauto no recibe el compuesto (fármaco) ni el vehículo; los otros cuatro grupos se tratan con vehículo con o sin fármaco. Esto se realiza para determinar efectos sedativos o ansiolíticos de fármacos que pueden contribuir a una reducción de vocalizaciones ultrasónicas (USV por sus siglas en inglés).

20

Administración de LPS

Se permite que las ratas se habitúen al laboratorio experimental durante 15-20 minutos antes del tratamiento. La inflamación se induce mediante la administración de LPS (endotoxina del serotipo 0111:B4 de bacteria *E. coli* gram-negativa, Sigma). Se inyecta LPS (2.4µg) intracerebro-ventricularmente (i.c.v.), en un volumen de 10µL, usando técnicas quirúrgicas estereotáxicas estándar bajo anestesia de isoflurano. La piel de las orejas se empuja hacia el hocico y se hace una incisión longitudinal de aproximadamente 1cm para exponer la superficie del cráneo. El sitio de incisión se determina mediante las coordenadas: 0.8 mm posterior al bregma, 1.5 mm lateral (izquierda) al lambda (sutura sagital), y 5 mm debajo de la superficie del cráneo (vertical) en el ventrículo lateral. Se inyecta LPS por medio de una aguja estéril de acero inoxidable (26-G 3/8) de 5mm de longitud unida a una jeringa Hamilton de 100-µL mediante un tubo de polietileno (PE20; 10-15 cm.). Un tapón de 4 mm hecho de una aguja de corte (20-G) se pone encima y

se asegura a la aguja de 26G con silicona para crear la profundidad de 5mm deseada.

- Después de la inyección de LPS, la aguja permanece en su lugar durante 10 s adicionales para permitir la difusión del compuesto y luego se remueve. La incisión se cierra y la rata se regresa a su jaula original y se permite que descanse durante un mínimo de 3.5 h antes de la evaluación.

Diseño experimental para estimulación con soplo de aire

- Las ratas permanecen en el laboratorio experimental después de la inyección de LPS y la administración del compuesto (fármaco). En el momento de la evaluación, todas las ratas se retiran y se ponen afuera del laboratorio. Se trae una rata a la vez al laboratorio de evaluación y se pone en una caja transparente (9 × 9 × 18 cm), la cual se pone en un cubículo atenuador de sonido que mide 62(ancho) × 35(profundidad) × 46(alto) cm. (BRS/LVE, Div. Tech-Serv Inc). La liberación de soplos de aire a través de un inyector de salida de aire de 0.32cm se controla mediante un sistema (AirStim, San Diego Instruments) capaz de liberar soplos de aire de duración fija (0.2 s) e intensidad fija con una frecuencia de 1 soplo cada 10 s. Se administra un máximo de 10 soplos, o hasta que la vocalización empiece, lo que suceda primero. El primer soplo de aire marca el inicio de la grabación.

Diseño experimental para y grabación de ultrasonido

- Las vocalizaciones se graban durante 10 minutos usando micrófonos (G.R.A.S. Sound and Vibrations, Vedbaek, Dinamarca) instalados dentro de cada cubículo y controlados por un software LMS (LMS CADA-X 3.5B, Monitor de Adquisición de Datos, Troy, Michigan). Se graban las frecuencias entre 0 y 32000Hz, se guardan y se analizan con el mismo software (LMS CADA-X 3.5B, Monitor de Procesamiento de Datos de Tiempo y UPA (Análisis y Programación de Usuario, UPA por sus siglas en inglés - User Programming and Analysis)).

Compuestos (Fármacos)

A todos los compuestos (fármacos) se les ajusta el pH entre 6.5 y 7.5 y se administran a un volumen de 4mL /kg. Tras la administración del compuesto

(fármaco), los animales se devuelven a su jaula original hasta el momento de la evaluación.

Análisis

La grabación se lleva a cabo a través de una serie de análisis estadísticos y de Fourier para filtrar (entre 20-24kHz) y para calcular los parámetros de interés. Los datos se expresan como el promedio $\pm$ S.E.M. La significancia estadística se evalúa usando una prueba T para la comparación entre las ratas incautas y las tratadas con LPS, y ANOVA de una vía seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunnett (post-hoc) para la eficacia de los fármacos. Una diferencia entre grupos se considera significativa con un valor p mínimo de ≤ 0.05 . Los experimentos se repiten dos veces como mínimo.

Determinación de la hiperalgesia térmica usando la prueba plantar de Hargreaves

Administración de FCA o carragenato

Adyuvante completo de Freund (FCA): SIGMA cat.# F 5881, *Mycobacterium tuberculosis* (H37Ra, ATCC 25177), 1mg/mL, muertas por calor y secadas, 0.85 mL de parafina, 0.15 mL de monooleato de dianhidro-D-manitol. O carragenato Lambda tipo IV(Cg): SIGMA cat.# C- 3889, (Gelatina, vegetal; musgo irlandés), (solución al 1.0%) en NaCl.

Las inyecciones se hacen con una jeringa Hamilton con una aguja estéril de tamaño 26G5/8". Las ratas se manipulan y se ponen en la cámara para anestesia con isofluorano. Cuando se alcanza el efecto deseado, se remueve la rata y se pone en decúbito ventral (posición esternal). La pata trasera izquierda se sujeta y se introduce la aguja subcutáneamente, región ventral, entre la almohadilla del dedo # 2 y el # 3 con el fin de alcanzar la mitad de la pata (área metatarsal). Finalmente, se inyecta lentamente un volumen de 100 μ L de FCA, o 100 μ L de solución de carragenato en la pata, y se aplica una pequeña presión durante 3-4 segundos tras la remoción de las agujas.

Si los animales se despiertan durante el procedimiento, se devuelven a la cámara de inhalación hasta alcanzar el efecto deseado.

Luego de la inyección intraplantar, a los animales se les permite despertar en su jaula, bajo observación.

Para el tratamiento con FCA, a las ratas se les permite desarrollar el proceso inflamatorio durante 48 horas. Para el tratamiento con carragenato, a las ratas se les permite desarrollar el proceso inflamatorio durante 3 horas. En la mañana de la evaluación, las ratas se llevan al laboratorio (en sus jaulas) y se les permite habituarse a la habitación durante al menos 30 minutos.

Sitio de evaluación

El estímulo con calor se aplica al centro de la superficie plantar, entre las almohadillas. El sitio de la evaluación debe estar en contacto con el vidrio, sin orina o heces entre éstos, con el fin de mantener las propiedades correctas de transferencia de calor del vidrio a la piel.

El aparato plantar consiste de una caja con una plataforma superior de vidrio, la superficie de vidrio se mantiene a 30°C mediante un mecanismo interno de retroalimentación. Bajo esta plataforma de vidrio se encuentra un bombillo en un brazo movable, con un espejo debajo para permitir que la luz se dirija bajo la pata de la rata. Cuando la luz se activa, brilla a través de una abertura de ~2mm de diámetro. El experimentador activa la luz y sensores automáticos apagan la luz cuando se remueve la pata; una interrupción de 20.48 segundos asegura que no haya daño en los tejidos en caso de que la rata no remueva su pata. El experimentador también puede apagar la luz en cualquier momento. Un temporizador registra el tiempo que dura activada la luz.

Flujometro: mide el flujo/cm² cuando se activa la luz. Éste debe mantenerse a ~97-98; el flujo se puede modificar ajustando el dispositivo plantar, pero nunca se debe cambiar durante el experimento.

Curso del tiempo

El experimento se puede llevar a cabo tras periodos de tiempo variables luego de la inducción de la inflamación. La hiperalgesia se mide 48 horas después de la inyección de FCA o 3 horas después de la inyección de carragenato.

Procedimiento de la evaluación:

Ratas incautas: Para establecer una curva de dosis respuesta, se usa un grupo de 7 ratas como grupo control; éstas se anestesian con las 28 ratas restantes, pero no se les aplica ninguna inyección. La evaluación del grupo incauto se debe hacer antes de comenzar o inmediatamente después del experimento, con el mínimo estrés posible, las ratas se ponen en cajas individuales de Plexiglas (14 x 21 x 9cm) sobre el dispositivo plantar, y se les permite habituarse por un periodo de 30 minutos. Cuando los animales están listos para la evaluación, se pone la luz directamente debajo del sitio de evaluación y se activa, y se registra el estado latente de retiro. Se toma una segunda lectura después de un periodo de 5-8 minutos, para permitir que la temperatura de la piel regrese a la normalidad, y las ratas se retiran y se devuelven a sus jaulas.

Valores de línea base: Las 28 ratas restantes (divididas en 4 grupos) a las que se les inyectó FCA (o carragenato) se ponen en cajas individuales en la máquina, y se les permite habituarse durante 30 minutos. El experimentador debe verificar el grado de inflamación de la pata y verificar si hay decoloración. El estímulo con calor se pone bajo el sitio de evaluación y se registra el estado latente de retiro; se toman dos lecturas, como en el caso anterior. La comparación de estos valores de línea base con los de los animales incautos permite establecer si se presenta hiperalgesia.

Evaluación post-fármaco:

Cuando se ha establecido la hiperalgesia, se inyectan las ratas con el compuesto de interés. Cada compuesto se prepara y se disuelve en el vehículo más apropiado de acuerdo con procedimientos estándar. La ruta de administración, dosis, volumen y tiempo de evaluación tras la inyección es específica para el compuesto (o clase de compuestos). Cuando se evalúan los compuestos 20-30 minutos después de la inyección, como el caso de las inyecciones intravenosas o subcutáneas, las ratas se ponen en el aparato plantar y se les permite habituarse mientras el fármaco hace efecto. Cuando se evalúan los compuestos a los 60 minutos o más después de la inyección, las ratas se devuelven a su jaula original con sus compañeros de jaula originales. Las ratas siempre se devuelven a sus jaulas originales con sus compañeros de jaula originales para minimizar el estrés del re-establecimiento de una estructura social dentro de un grupo de ratas. 30 minutos después, las ratas se ponen en el dispositivo plantar y se les permite habituarse a la máquina plantar durante 30

minutos. La evaluación se lleva a cabo como se describió anteriormente. Se hacen dos lecturas.

Criterios para la evaluación:

- 5 El animal debe estar calmado y tranquilo, aún alerta, y en la posición correcta, sin orina o heces entre la piel de la pata y la superficie de vidrio de la máquina. No debe evaluarse un animal si:
- El animal está en locomoción, incluyendo olfateando, aseándose y explorando
 - El animal está durmiendo.
 - El animal muestra signos obvios de estrés (inmovilidad tónica, vocalizaciones, orejas caldas), a menos que estos sean resultado de un efecto secundario del compuesto y no se puedan evitar.
 - El animal se encuentra en una posición tal que la pata no está en contacto directo con el vidrio (si la pata descansa sobre la parte superior de la cola);
 - La pata del animal muestra una coloración azul como resultado de una mala inyección. En este caso, el animal se excluye completamente del experimento (al inicio).
- 10
- 15

- Cuando hay orina o heces se saca el animal, se limpia la superficie de vidrio y se reemplaza el animal. Cuando el animal está durmiendo o exhibe inmovilidad tónica, el experimentador puede mover suavemente la caja o su mano frente a la caja para elicitare un comportamiento de atención de corto plazo. Se debe observar atentamente el comportamiento del animal a lo largo de la evaluación.
- 20

Re-evaluación:

- 25 En cualquier momento durante el experimento, si el experimentador no tiene certeza de que la respuesta de retiro de la pata no fue una respuesta al estímulo con calor, el animal se puede evaluar nuevamente después de 5-8 minutos. Esto se puede deber a que el animal se movió de repente u orinó o defecó mientras se estaba aplicando el estímulo.
- 30

Respuestas aceptables:

- Cualquiera de las siguientes se considera una respuesta al estímulo con calor.
- Movimiento de retiro de la pata del vidrio (en ocasiones seguido de la lamida de la pata)
 - Movimiento lateral del cuerpo (contralateral a la pata estimulada)
- 35

- Los dedos se retiran del vidrio
- La región centropalmar (pata media) de la pata inflamada se remueve del vidrio

Análisis

- 5 Los datos se expresan como el promedio $\pm$ S.E.M. La significancia estadística se evalúa usando una prueba T para la comparación entre las ratas intactas y las inflamadas, y un análisis ANOVA de una vía seguido de una prueba de comparación múltiple de Dunnett (post-hoc) para la efectividad del fármaco. Se considera que una diferencia entre grupos es significativa con un valor p mínimo
- 10 de ≤ 0.05 .

METABOLISMO DEL FÁRMACO Y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

- De manera sorprendente se encontró que se mejoran una o más propiedades metabólicas y farmacocinéticas de los fármacos debido a la
- 15 sustitución con flúor en el bencilo inferior del fragmento bencil-piperazina de fórmula I. En una realización, se encontró que para los compuestos de la presente invención, ciertos metabolitos reactivos se reducen o se eliminan. En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención proveen biodisponibilidad mejorada, lo que puede ser resultado de su débil afinidad con 2D6 y 3A4
- 20 citocromo P450. Los siguientes ensayos demostraron uno o más de estas sorprendentes propiedades de estos compuestos.

Incubaciones microsomales

- De manera individual, se incubó un compuesto de la presente invención
- 25 (concentración inicial nominal 10 μ M) con microsomas de hígado de rata (0.5 mg/mL proteína) en buffer KH_2PO_4 0.1M (pH 7.4) con MgCl_2 5 mM y reactivo secuestrante 5 mM (glutatión(GSH), N-acetilcisteína (NAC), o CH_3ONH_2) durante 60 min a 37°C. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de NADPH (1 mM) y se interrumpieron mediante la adición de un volumen igual de acetonitrilo
- 30 acidificado (ácido fórmico 0.1%) a la mezcla de incubación.

Incubación de hepatocitos

De manera individual, se incubó un compuesto de la presente invención (concentración inicial nominal 10 μ M) con hepatocitos aislados de rata frescos

(Sprague Dawley) y de perro (Beagle) criopreservados (1×10^6 células/mL) a pH 7.4 a 37°C durante 1 hora. Las mezclas de incubación de hepatocitos contenían Medio Williams E suplementado con HEPES 25 mM, solución ITS-G 1% (Life Technologies, Cat. No.41400-045), HEPES 10 mM (pH 7.4), y L-glutamina 2 mM.

5 Las incubaciones se interrumpieron mediante la adición de un volumen igual de acetonitrilo acidificado (ácido fórmico 0.1%) a la mezcla de incubación.

Análisis CL-EM

10 Luego de la precipitación de proteínas, se analizaron los metabolitos en los sobrenadantes de las muestras mediante CL-EM de barrido completo. La información del peso molecular se obtuvo para cada metabolito detectado. Se analizaron los patrones de fragmentación a partir de experimentos de CL-EM/EM adicionales para ayudar a asignar las estructuras de los metabolitos primarios.

15 **Instrumentos**

HPLC	HP 1100 HPLC System (Hewlett Packard, D-76337 Waldbronn, Germany)
EM	LCQ (Finnigan Corporation, 355 River Oaks Parkway, San Jose, CA)

Condición de EM (LCQ)

Voltaje de la fuente	4.5 Kv
Temperatura capilar	180 °C
Flujo de gas de recubrimiento	80
Flujo del gas auxiliar	5
Tipo de la fuente	EPI
Modo de ionización	Positiva

Condiciones de HPLC

Columna	Phenomenex Synergi MAX-RP, 4 µ, 2.0 × 150 mm (Phenomenex, Torrance, CA)
Fase móvil	A = ácido fórmico 0.1% en agua, B = ACN
Velocidad de flujo	0.2 mL/min
Temperatura	45 °C
Detección	Espectrómetro de masas LCQ

20

Método del gradiente

Tiempo	A	B
0	90	10
30	40	60
30.1	10	90
33	10	90
33.1	90	10
40	90	10

Resultados de la evaluación

Las vías primarias de biotransformación observadas para los compuestos son N-deetilación, N-dealquilación e hidroxilación. Para el compuesto de la presente invención, que tiene un fragmento bencil-piperazinil sustituido con flúor, no se detectaron aductos de glutatión en el benceno en incubados de hepatocito de rata. En contraste, se observaron algunos aductos de glutatión en el anillo en incubados de hepatocito de rata para compuestos similares sin el anillo de benceno sustituido con flúor.

MÉTODOS DE MICRODIÁLISIS IN VIVO

Procedimiento

Las ratas se asignan de manera aleatoria a ocho grupos de tratamiento: vehículo-tranquilo, vehículo-estrés, fármaco-tranquilo, fármaco-estrés. Se implantan sondas de microdiálisis (CMA/12, 4 mm de longitud de membrana para corteza prefrontal media) en el cerebro 2 horas antes del experimento y se les introduce CSF artificial (aCSF, CMA Microdialysis AB) a una velocidad de flujo de 1.1 mL/min durante 2 horas para estabilizar la línea base. Se recolectan tres muestras de 20 minutos para definir la línea base, los animales se inyectan intraperitonealmente con el vehículo o los compuestos y se recolectan las muestras durante las siguientes 5 horas. El programa de paradigma de estrés se inicia 20 minutos después de la administración de los compuestos. Las muestras se inyectan inmediatamente (en línea) en los sistemas HPLC, para el análisis de las concentraciones de monoamina. Se promedian las concentraciones de neurotransmisores en 3 muestras recolectadas antes de la administración de los compuestos/vehículo y se definen como línea base (100%). Las concentraciones

de neurotransmisores en los microdializados subsecuentes se expresan como porcentajes de los niveles de la línea base.

Procedimiento de estrés

- 5 Para el procedimiento de estrés, se usan cajas estándar de anulación pasiva, equipadas con luces, generador de tonos y de choques, (Med Associates, Inc). Las cajas se ponen en cámaras atenuadoras de sonido. El paradigma de estrés se presenta luego de un día. Los animales se adaptan a la cámara durante dos horas y luego se exponen durante 6 minutos a una serie de destellos de luz, seguidos de choques eléctricos en los pies (duración: 0.5 segundos, intensidad: 1.5 mA, 10 choques en total). El grupo "tranquilo" se expone a cámaras con luces, pero no recibe choques. 40 minutos después se repite la secuencia de luces para los animales, pero no se administran choques.

15 Administración de los fármacos.

Todos los compuestos se disuelven en agua destilada estéril (Vehículo) y se administran intraperitonealmente (IP) 20 min antes del procedimiento de estrés.

Detección por HPLC y electroquímica.

- 20 El sistema HPLC consiste de una bomba 5041, detector modelo 5200A Coulochem II, columna MD-150 3 x 150 mm, celda amperométrica modelo 5041 (todo de ESA Inc) y un inyector en línea (de BAS Inc). La fase móvil es Na_2HPO_4 75 mM, EDTA 25 mM, ácido 1-octanosulfónico 1.7 mM, trietilamina 100 $\mu\text{L/L}$, acetonitrilo 10%, pH 3.0. El potencial se fija en +0.65V, el flujo se mantiene en 0.3 mL/min. Los datos se recolectan usando un sistema de computador de adquisición/análisis (Computador 501 y Software A/D, ESA, Inc), se integran y se transfieren a un software spreadsheet/graphic para futuros análisis.

- 30 Cuando los grupos de 6-8 ratas, preparadas con sondas de microdialisis intracerebral puestas en la corteza prefrontal media (donde la señal neuroquímica es más fuerte), se someten a al paradigma de acondicionamiento descrita anteriormente, se observan incrementos de norepinefrina (NE) y dopamina en los animales tratados con el vehículo. Algunos compuestos de la invención bloquean el incremento sostenido de NE y dopamina.

Método del Modelo de Ansiedad Geller-Seifter

En la evaluación de conflicto, se entrenan animales hambrientos para presionar una palanca de entrega de alimento en una cámara operante estándar bajo dos condiciones. En la primera condición, a la que se hace referencia como el componente no suprimido, la comida se entrega tras un promedio de 17 presiones a la palanca (también llamada un programa de refuerzo VR17). En la segunda condición, a la que se hace referencia como el componente suprimido que es señalado por destellos de luz dentro de la cámara de operación, la comida también se entrega tras un promedio de 17 presiones a la palanca, pero se administra un choque eléctrico al piso de la jaula bajo un programa VR17 diferente. Las sesiones diarias consisten de 5 presentaciones alternadas de cada tipo de componente: suprimido (duración de 3 minutos) y no suprimido (duración de 3 minutos). El número de presiones a la palanca en el componente suprimido es obviamente menor en relación con el componente no suprimido. Los agentes anti-ansiedad tales como diazepam en algunos rangos de dosis, incrementan el número de presiones a la palanca que hacen los animales en el componente suprimido, sin alterar el número de presiones a la palanca que se hacen en el componente no suprimido. Algunos compuestos de la invención, se perfilan como ansiolíticos en este procedimiento.

20

EJEMPLOS

La invención será descrita en mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos que describen métodos mediante los cuales se pueden preparar, purificar, analizar y evaluar biológicamente los compuestos de la presente invención, los cuales no se deben interpretar como limitantes de la invención.

25

INTERMEDIARIO 1: 4-Yodo-N,N-dietilbenzamida

A una mezcla de cloruro de 4-yodo-benzoilo (75 g) en 500 mL de CH_2Cl_2 , se adicionó una mezcla de Et_3N (50 mL) y Et_2NH (100 mL) a 0 °C. Tras la adición, se permitió durante una hora que la mezcla de reacción resultante alcanzara la temperatura ambiente y se lavó con cloruro de amonio saturado. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se recristalizó a partir de hexanos calientes dando 80 g del INTERMEDIARIO 1.

30

INTERMEDIARIO 2: 4-[hidroxi(3-nitrofenil)metil]-N,N-dietilbenzamida

Se disolvió N,N-Dietil-4-yodobenzamida (5.0 g, 16 mmol) en THF (150 mL) y se enfrió hasta -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se adicionó gota a gota n-BuLi (15 mL, solución 1.07 M en hexano, 16 mmol) durante 10 minutos a una temperatura desde -65 hasta -78 °C. Posteriormente, la solución se canuló a 3-nitrobenzaldehído (2.4 g, 16 mmol) en tolueno/THF (aprox. 1:1, 100 mL) a -78 °C. Después de 30 minutos se adicionó NH₄Cl (acuoso). Tras la concentración al vacío, la extracción con AcOEt / agua, el secado (MgSO₄) y la evaporación de la fase orgánica, se purificó el residuo por cromatografía en sílice (0 – 75% AcOEt / heptano) dando el INTERMEDIARIO 2 (2.6 g, 50%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ_H 1.0-1.3 (m, 6H), 3.2 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.28 (m, 1H).

INTERMEDIARIO 3: N,N-dietil-4-[(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil]benzamida

Se adicionó bromuro de tionilo (2.58 mL, 33.6 mmol) a una solución de alcohol INTERMEDIARIO 2 (10.01g, 30.5 mmol) en diclorometano (200 mL). Luego de una hora a temperatura ambiente, se lavó la reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se lavó con diclorometano (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron.

El bromuro de bencilo crudo se disolvió en acetonitrilo (350 mL) y se adicionó piperazina (10.5g, 122 mmol). Después de calentar la reacción a 65°C durante una hora, se lavó la reacción con cloruro de amonio saturado / acetato de etilo y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando el INTERMEDIARIO 3 racémico.

INTERMEDIARIO 4b: N,N-dietil-4-[(R)-(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil] benzamida

Se disolvió el INTERMEDIARIO 3 racémico en etanol (150 mL) y se adicionó ácido di-p-toluoil-D-tartárico (11.79 g, 1 equivalente). El producto se precipitó tras un periodo de 12 horas. El sólido se recolectó por filtración y se redisolvió en etanol en reflujo hasta que todo el sólido se disolviera (aproximadamente 1200 mL de etanol). Al enfriarse, se recolectó el sólido por filtración y la recristalización se repitió una segunda vez. El sólido se recolectó por

filtración, se trató con hidróxido de sodio acuoso (2 M) y se extrajo con acetato de etilo. Posteriormente, se secó el extracto orgánico (Na_2SO_4), se filtró y se concentró dando 1.986 g del INTERMEDIARIO 4b.

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.11 (br s, 3H), 1.25 (br s, 3H), 2.37 (br s, 4H), 2.91 (t, J = 5 Hz, 4H), 3.23 (br s, 2H), 3.52 (br s, 2H), 4.38 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.47 (t, J= 8 Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.30-8.32 (m, 1H).

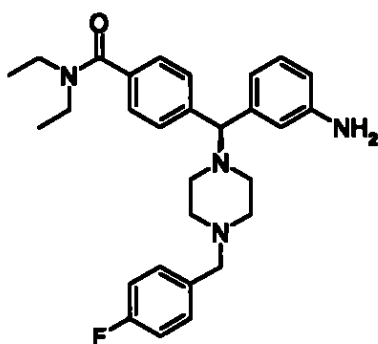
La pureza quiral se determinó por HPLC con las siguientes condiciones:

10 Columna: Chiralpack AD (Daicel Chemical Industries)
 Velocidad de flujo: 1 mL/minuto
 Tiempo de la corrida: 30 minutos a 25 °C
 Isocrático etanol 15% (que contiene dietilamina 0.1% v/v)
 hexanos 85% (que contiene dietilamina 0.1% v/v)
 15 Tiempo de retención de la molécula: 20 minutos

INTERMEDIARIO 4a: *N,N*-dietil-4-[(S)-(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil] benzamida

20 El enantiómero (S) del INTERMEDIARIO 4a se puede obtener llevando a cabo el proceso de resolución anterior con ácido di-*p*-toluolil-L-tartárico.

COMPUESTO 1: 4-[(S)-(3-aminofenil)[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]metil]-*N,N*-dietilbenzamida



25 A una solución del INTERMEDIARIO 4a (467 mg) en 1,2-dicloroetano (13 mL) se adicionaron 4-fluorobenzaldehído (252 μL ; 2 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (498 mg; 2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas y se concentró. Se adicionó bicarbonato de sodio saturado, la solución acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano y las
 30 fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y

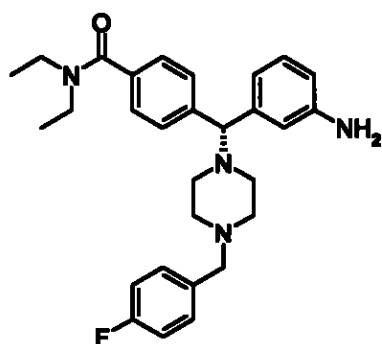
se concentraron. Los compuestos se disolvieron en una mezcla de etanol, tetrahidrofurano, agua y cloruro de amonio saturado (4 mL; relación: 4:2:1:1 v/v). Se adicionaron nanopartículas de hierro (3 puntas de la espátula) y la solución se calentó en el microondas a 150°C durante 10 minutos. La mezcla resultante se enfrió, se filtró a través de celita y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1% a 5% de MeOH en diclorometano. El producto obtenido se disolvió en diclorometano al que se le adicionó 1.2mL de HCl 1M en éter. Se removió el solvente y se aisló el producto como la sal clorhidrato dando el COMPUESTO 1 (164 mg, 30% de rendimiento) como un sólido incoloro.

Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC quiral): > 99%;

RMN ¹H (400MHz, CD₃OD), 1.08 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 3.20-3.26 (m, 4H), 3.51-3.54 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.70-7.82 (m, 4H).

Se encontró: C, 54.63; H, 6.49; N, 8.68. El C₂₈H₃₈N₄O₂ x 4.1 HCl x 0.8 H₂O x 0.1 C₄H₁₀O tiene: C, 57.67; H, 6.51; N, 8.67%.

COMPUESTO 2: 4-[(R)-(3-aminofenil)]4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]metil)-N,N-dietilbenzamida



A una solución del INTERMEDIARIO 4b (5.790g, 14.6 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 mL) se adicionaron 4-fluorobenzaldehído (2.04 mL, 19.0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (4.02g, 19.0 mmol). Después de 20 horas a temperatura ambiente, se detuvo la reacción con bicarbonato de sodio acuoso y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash, eluyendo con acetona de 30% a 50% en hexanos dando una espuma incolora (5.285g, 71%), que era el intermediario nitro. El intermediario nitro (5.285g, 10.4 mmol) se disolvió en una mezcla de etanol, tetrahidrofurano, agua y cloruro de amonio acuoso saturado (relación 4:2:1:1 v/v) (100 mL) y se adicionaron gránulos de hierro (0.63mg, 11.5

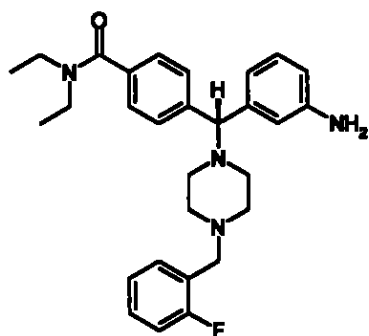
55

mmol). La reacción se calentó a reflujo y periódicamente se adicionaron más gránulos de hierro. Después de 24 horas en reflujo (90 °C), la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de celita y se concentró. Se adicionaron bicarbonato de sodio acuoso y diclorometano al residuo; la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó en gel de sílice eluyendo con metanol desde 1% hasta 5% en diclorometano dando el COMPUESTO 2 (3.505g) como una espuma de color amarillo pálido. Adicionalmente, se obtuvo material impuro a partir de la cromatografía flash anteriormente mencionada, el cual se re-purificó mediante una segunda cromatografía flash, eluyendo con un gradiente 100% acetato de etilo a 5% metanol en acetato de etilo dando 0.949g adicionales del COMPUESTO 2. Material combinado obtenido: 4.454g (90% de rendimiento). Pureza (HPLC): > 99%; Pureza óptica (HPLC Quiral): > 99%;

RMN ¹H (400MHz, CD₃OD), 1.08 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 3.20-3.26 (m, 4H), 3.51-3.54 (m, 6H), 4.43 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.70-7.82 (m, 4H).

Se encontró: C, 54.00; H, 6.34; N, 8.47. El C₂₉H₃₅FN₄O x 4.7 HCl x 0.2 C₄H₁₀O x 0.1 H₂O tiene C, 54.02; H, 6.37; N, 8.46%.

COMPUESTO 3: 4-[(R)-(3-aminofenil)][4-[(2-fluorofenil)metil]-1-piperazinil] metil]-N,N-diethyl-benzamida



A una solución del INTERMEDIARIO 4b (298 mg, 0.752 mmol) en 1,2-dicloroetano (8.5 ml) se adicionaron 2-fluorobenzaldehído (160 mg, 1.503 mmol, 2 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (319 mg, 1.503 mmol, 2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas y se concentró. Se adicionó bicarbonato de sodio saturado y la solución acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano; las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El crudo se

56

disolvió en una mezcla de etanol, tetrahidrofurano, agua y cloruro de amonio saturado (3 mL; relación 4:2:1:1 v/v). Se adicionaron nanopartículas de hierro (3 puntas de la espátula) y la solución se calentó en el microondas a 150°C durante 10 minutos. La mezcla resultante se enfrió, se filtró a través de celita y se concentró. El crudo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante HPLC de fase reversa (gradiente de CH₃CN 5-50 % en H₂O que contiene TFA 0.1 %) dando el COMPUESTO 3 (0.28 g, 46 % de rendimiento) como la sal TFA. Este material se liofilizó a partir de CH₃CN/H₂O produciendo un polvo amarillo pálido.

RMN ¹H (400MHz, CD₃OD) 1.08 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.39 (br s, 2H), 3.02 (br s, 2H), 3.18-3.38 (m, 4H), 3.43 (br s, 2H), 3.52 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 7.09 (dt, J = 2.3, 6.8 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 6H), 7.52-7.60 (m, 4H).

Anal. Calculado para C₂₉H₃₅FN₄O x 2.8 TFA x 0.4 H₂O: C, 51.88; H, 4.86; N, 6.99. Se encontró: C, 51.89; H, 4.89; N, 6.97%.

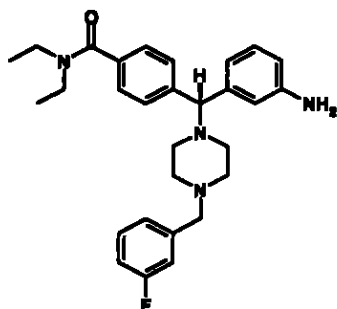
E. M. (calculado): 475.3 (MH⁺),

E. M. (encontrado): 475.2 (MH⁺).

HPLC: k': 2.35; Pureza: >99% (215nm), >99% (254nm), >99% (280nm). Condiciones HPLC: Zorbax C-18, gradiente 10-95% B, flujo: 1mL/min, 25°C, A: TFA 0.1% en H₂O, B: TFA 0.1% en MeCN.

Rotación: [α]_D¹⁸ = - 8.91 (c = 1.179, MeOH).

COMPUESTO 4 4-[(R)-(3-aminofenil)[4-[(3-fluorofenil)metil]-1-piperazinil] metil]-N,N-dietil-benzamida



A una solución del INTERMEDIARIO 4b (281 mg, 0.709 mmol) en 1,2-dicloroetano (8 mL) se adicionaron 3-fluorobenzaldehído (180 mg, 1.417 mmol, 2 eq) y triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1.417 mmol, 2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas y se

57

concentró. Se adicionó bicarbonato de sodio saturado, la solución acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto se disolvió en una mezcla de etanol, tetrahidrofurano, agua y cloruro de amonio saturado (3 mL; relación 4:2:1:1 v/v). Se adicionaron nanopartículas de hierro (3 puntas de la espátula) y la solución se calentó en el microondas a 150°C durante 10 minutos. La mezcla resultante se enfrió, se filtró a través de celita y se concentró. El producto resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante HPLC de fase reversa (gradiente de 5-50 % de CH₃CN en H₂O que contiene TFA 0.1 %) dando el COMPUESTO 4 (0.375 g, 65 % de rendimiento) como la sal TFA. Este material se liofilizó a partir de CH₃CN/H₂O para producir un polvo amarillo pálido. RMN ¹H (400MHz, CD₃OD)

1.08 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.38 (br s, 2H), 3.00 (br s, 2H), 3.16-3.28 (m, 4H), 3.40 (br s, 2H), 3.51 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.56 (s, 1H), 7.18 (ddd, J = 1.2, 2.3, 7.8 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 1.0, 2.7, 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

Anal. Calculado para C₂₉H₃₅FN₄O x 2.7 TFA x 1.1 H₂O: C, 51.50; H, 5.01; N, 6.98.

Se encontró: C, 51.52; H, 5.01; N, 6.87%.

E.M.(calculado): 475.3 (MH⁺),

E. M. (se encontró): 475.2 (MH⁺).

HPLC: k': 2.43; Pureza: >99% (215nm), >99% (254nm), >99% (280nm).

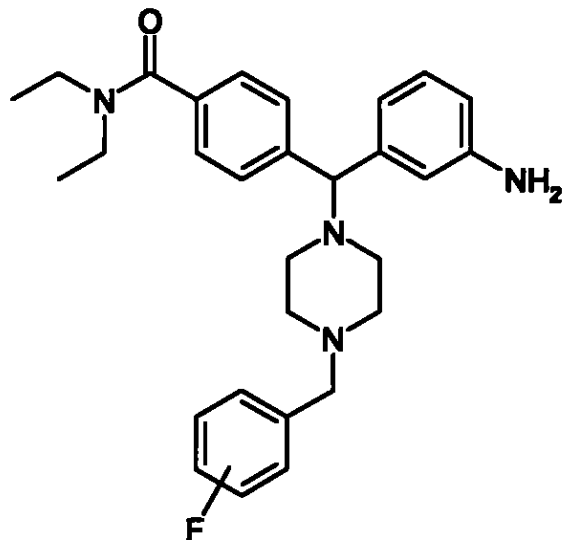
Condiciones de HPLC: Zorbax C-18, gradiente 10-95% B, flujo : 1mL/min, 25°C, A: TFA 0.1% en H₂O, B: TFA 0.1% en MeCN.

Rotación: [α]_D¹⁸ = - 8.94(c = 1.04, MeOH)

57

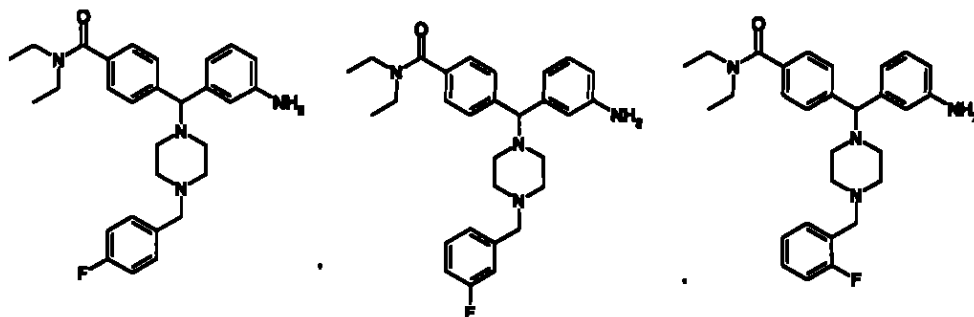
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula I, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, solvatos del mismo, profármacos del mismo, diasteroisómeros del mismo, uno o más enantiómeros del mismo y mezclas de los mismos:



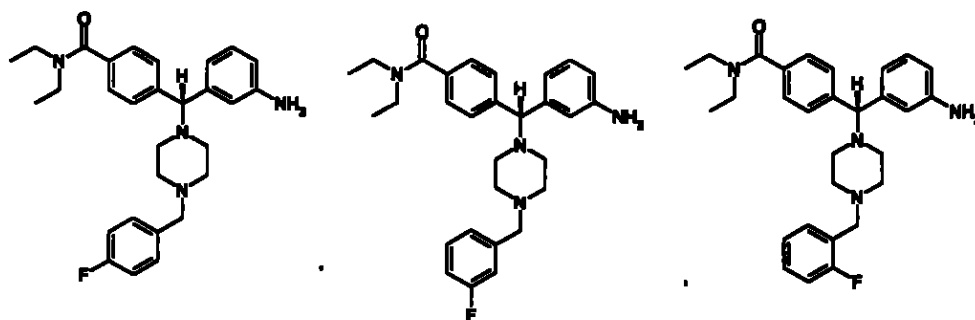
(I)

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:



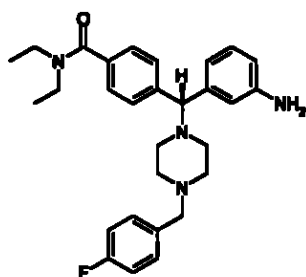
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, uno o más enantiómeros aislados de los mismos y mezclas de los mismos.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:



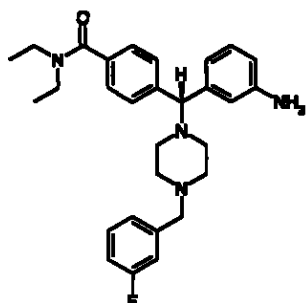
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:



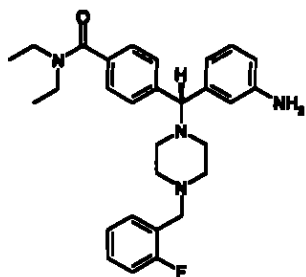
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:



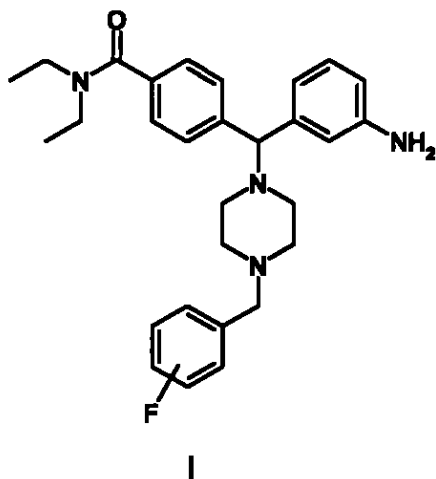
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para su uso como medicamento.
- 8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor, la ansiedad o la depresión.
- 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10. Un método para la terapia del dolor en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal en necesidad de dicha terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
- 11. Un método para la terapia de la ansiedad en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal en necesidad de dicha terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
- 12. Un método para la terapia de la depresión en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal en necesidad de dicha terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
- 13. Un método para la terapia de la enfermedad de Parkinson en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal en necesidad de dicha terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
- 14. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende:



Hacer reaccionar *N,N*-dietil-4-[(3-nitrofenil)(1-piperazinil)metil] benzamida con $R-CH_2X$ o $R-CHO$ para formar un compuesto intermediario;

- 5 reducir dicho compuesto intermediario con un agente reductor apropiado, en donde

R se selecciona de 2-fluorofenil, 3-fluorofenil y 4-fluorofenil; y

X se selecciona de Cl, I, Br, -OTs (tosilo) y -OMs (mesilato).

- 10 15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho agente reductor puede seleccionarse de hidrógeno, hierro y zinc.

16. Un compuesto seleccionado de 4-[(*S*)-(3-aminofenil)[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]metil]-*N,N*-dietilbenzamida enantioméricamente pura; 4-
 15 {(*R*)-(3-aminofenil)[4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il]metil]-*N,N*-dietilbenzamida enantioméricamente pura; 4-[(*R*)-(3-aminofenil)[4-[(2-fluorofenil)metil]-1-piperazinil]metil]-*N,N*-dietil-benzamida enantioméricamente pura; 4-[(*R*)-(3-aminofenil)[4-[(3-fluorofenil)metil]-1-piperazinil] metil]-*N,N*-dietil-benzamida enantioméricamente pura y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

25

PATENTE DE INVENCION **[x]** **MODELO DE UTILIDAD** **[]**

- COMPLETA [x] INCOMPLETA []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

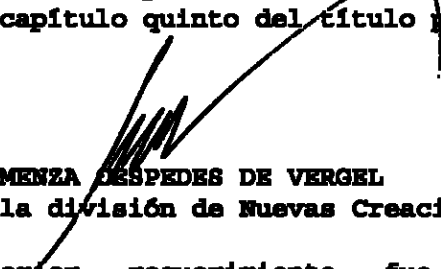
REFERENCIA	Radicación No.	07 3336
	Solicitud internacional	PCT/SE2005/001186
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1540

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

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

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA DESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007
adpa10