

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° 07-8177

54. TÍTULO "NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIPERIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/067 A61K31/4453 // A61K31/4545 // A61K31/4704 // A61P25/00

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 22 2007

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RAD: U/-008177- -00000-0000
Fee: 2007-01-29 18:00:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Trib. 11 PATENTE Y U
Cva: 3/8 FASE NACIONAL
Art 411 PRESENTACION
Folios: 04

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: SE-15185 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@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: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **FOLMER, James; HUNT, Simon Fraser; HAMLEY, Peter y WESOLOWSKI, Steven.**

Dirección: AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5 RH y Am Neuenhainer Wald 25, 61462 Koenigstein.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América, Inglaterra y Alemania

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2005/001187

Fecha: 27/07/05

Publicación Internacional No. WO 2006/014134 A1

Fecha: 09/02/06

⑥

Título (54) "NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIPERIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 285/067 A61K31/4453 // 31/454
A61K31/4545 // A61K31/4304 // A61P25/24

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

02/08/04

(31) Número de Solicitud

0401989-1

⑨

Comprobante de Pago No. 07 - 6.815 Fecha: 23/01/07

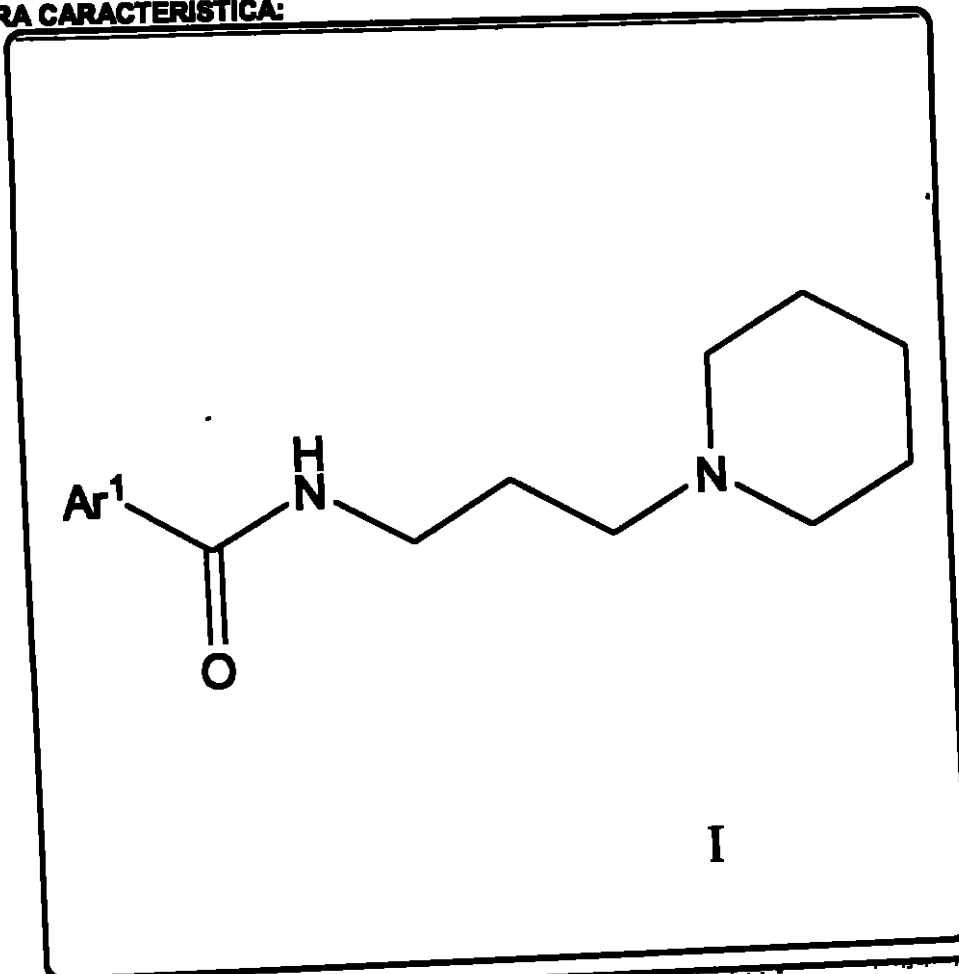
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio originalmente presentado en fase internacional con su traducción, anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones y notificación de cambio de nombre del inventor Hunt Simon Fraser con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 6.815
FECHA : ENERO 23 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-008177- -00000-0000
Fec: 2007-01-28 18:00:17 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYI
EVS: 3/8 PASIONACIONALI
W 411 PRESENTACION
Folios: 04

CONSIGNACION

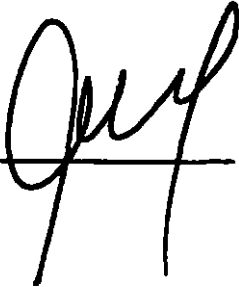
DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
LLORENA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54692438	23/01/2007	5,274,220.00

C O N C E P T O

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES 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 está 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

4

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
LLORED, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

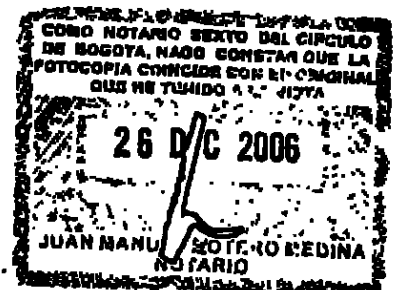
Certificación Notarial

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




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

5

APOSTILLA

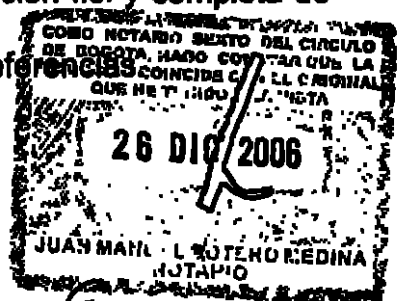
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961).

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
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

ASUNTO:
 2006-01-26
 2006-01-26
 2006-01-26

2006-01-26

2006-01-26
 Martha Arceaga
 2006-01-26
 2006-01-26
 2006-01-26

COMO NOTARIO SEYIN DEL CIRCULO
 DE BOUNTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE ME FUE PRESENTADO
 26 DIC 2006
 JUAN MANUEL RUIZ MEDINA
 NOTARIO

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
designé, 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 creyeren 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

6.
The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation
organized and existing under the laws of
Sweden,

domiciled at

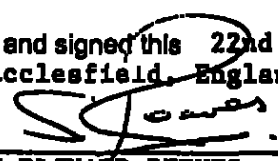
SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, of Bogota, 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,
recourses 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.

26 DIC 2006
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for
protocolization of this document and of any power of
attorney by any one of them conferred in our name,
before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 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, comparció
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 authorized 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
ostampado 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

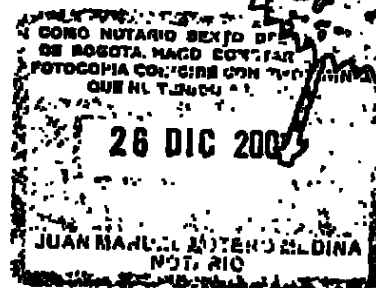
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorized signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

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 Hailg Elmerdjian
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

Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004

5. at London/à Londres

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**

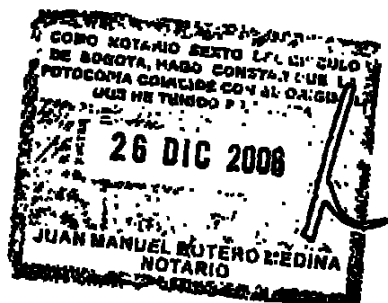
9. Stamp:
timbre:

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.



Rebro Folios 10, 11 Yargelas

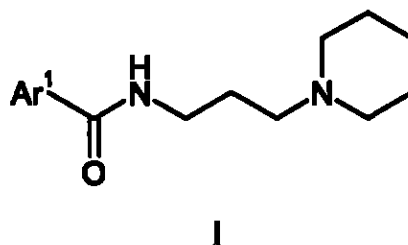
Expediente No		07.008177.	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arte final			

 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: 07008177		(51) Int Cl: C07D 285/087	
(22) Fecha de solicitud: 29-01-07		(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0401989-1	02-08-04	SE
		(72) Inventor(es): FOLMER, James; HUNT, Simon Fraser; HAMLEY, Peter y WESOLOWSKI, Steven	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 02-03-07		(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 2006/014134 A1
	No. de solicitud PCT/SE2005/001187		
(54) Título: NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIPERIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION			

Resumen - Reivindicación(es):

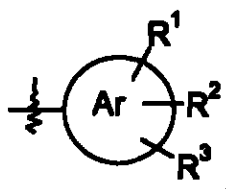
Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas del mismo:



en donde

Ar¹ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₉, en donde dicho arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₉ son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -OCF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₆, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₄ o alquencilo C₂₋₄ y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxilo y halógeno, o Ar¹ está representado por



en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001187

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D 295/067, C07D 213/04, C07D 235/08, C07D 249/18, C07D 209/08,
C07D 307/79, C07D 215/20, A61K 31/4453, 31/454, 31/4545, 31/4704, A61P25/24

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)

IPC7 : C07D

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, DATO WPI, 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 2004048319 A1 (7TM PHARMA A/S), 10 de Junio de 2004 (10.06.2004)	1-10
X	WO 03087045 A1 (7TM PHARMA A/S), 23 de Octubre de 2003 (23.10.2003)	1-10
X	WO 9633713 A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 31 de Octubre de 1996 (31.10.1996)	1-10
X	WO 9735860 A1 (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID RECTORADO), 2 de Octubre 1997 (02.10.1997)	1-10

☒ en el recuadro c se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'B' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

24 de Octubre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

26-10-2005

Nombre y dirección del correo de ISA/
Oficina de Patentes Sueca
Box 5055, S-102 42 Stockholm
Fax No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

EVA JOHANSSON/ES
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001187

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	FR 2396757 A2 (SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE), 2 de Febrero de 1979 (02.02.1979) —	1-10
X	WO 9901421 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY), 14 de Enero de 1999 (14.01.1999) —	1-2, 5, 7, 9-10
X	WO 0040237 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY), 13 de Julio de 2000 (13.07.2000) —	1-2, 5, 7, 9-10
X	RU 229475 C1 (ISSLEDOVATEL'SKIY INSTITUT KHIMICHESKOGO RAZNOOBRAZIYA), 27 de Mayo de 2004 (27.05.2004) —	1-2, 5, 7, 9-10
X	OSDENE, T.S. ET AL, "Dinámicos de pteridinocarboxamida. II reacción de 4,6-Diamino-5-mitroso pirimidinas con cianoacetamidas N-Sustituidas", J. Med. Chem. 1967, vol. 10, página 65 –página 171 —	1, 5, 7, 9-10
X	VON SCHMID, H. J. ET AL, "Efecto estérico y electrostático en la reacción de Schmidt", Helvetica Chimica Acta, Schweiz, 1956, volumen 39, página 607 – página 618 — —	1-4, 9-10

Forma PCT/ISA/210 (continuación de la hoja segunda) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001187**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inascrutables (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.: 8
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
La reivindicación 8 esta dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal para cirugía o para terapia, también como un método de diagnostico
.../....
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del 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 estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001187

Casilla II.1

método /Regla 39.1(iv). Sin embargo, una búsqueda se ha ejecutado para esta reivindicación. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001187

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9901421 A1	14/01/1999	AU 756586 B,C AU 8262698 A BR 9810385 A CA 2290509 A EP 0993437 A HR 980369 A JP 2002509536 T NZ 501277 A TW 221831 B US 6492363 B US 6506798 B US 20020022647 A US 20030149015 A ZA 9805726 A	16/01/2003 25/01/1999 05/09/2000 14/01/1999 19/04/2000 30/04/1999 26/03/2002 20/12/2002 11/10/2004 10/12/2002 14/01/2003 21/02/2002 07/08/2003 27/01/1999
WO 0040237 A1	13/07/2000	AU 2203800 A CA 2358438 A EP 1140067 A HU 0104933 A IL 144103 D JP 2002534381 T US D437027 S ZA 200104000 A	24/07/2000 13/07/2000 10/10/2001 29/04/2002 00/00/0000 15/10/2002 30/01/2001 16/08/2002
RU 229475 C1	27/05/2004	NINGUNA	

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001187

Documento de patentes citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2004048319 A1	10/06/2004	AU 2003226926 A AU 2003226929 A CA 2482341 A EP 1497260 A WO 03087045 A	00/00/0000 00/00/0000 23/10/2003 19/01/2005 23/10/2003
WO 03087045 A1	23/10/2003	AU 2003226926 A CA 2482341 A EP 1497260 A US D484490 S AU 2003226929 A WO 2004048319 A	00/00/0000 23/10/2003 19/01/2005 30/12/2003 00/00/0000 10/06/2004
WO 9633713 A1	31/10/1996	AT 203748 T AU 700842 B AU 6894896 A BR 9608223 A CA 2215359 A CN 1112929 B,C CN 1183041 A DE 69614164 D,T DK 732333 T EA 699 B EP 0732333 A,B SE 0732333 T3 ES 2159345 T GR 3037029 T HU 223973 B HU 9801386 A IL 117438 A JP 11502230 T NO 312893 B NO 974221 A NZ 315971 A PL 183867 B PL 322362 A PT 732333 T RO 119617 B SK 124297 A SK 283924 B TR 9700956 T US 5654320 A US 5798367 A US 5817676 A ZA 9601955 A	15/08/2001 14/01/1999 18/11/1996 29/12/1998 31/10/1996 02/07/2003 27/05/1998 25/04/2002 08/10/2001 28/02/2000 18/09/1996 01/10/2001 31/01/2002 29/03/2005 28/06/1999 23/12/2001 23/02/1999 08/07/2002 27/10/1997 28/01/1999 31/07/2002 19/01/1998 30/11/2001 28/01/2005 04/02/1998 04/05/2004 21/02/1998 05/08/1997 25/08/1998 06/10/1998 11/09/1997
WO 9735860 A1	02/10/1997	AU 2160797 A ES 2109190 A,B	17/10/1997 01/01/1998
FR 2396757 A2	02/02/1979	NINGUNA	

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Abril 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/001187

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 295/067, C07D 213/04, C07D 235/08, C07D 249/18, C07D 209/08, C07D 307/79, C07D 215/20, A61K 31/4453, 31/454, 31/4545, 31/4704, A61P25/24 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC7: C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, its search terms 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 2004048319 A1 (7TM PHARMA A/S), 10 June 2004 (10.06.2004)	1-10
X	WO 03087045 A1 (7TM PHARMA A/S), 23 October 2003 (23.10.2003)	1-10
X	WO 9633713 A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 31 October 1996 (31.10.1996)	1-10
X	WO 9735860 A1 (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID RECTORADO), 2 October 1997 (02.10.1997)	1-10
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24-October 2005		26-10-2005
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer EVA JOHANSSON/EB Telephone No. +46 8 782 25 00

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/001187

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2396757 A2 (SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE-DE-FRANCE), 2 February 1979 (02.02.1979)	1-10
X	WO 9901421 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY), 14 January 1999 (14.01.1999)	1-2,5,7,9-10
X	WO 0040237 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY), 13 July 2000 (13.07.2000)	1-2,5,7,9-10
X	RU 229475 C1 (ISSLEDOVATEL'SKIJ INSTITUT KHIMICHESKOGO RAZNOOBRAZIJA), 27 May 2004 (27.05.2004)	1-2,5,7,9-10
X	OSDENE, T.S. ET AL., "Pteridinacarboxamide Diuretics. II. Reaction of 4,6-Diamino-5-nitrosopyrimidines with N-Substituted Cyanoacetamides", J. Med. Chem. 1967, vol. 10, page 165 - page 171	1,5,7,9-10
X	VON SCHMID, H. J. ET AL., "Sterische und elektrostatische Effekte in der Schmidt-Reaktion", Helvetica Chimica Acta, Schweiz, 1956, volume 39, page 607 - page 618	1-4,9-10

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001187

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.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
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 REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001187

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/001187

WO	2004048319	A1	10/06/2004	AU	2003226926	A	00/00/0000
				AU	2003226929	A	00/00/0000
				CA	2482341	A	23/10/2003
				EP	1497260	A	19/01/2005
				WO	03087045	A	23/10/2003
WO	03087045	A1	23/10/2003	AU	2003226926	A	00/00/0000
				CA	2482341	A	23/10/2003
				EP	1497260	A	19/01/2005
				US	D484490	S	30/12/2003
				AU	2003226929	A	00/00/0000
				WO	2004048319	A	10/06/2004
WO	9633713	A1	31/10/1996	AT	203748	T	15/08/2001
				AU	700842	B	14/01/1999
				AU	6894896	A	18/11/1996
				BR	9608223	A	29/12/1998
				CA	2215359	A	31/10/1996
				CN	1112923	B,C	02/07/2003
				CN	1183041	A	27/05/1998
				DE	69614164	D,T	25/04/2002
				DK	732333	T	08/10/2001
				EA	699	B	28/02/2000
				EP	0732333	A,B	18/09/1996
				SE	0732333	T3	
				ES	2159345	T	01/10/2001
				GR	3037029	T	31/01/2002
				HU	223973	B	29/03/2005
				HU	9801386	A	28/06/1999
				IL	117438	A	23/12/2001
				JP	11502230	T	23/02/1999
				NO	312833	B	08/07/2002
				NO	974221	A	27/10/1997
				NZ	315971	A	28/01/1999
				PL	183867	B	31/07/2002
				PL	322362	A	19/01/1998
				PT	732333	T	30/11/2001
				RO	119617	B	28/01/2005
				SK	124297	A	04/02/1998
				SK	283924	B	04/05/2004
				TR	9700956	T	21/02/1998
				US	5654320	A	05/08/1997
				US	5798367	A	25/08/1998
				US	5817676	A	06/10/1998
				ZA	9601955	A	11/09/1997
WO	9735860	A1	02/10/1997	AU	2160797	A	17/10/1997
				ES	2109190	A,B	01/01/1998
FR	2396757	A2	02/02/1979	NONE			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/001187

WO	9901421	A1	14/01/1999	AU	756586 B,C	16/01/2003
				AU	8262698 A	25/01/1999
				BR	9810385 A	05/09/2000
				CA	2290509 A	14/01/1999
				EP	0993437 A	19/04/2000
				HR	980369 A	30/04/1999
				JP	2002509536 T	26/03/2002
				NZ	501277 A	20/12/2002
				TW	221891 B	11/10/2004
				US	6492363 B	10/12/2002
				US	6506798 B	14/01/2003
				US	20020022647 A	21/02/2002
				US	20030149015 A	07/08/2003
				ZA	9805726 A	27/01/1999
WO	0040237	A1	13/07/2000	AU	2203800 A	24/07/2000
				CA	2358438 A	13/07/2000
				EP	1140067 A	10/10/2001
				HU	0104933 A	29/04/2002
				IL	144103 D	00/00/0000
				JP	2002534381 T	15/10/2002
				US	D437027 S	30/01/2001
				ZA	200104000 A	16/08/2002
RU	229475	C1	27/05/2004	NONE		

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



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

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/014134 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 295/067,
213/04, 235/08, 249/18, 209/08, 307/79, 215/20, A61K
31/4453, 31/454, 31/4545, 31/4704, A61P 25/24

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2005/001187

(22) Fecha de Registro Internacional: 27 de Julio de 2005
(27.07.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0401969-1 2 de Agosto de 2004 (02.08.2004) SE

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto EU):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para EU solamente): FOLMER,
James [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437,
Wilmington, DE 19850-5437 (US). HUNT, Simon Fraser
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road,
Loughborough, Leicestershire, LE11 5 RH (US).
HAMLEY, Peter [GB/DE]; Am Neuenhainer Wald 25,
61462 Koenigstein (DE). WESOLOWSKI, Steven
[US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437,
Wilmington, DE 19850-5437 (US).

(74) Agente: ASTRAZENECA: Global Intellectual
Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la 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.

(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursiática (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).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) TÍTULO: "NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIPERIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION"

(57) Resumen: Compuestos de la fórmula (aquí será insertada la fórmula química – por favor ver copia de papel) en
donde Ar¹ es como se define en la descripción, así como también las sales, enantiómeros del mismo y composiciones
farmacéuticas que incluyen los compuestos. Son útiles en terapia, en particular en el tratamiento de la depresión.

23

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/014134 A1

(51) International Patent Classification: C07D 295/067,
213/04, 235/08, 249/18, 209/08, 307/79, 215/20, A61K
31/4453, 31/454, 31/4545, 31/4704, A61P 25/24

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

(21) International Application Number:
PCT/SE2005/001187

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0401969-1 2 August 2004 (02.08.2004) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): As-
traZeneca AB (SE/SE); S-151 85 Söderlilje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FOLMER, James
[US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437,
Wilmington, DE 19850-5437 (US). HUNT, Simon Fraser
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leicestershire, LE11 5 RH (US).
HAMLEY, Peter [GB/DE]; Am Neuenhainer Wald
25, 61462 Koenigstein (DE). WESOLOWSKI, Steven
[US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437,
Wilmington, DE 19850-5437 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AI, 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, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KI,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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, KI, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, 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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2006/014134 A1

(54) Title: NOVEL PIPERIDINE DERIVATIVE FOR THE TREATMENT OF DEPRESSION

(57) Abstract: Compounds of formula: (chemical formula to be inserted here - please see paper copy) wherein Ar1 is as defined
in the specification, as well as salts, enantiomers thereof and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared.
They are useful in therapy, in particular in the treatment of depression.

25

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DE REGISTRO
DE UN CAMBIO(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

ASTRAZENECA AB
Global Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
SueciaFecha de envío por correo (día/mes/año)
4 de Diciembre de 2006 (04.12.2006)Archivo de referencia del solicitante o agente
101517-1 WO

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2005/001187

Fecha de registro internacional (día/mes/año)

27 de Julio de 2005 (27.07.05)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante☒ el inventor☐ el agente☐ el representante común

Nombre y Dirección

HUNT, Simon Fraser
AstraZeneca R & D Charnwood
Bakewell Road
Loughborough
Leicestershire, LE11 5 RH
Estados Unidos de AméricaPaís de Nacionalidad
GBPaís de Residencia
GB

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleprinter

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona☐ el nombre☒ la dirección☐ la nacionalidad☐ la residencia

Nombre y Dirección

HUNT, Simon Fraser
AstraZeneca R & D Charnwood
Bakewell Road
Loughborough
Leicestershire, LE11 5 RH
Reino UnidoPaís de Nacionalidad
GBPaís de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímil

No. Teleprinter

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☐ la Oficina que recibe☒ las Oficinas designadas relacionadas☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional☐ otros:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímil No.: 41 22 338 8270

Funcionario autorizado
Parianou Christina

Teléfono No.: +41 22 338 7090

Facsímil No.: +41 22 338 7058

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

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

To:

AstraZeneca
Global Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year)

04 December 2006 (04.12.2006)

Applicant's or agent's file reference

101517-1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/SE2005/001187

International filing date (day/month/year)

27 July 2005 (27.07.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

HUNT, Simon Fraser
AstraZeneca R & D Chamwood
Bakewell Road
Loughborough
Leicestershire, LE11 5 RH
United States of America

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

HUNT, Simon Fraser
AstraZeneca R & D Chamwood
Bakewell Road
Loughborough
Leicestershire, LE11 5 RH
United Kingdom

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

Authorized officer

Parlanou Christina

Facsimile No. +41 22 338 82 70

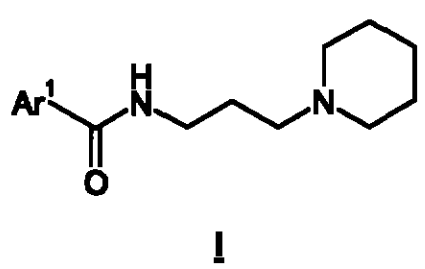
Facsimile No. +41 22 338 70 90

Telephone No. +41 22 338 70 58

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

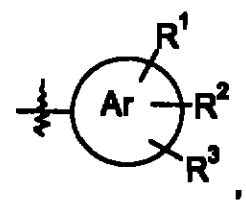
Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas del mismo:



en donde

- Ar¹ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₉, en donde dicho arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₉ son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -OCF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₆, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxilo y halógeno, o Ar¹ está representado por

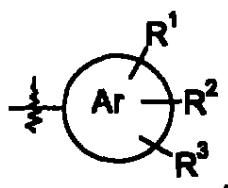


- en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

- R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, Independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₅, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₄ o

alquenilo C_{2-4} , y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxil y halógeno.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar^1 está representado por



10 en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

15 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de -R, $-NO_2$, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, $-CF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, -SH, -NHR, $-NR_2$, -SR, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-SO_2NR$, $-S(=O)R$, -CN, -OH, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{3-5} , fenilo, bencilo, alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4} , y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxil y halógeno.

20

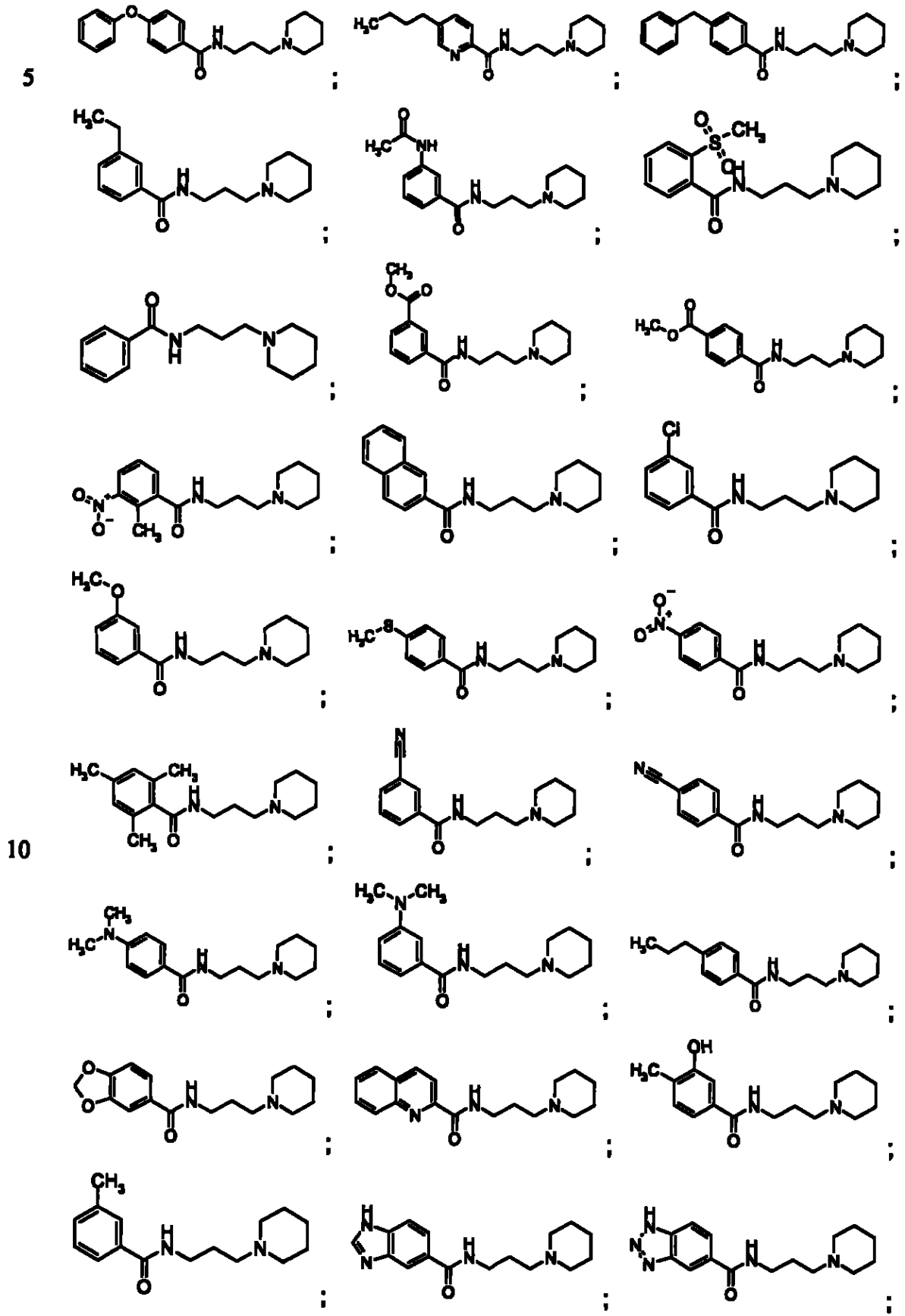
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar^1 se selecciona de fenilo, 2-piridilo, 2-naftilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, quinol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar^1 es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , fenoxi, bencilo, acetoamino, metilsulfonilo, metoxycarbonilo, nitro, cloro, fluoro, metoxi, etoxi, isopropilo, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxil, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, fenoxi, bencilo, 4-hidroxil-fenilo, dietilamino, aminosulfonilo,

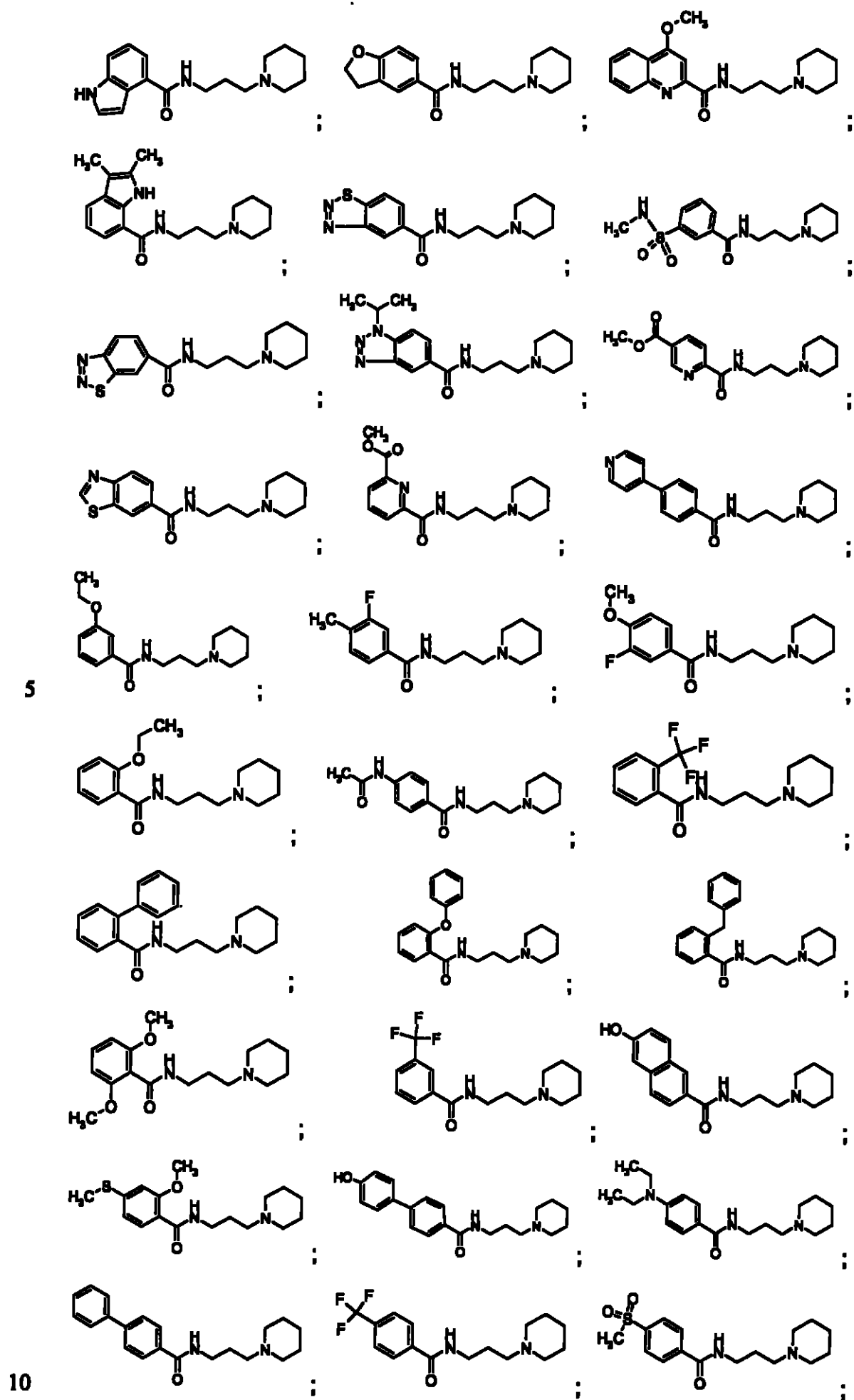
25

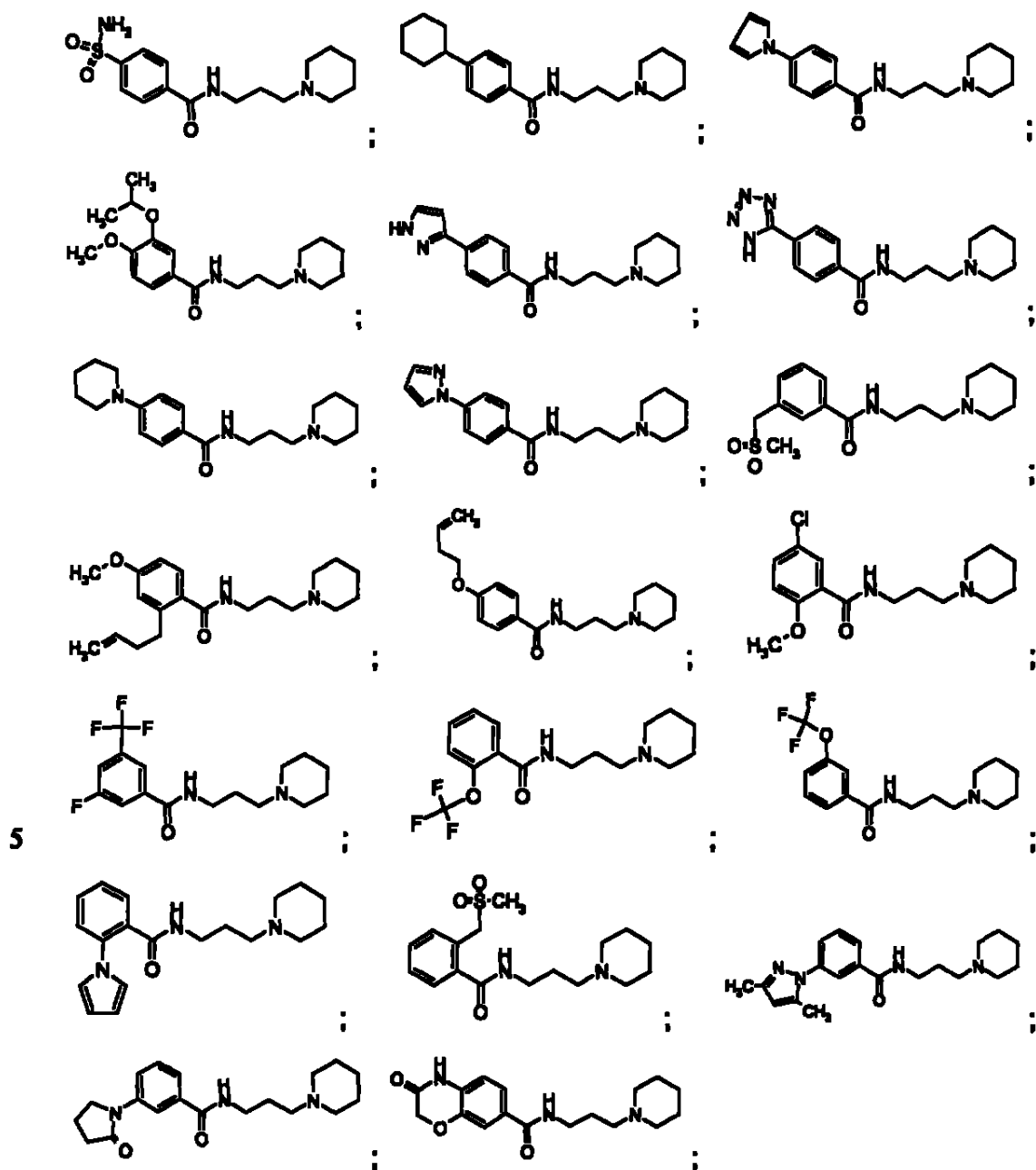
30

ciclohexilo, 1-pirrolilo, 1H-pirazol-3-ilo, 5-tetrazolilo, 1-piperidinilo, 1-pirazolilo, metilsulfonilmetilo, 3,5-dimetil-pirazolilo, pirrolidin-2-on-1-ilo.

4. Un compuesto seleccionado de:





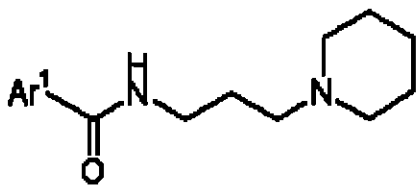


y sales farmacéuticamente estables de los mismos.

- 10 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso como un medicamento.
6. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para la terapia de
- 15 la depresión.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un portador farmacéuticamente aceptable.

8. Un método para la terapia de la depresión en un animal de sangre caliente, que comprende la etapa de administrar a dicho animal en necesidad de tal terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

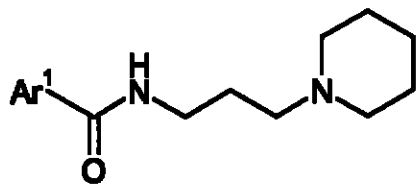
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende:



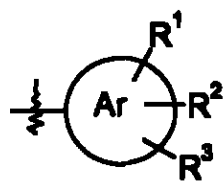
10 hacer reaccionar Ar^1-COX o $(Ar^1-CO)_2O$ con 3-(1-piperidino)propilamina,

en donde Ar^1 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-9} , en donde dicho arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-9} son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-R$, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-SO_2NR$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{3-6} , fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxil y halógeno, y X se selecciona de $-OH$ y halógeno.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende:



combinar Ar^1-COX o $(Ar^1-CO)_2O$ con 3-(1-piperidino)propilamina, en donde Ar^1 está representado por



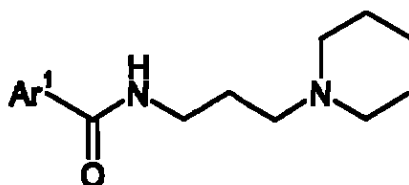
en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₅-₈, heterociclilo C₃-₆, fenilo, bencilo, alquilo C₁-₄ o alquenilo C₂-₄, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxilo y halógeno, y

X se selecciona de -OH y halógeno.

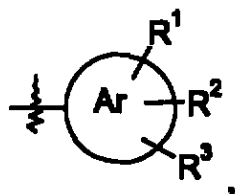
What is claimed is :

1. A compound of formula I, a pharmaceutically acceptable salt thereof, diastereomers, enantiomers, or mixtures thereof:

**I**

wherein

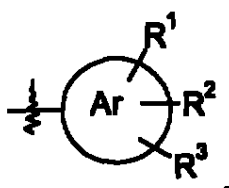
Ar^1 is selected from C_{6-10} aryl and C_{2-9} heteroaryl, wherein said C_{6-10} aryl and C_{2-9} heteroaryl are optionally substituted with one or more groups selected from -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -OCF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} heterocyclyl, phenyl, benzyl, C_{1-6} alkyl or C_{2-6} alkenyl and wherein said R is further optionally substituted with one or more groups selected from methyl, hydroxy and halogen, or Ar^1 is represented by



wherein Ar is selected from phenyl, pyridyl, naphthyl, benzo[1,3]dioxolyl, quinolyl, indolyl, benzotriazolyl, benzoimidazolyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, benzo[1,2,3]thiadiazolyl, benzothiazolyl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-yl;

R^1 , R^2 and R^3 are independently selected from -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} heterocyclyl, phenyl, benzyl, C_{1-4} alkyl or C_{2-4} alkenyl, and wherein said R is further optionally substituted with one or more groups selected from methyl, hydroxy and halogen.

2. A compound according to claim 1, wherein Ar^1 is represented by



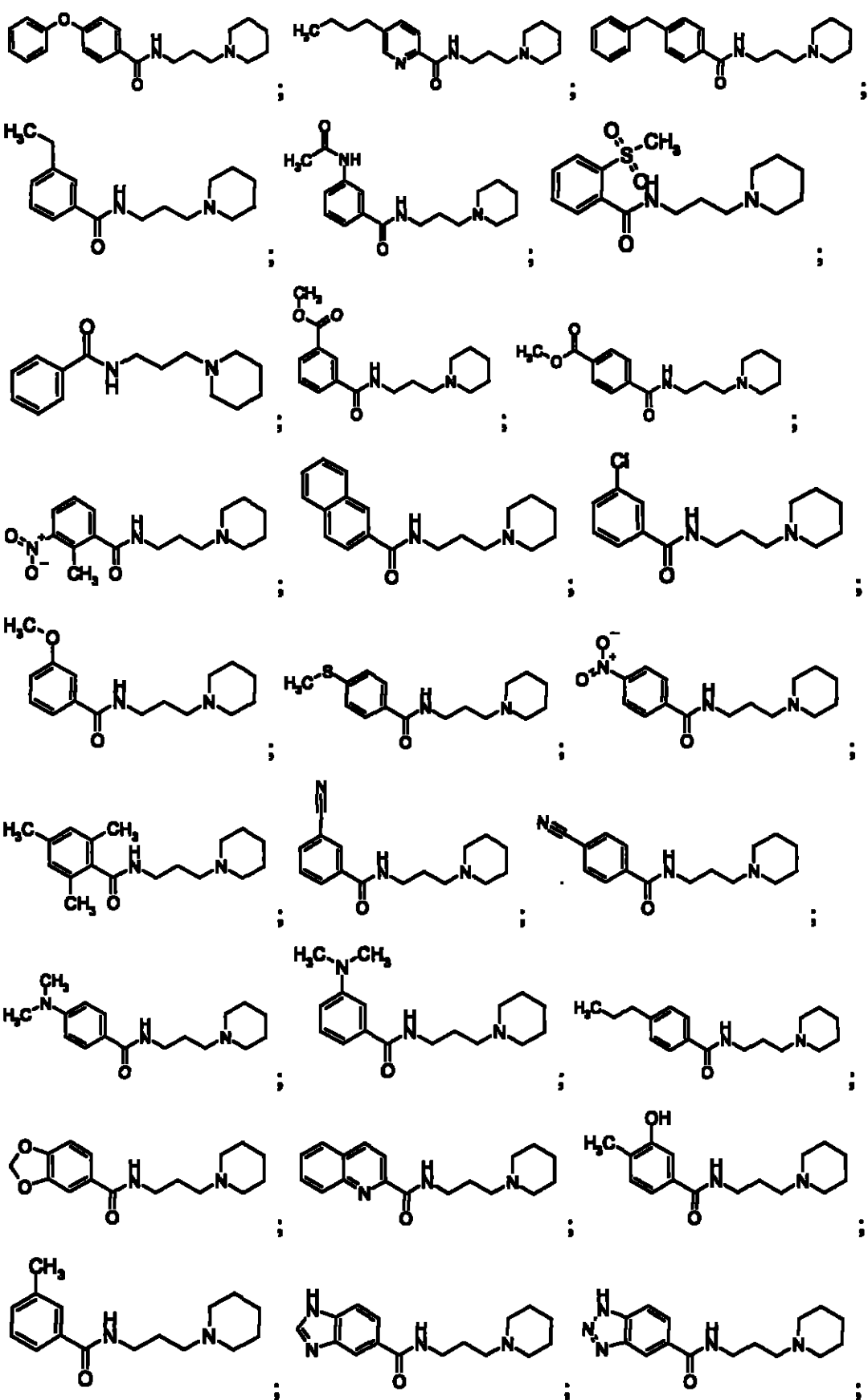
wherein Ar is selected from phenyl, pyridyl, naphthyl, benzo[1,3]dioxolyl, quinolyl, indolyl, benzotriazolyl, benzoimidazolyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, benzo[1,2,3]thiadiazolyl, benzothiazolyl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-yl;

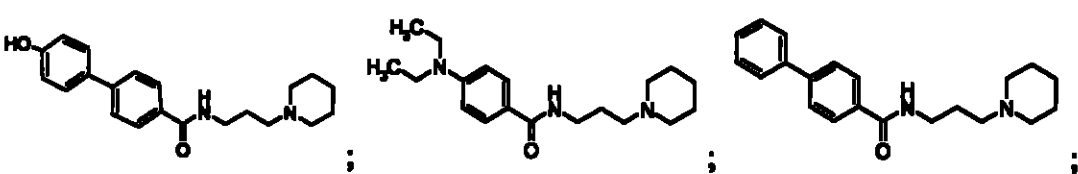
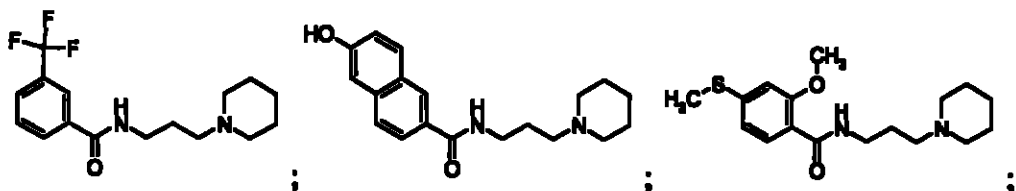
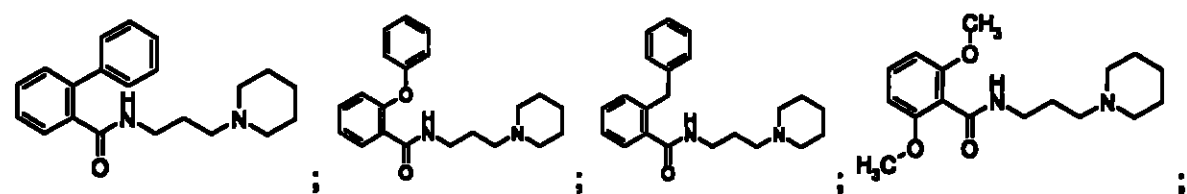
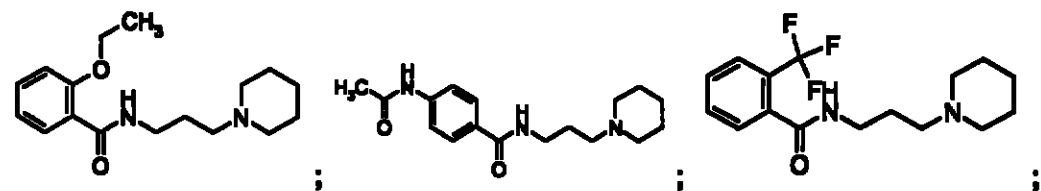
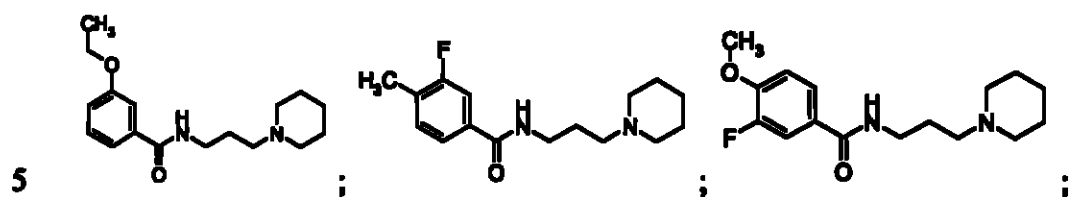
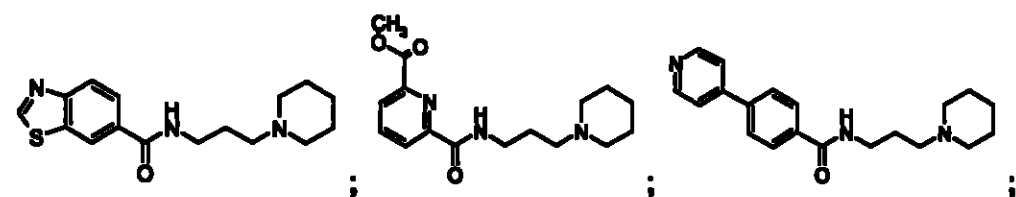
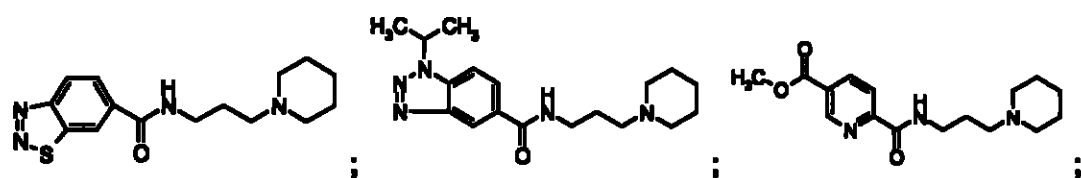
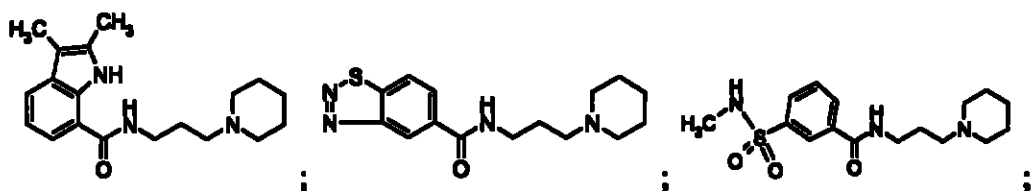
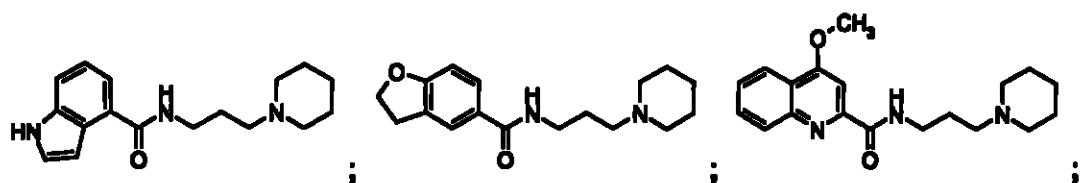
- 5 R^1 , R^2 and R^3 are independently selected from -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₅heterocyclyl, phenyl, benzyl, C₁₋₄alkyl or C₂₋₄alkenyl, and wherein said R is further optionally substituted with one or more groups
10 selected from methyl, hydroxy and halogen.

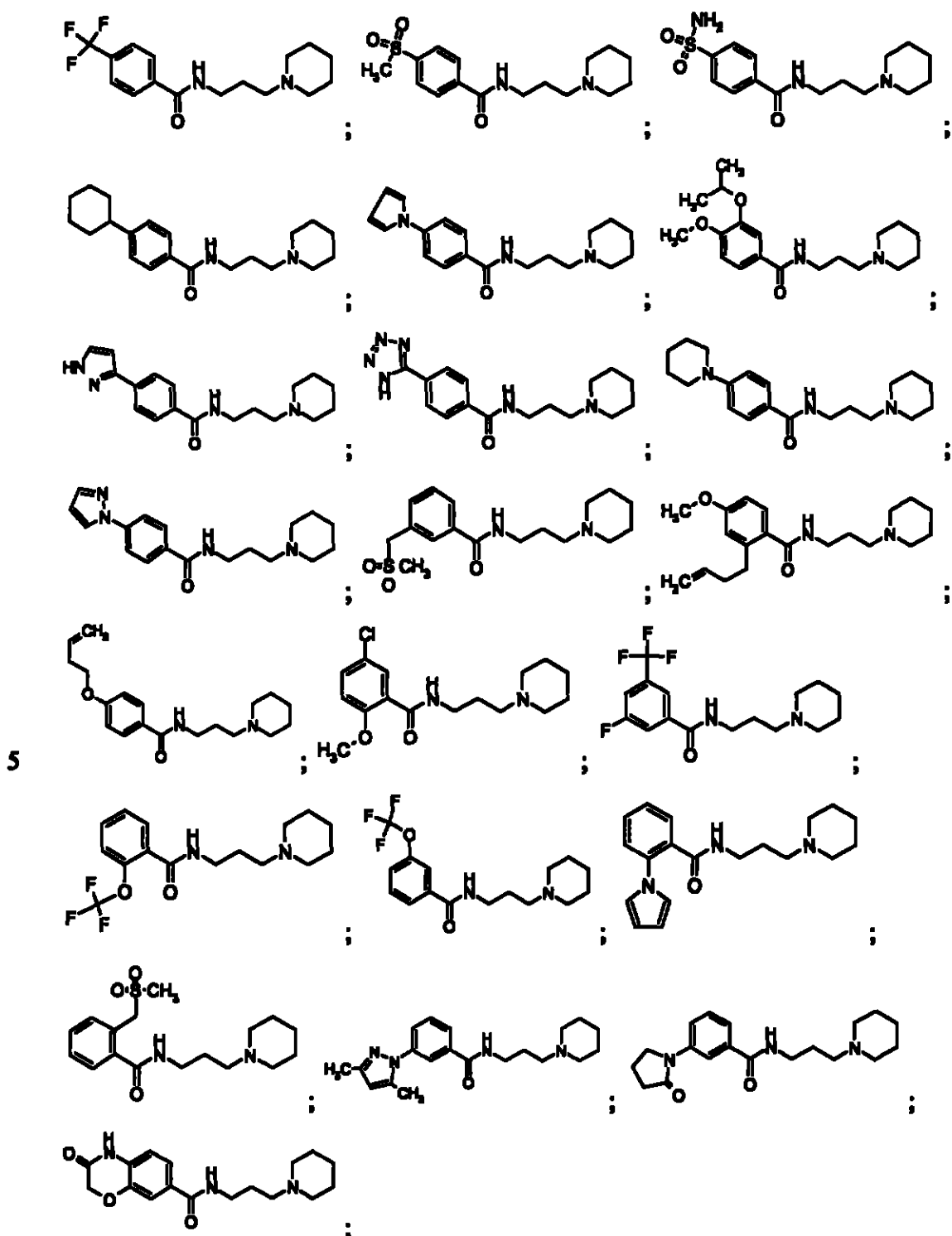
3. A compound according to claim 1,

- wherein Ar¹ is selected from phenyl, 2-pyridyl, 2-naphthyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, quinol-2-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indol-7-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 2,3-
15 dihydro-benzofuran-5-yl, benzo[1,2,3]thiadiazol-5-yl, benzo[1,2,3]thiadiazol-6-yl, benzothiazol-6-yl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-yl, wherein Ar¹ is further optionally substituted with one or more groups selected from C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkenyloxy, phenoxy, benzyl, acetoamino, methylsulfonyl, methoxycarbonyl, nitro, chloro, fluoro, methoxy, ethoxy, isopropoxy, methylthio, cyano, dimethylamino, hydroxy,
20 methylaminosulfonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, phenyl, phenoxy, benzyl, 4-hydroxyl-phenyl, diethylamino, methylsulfonyl, aminosulfonyl, cyclohexyl, 1-pyrrolyl, 1H-pyrazol-3-yl, 5-tetrazolyl, 1-piperidiny, 1-pyrazolyl, methylsulfonylmethyl, 3,5-dimethyl-pyrazolyl, pyrrolidin-2-on-1-yl.

- 25 4. A compound selected from:







and pharmaceutically acceptable salts thereof.

10

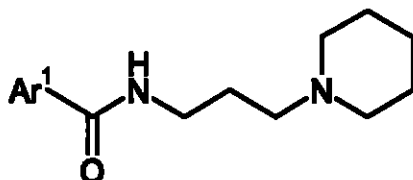
5. A compound according to any one of claims 1-4 for use as a medicament.

6. The use of a compound according to any one of claims 1-4 in the manufacture of a medicament for the therapy of depression.

7. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-4 and a pharmaceutically acceptable carrier.

5 8. A method for the therapy of depression in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-4.

9. A process for preparing a compound of formula I, comprising:



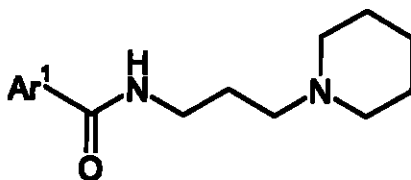
I

reacting $\text{Ar}^1\text{-COX}$ or $(\text{Ar}^1\text{-CO})_2\text{O}$ with 3-(1-piperidino)propylamine,

wherein Ar^1 is selected from C_{6-10} aryl and C_{2-9} heteroaryl, wherein said C_{6-10} aryl and C_{2-9} heteroaryl are optionally substituted with one or more groups selected from $-\text{R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{NR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, and $-\text{NRC}(=\text{O})\text{-OR}$, wherein R is, independently, a hydrogen, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} heterocyclyl, phenyl, benzyl, C_{1-6} alkyl or C_{2-6} alkenyl and wherein said R is further optionally substituted with one or more groups selected from methyl, hydroxy and halogen, and

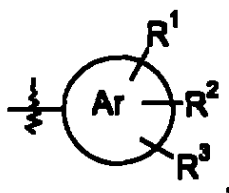
X is selected from $-\text{OH}$ and halogen.

10. A process for preparing a compound of formula I, comprising:



I

combining $\text{Ar}^1\text{-COX}$ or $(\text{Ar}^1\text{-CO})_2\text{O}$ with 3-(1-piperidino)propylamine, wherein Ar^1 is represented by



wherein Ar is selected from phenyl, pyridyl, naphthyl, benzo[1,3]dioxolyl, quinolyl, indolyl, benzotriazolyl, benzoimidazolyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl, benzo[1,2,3]thiadiazolyl, benzothiazolyl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-yl;

- 5 R^1 , R^2 and R^3 are independently selected from -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₅heterocyclyl, phenyl, benzyl, C₁₋₄alkyl or C₂₋₄alkenyl, and wherein said R is further optionally substituted with one or more groups
- 10 selected from methyl, hydroxy and halogen; and
- X is selected from -OH and halogen.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

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

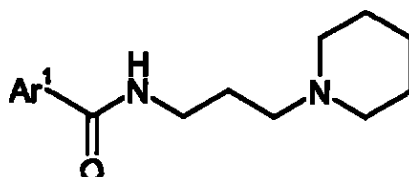
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente Invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIPERIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Se preparan compuestos de la fórmula:



10

en donde Ar¹ es como se define en la descripción, así como también las sales, enantiómeros del mismo y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Son útiles en terapia, en particular en el tratamiento de la depresión.

NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIPERIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION

CAMPO DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a ligandos del receptor de histamina. Más específicamente, la invención se refiere a ligandos del receptor de histamina H3, la preparación de los mismos y usos de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El receptor de histamina H3 es de interés actual para el desarrollo de nuevos medicamentos. Este receptor es un autorreceptor presináptico localizado tanto en el sistema nervioso central y el periférico, la piel y en
15 órganos tales como el pulmón, el intestino, probablemente el bazo y el tracto gastrointestinal. La evidencia reciente sugiere que el receptor H3 muestra actividad intrínseca, constitutiva, in vitro así como también in vivo (esto es, es activo en la ausencia de un agonista. Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Se ha demostrado que el
20 receptor de histamina H3 regula la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores tales como la serotonina y la acetilcolina. Algunos ligandos de histamina H3 tales como los antagonistas del receptor de histamina H3 o los agonistas inversos pueden incrementar la liberación de estos neurotransmisores en el cerebro mientras que otros ligandos de
25 histamina H3 tales como los agonistas del receptor de histamina H3 pueden conducir a una inhibición de la biosíntesis de histamina y una inhibición de la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores. Esto sugiere que los agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor de histamina H3 pueden ser mediadores de la actividad neuronal. De acuerdo
30 con lo anterior, el receptor de histamina H3 puede ser un objetivo para nuevos terapéuticos.

Existen publicaciones que revelan la preparación y el uso de ligandos de histamina H3 derivados de imidazol. Sin embargo, existen necesidades para ligandos de histamina H3 adicionales.

5

DESCRIPCION DE LA INVENCION

A menos de que se especifique de otra forma dentro de esta descripción, la nomenclatura utilizada en esta descripción sigue generalmente los ejemplos y reglas establecidas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, (*Nomenclatura de Química Orgánica, Secciones A, B, C, D, E, F, y H*) la cual se incorpora aquí mediante referencia por sus ejemplares nombres de estructura química y reglas para nombrar estructuras químicas.

15

El término " C_{m-n} " o " grupo C_{m-n} " utilizado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

20

El término "hidrocarburo" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura que comprende únicamente átomos de carbono e hidrógeno hasta 14 átomos de carbono.

25

El término "radical hidrocarburo" o "hidrocarbilo" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como un resultado de la remoción de uno o más hidrógenos de un hidrocarburo.

30

El término "alquilo" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales monovalentes de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprenden de 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

35

El término "alquileno" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales divalentes de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprenden de 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, el cual sirve para unir dos estructuras juntas.

El término "alquenilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

5

El término "alquinilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

10

El término "cicloalquilo," utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente de hidrocarburo que contiene un anillo que comprende al menos 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

15

El término "cicloalquenilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente de hidrocarburo que contiene un anillo que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende al menos 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

20

El término "cicloalquinilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente de hidrocarburo que contiene un anillo que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que comprende aproximadamente de 7 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

25

El término "arilo" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático, (por ejemplo, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende de 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono.

30

El término "arileno" utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo divalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático, (por ejemplo, $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende de 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, que sirve para unir dos estructuras juntas.

35

El término "heterociclo" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como una parte de la estructura de anillo y que incluye al menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el (los) anillo(s). El heterociclo puede ser saturado o insaturado, que contenga uno o más enlaces dobles, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos fusionados generalmente se refieren a al menos dos anillos que comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

El término "heteroaromático" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como una parte de la estructura de anillo y que incluye al menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el (los) anillo(s), en donde la estructura o molécula que contiene anillo tiene un carácter aromático (por ejemplo, $4n + 2$ electrones deslocalizados).

El término "grupo heterocíclico," "mitad heterocíclica," "heterocíclico," o "heterociclo" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado a partir de un heterociclo mediante la remoción de uno o más hidrógenos del mismo.

El término "heterociclilo" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical monovalente derivado a partir de un heterociclo mediante la remoción de un hidrógeno del mismo.

El término "heterociclileno" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical divalente derivado a partir de un heterociclo mediante la remoción de dos hidrógenos del mismo, el cual sirve para unir dos estructuras juntas.

El término "heteroarilo" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que tiene carácter aromático.

El término "heterocicloalquilo" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que no tiene carácter aromático.

- 5 El término "heteroarileno" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que tiene carácter aromático.

El término "heterocicloalquileno" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que no tiene carácter aromático.

10

El término "de seis miembros" utilizado como prefijo se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene seis átomos de anillo.

- 15 El término "de cinco miembros" utilizado como prefijo se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco átomos de anillo.

Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos de anillo en donde 1, 2 ó 3 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S.

20

Heteroarilos de anillo de cinco miembros ejemplares son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

25

Un anillo heteroarilo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos de anillo en donde 1, 2 ó 3 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S.

30

Heteroarilos de anillo de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y pirdazinilo.

- 35 El término "sustituido" utilizado como un prefijo se refiere a una estructura, molécula o grupo, en donde se reemplazan uno o más hidrógenos con uno o más grupos de hidrocarburo C_{1-6} , o uno o más grupos

químicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, F, Cl, Br, I, y P. Grupos químicos ejemplares que contienen uno o más heteroátomos incluyen $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$,
5 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, oxo ($=\text{O}$), imino ($=\text{NR}$), tio ($=\text{S}$), y oximino ($=\text{N}-\text{OR}$), en donde cada "R" es un hidrocarbilo C_{1-8} . Por ejemplo, fenilo sustituido puede referirse a nitrofenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en donde los grupos nitro, metoxi, cloro, y amino pueden reemplazar cualquier hidrógeno adecuado sobre el anillo fenilo.

10

El término "sustituido" utilizado como un sufijo de una primera estructura, molécula o grupo, seguido por uno o más nombres de grupos químicos se refiere a una segunda estructura, molécula o grupo, la cual es un resultado de reemplazar uno o más hidrógenos de la primera estructura,
15 molécula o grupo con uno o más de los grupos químicos nombrados. Por ejemplo, un "fenilo sustituido con nitro" se refiere a nitrofenilo.

El heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiorano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina,
20 pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina homopiperazina, 1,3-
25 dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, y óxido de hexametileno.

Adicionalmente, heterociclo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazan, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol,
30 tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol, y 1,3,4-oxadiazol.

Adicionalmente, heterociclo abarca heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahydroquinolina,
35 isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano,

cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatín, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-bencisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol,
5 benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, prolizidina, y quinolizidina.

En adición a los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterociclos policíclicos en donde la fusión de anillo entre
10 dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplo de tales heterociclos puenteados incluyen quinucidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

15 Heterociclilo incluye, por ejemplo, heterociclilos monocíclicos, tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tetanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-píridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,
20 piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo, y oxidilo de hexametileno.

25 Adicionalmente, heterociclilo incluye heterociclilos aromáticos o heteroarilo, por ejemplo, piridinilo, prazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4 oxadiazolilo.
30

Adicionalmente, heterociclilo abarca heterociclilos policíclicos (incluyendo tanto aromático o no aromático), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo,
35 tetrahidroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo,

cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotiofenilo,
5 benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirrolizidinilo, y quinolizidinilo.

Adicionalmente a los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclilo incluye heterociclos policíclicos en donde la
10 fusion de anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinucidinilo, diazabíciclo[2.2.1]heptilo; y 7-oxabíciclo[2.2.1]heptilo.

15 El término "alcoxi" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general $-O-R$, en donde R se selecciona de un radical hidrocarburo. Alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, alloxí, y propargiloxi.

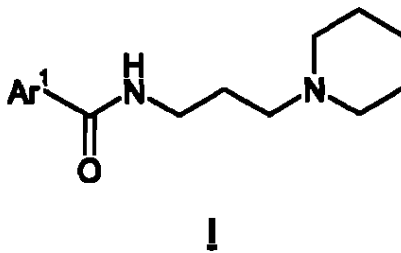
20 El término "amina" o "amino" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general $-NRR'$, en donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o un radical hidrocarburo.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

25 "Halogenado," utilizado como un prefijo o un grupo, significa uno o más hidrógenos sobre el grupo reemplazados con uno o más halógenos.

"TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

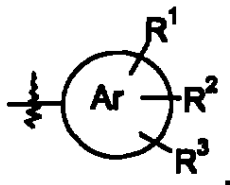
30 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros del mismo, enantiómeros del mismo, y mezclas del mismo:



en donde

- 5 **Ar¹ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₉, en donde dicho arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₉ son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -OCF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es,**
- 10 **independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₆, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxí y halógeno.**

- 15 **En una realización, el compuesto de la presente invención puede ser un compuesto de fórmula I, en donde Ar¹ se representa por**



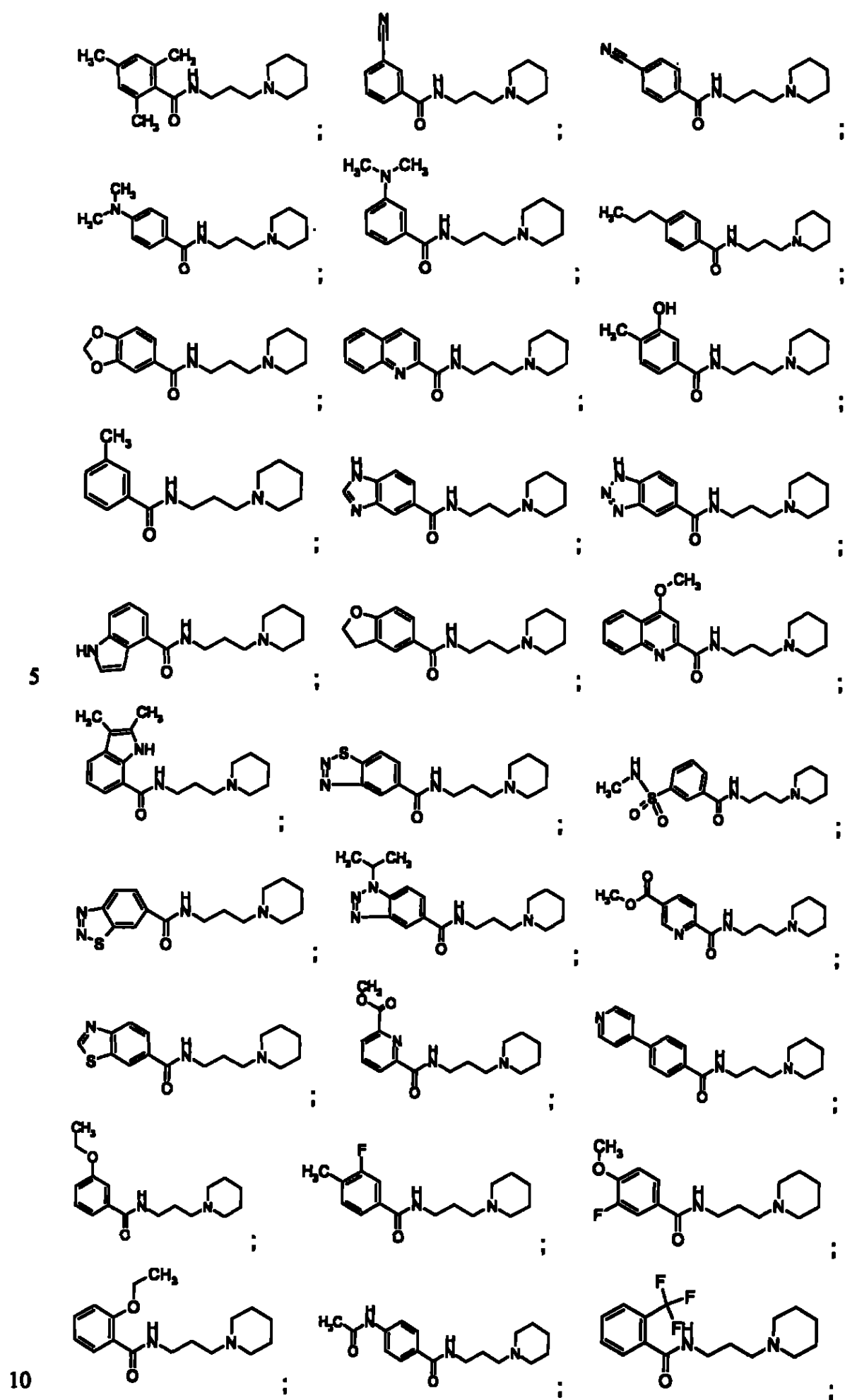
- en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo,**
- 20 **benzo[1,3]dioxolilo, quinolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;**

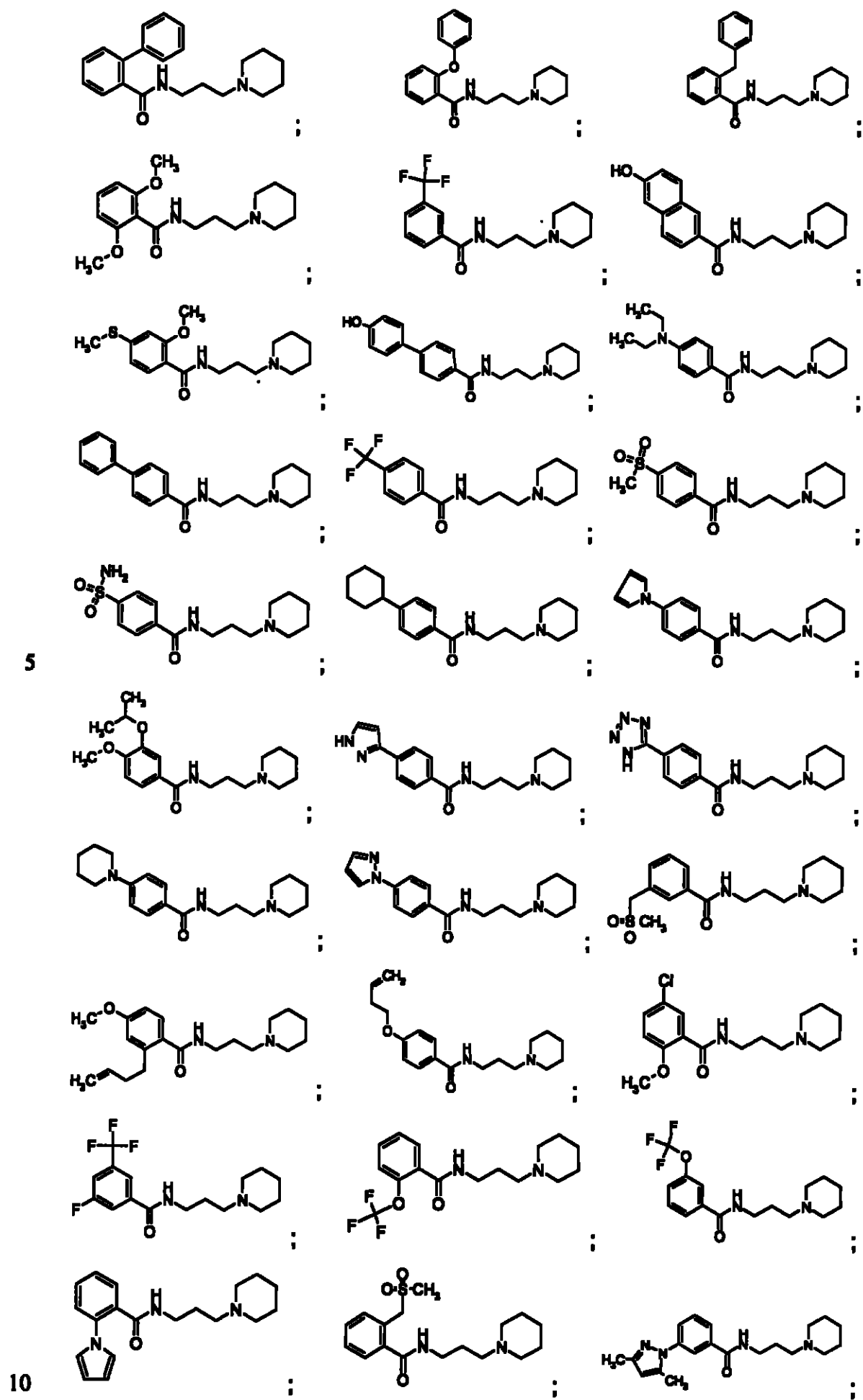
- R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de -R, -NO₂, -OR, -**
- 25 **Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₅, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₄ o alquenilo C₂₋₄, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente**

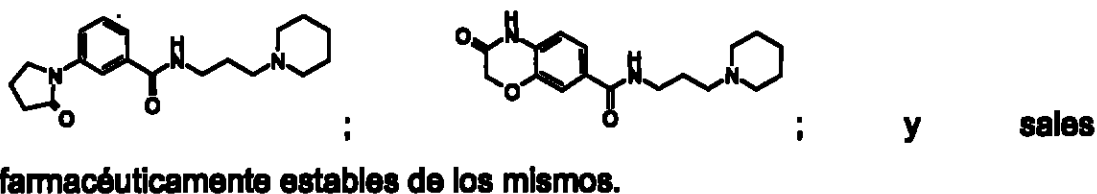
En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula I, en donde Ar¹ se selecciona de fenilo, 2-piridilo, 2-naftilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, quinol-2-ilo, 1H-Indol-4-ilo, 1H-Indol-7-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar¹ es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, fenoxi, bencilo, acetoamino, metilsulfonilo, metoxycarbonilo, nitró, cloro, fluoro, metoxi, etoxi, isopropiloxi, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxilo, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, 4-hidroxil-fenilo, dietilamino, aminosulfonilo, ciclohexilo, 1-pirrolilo, 1H-pirazol-3-ilo, 5-tetrazolilo, 1-piperidinilo, 1-pirazolilo, metilsulfonilmetilo, 3,5-dimetil-pirazolilo, pirrolidin-2-on-1-ilo.

20









Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención
 5 contienen 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 cualesquier enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de
 los mismos posibles, de un compuesto de Fórmula I. Las formas
 10 ópticamente activas del compuesto de la invención pueden prepararse, por
 ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato, por
 síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante
 síntesis asimétrica con base en los procedimientos descritos de aquí en
 adelante.

15 También se apreciará que ciertos compuestos de la presente
 invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo los
 isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier
 isómero geométrico de un compuesto de Fórmula I. Se entenderá
 20 adicionalmente que la presente invención abarca tautómeros de los
 compuestos de la fórmula I.

También se entenderá que ciertos compuestos de la presente
 invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así
 25 como también no solvatadas. Se entenderá adicionalmente que la presente
 invención abarca todas de tales formas solvatadas de los compuestos de la
 fórmula I.

Dentro del alcance de la invención también están las sales de los
 30 compuestos de la fórmula I. Generalmente, las sales farmacéuticamente
 aceptables de los compuestos de la presente invención pueden obtenerse
 utilizando procedimientos estándar bien conocidos en el estado de la
 técnica, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto suficientemente
 básico, por ejemplo una amina de alquilo con un ácido adecuado, por

ejemplo, HCl o ácido acético, para proporcionar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible producir una sal de metal alcalino (tal como sodio, potasio, o litio) o una sal de metal alcalinotérreo (tal como una de calcio) correspondiente tratando un compuesto de la presente invención
5 que tenga un protón ácido adecuado, tal como un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo (tal como el etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación convencionales.

10

En una realización, el compuesto de fórmula I anterior puede convertirse a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, particularmente, una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato,
15 metansulfonato o *p*-toluensulfonato.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de un amplio rango de condiciones y trastornos en los cuales una interacción con el receptor de histamina H3 es benéfica. Por lo tanto, los compuestos
20 pueden encontrar uso por ejemplo en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, el sistema gastrointestinal y el sistema endocrinológico.

25 Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para el tratamiento de varias condiciones de depresión.

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente para enfermedades autoinmunes, tales como artritis, para
30 injertos de piel, trasplantes de órgano y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades de colágeno, varias alergias, para uso como agentes anti-tumor y agentes anti virales.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la
35 obesidad, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia, esquizofrenia, defecto cognitivo, rinitis, trastornos de cognición, enfermedades del sistema

nervioso central, trastorno neurológico, epilepsia, trastorno de hiperactividad
déficit de atención, trastorno alimenticio, rinitis alérgica, alergia, inflamación,
migraña, trastorno de sueño, narcolepsia, trastorno de ansiedad, condiciones
psiquiátricas, depresión, esclerosis múltiple, ansiedad, trastorno bipolar,
5 ataque, trastorno de sueño, trastorno mental, trastorno cognitivo y diabetes
no dependiente de insulina.

Los compuestos de la invención son útiles como un agente anti-
depresión. Pueden utilizarse combinaciones de agentes con diferentes
10 propiedades para alcanzar un balance de efectos necesario para tratar la
depresión.

También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquiera
de los compuestos de acuerdo con la fórmula I anterior, para la fabricación
15 de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones
discutidas anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento
de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas
20 anteriormente, según el cual se administra una cantidad efectiva del
compuesto de acuerdo con la fórmula I anterior, a un paciente en necesidad
de tal tratamiento.

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

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de
un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato
30 del mismo, tal como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un
medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia"
también incluye "profilaxis" a menos de que existan indicaciones específicas
35 al contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" debe interpretarse
de conformidad. El término "terapia" dentro del contexto de la presente

invención abarca adicionalmente administrar una cantidad efectiva del compuesto de la presente invención, para mitigar tanto un estado de la enfermedad pre-existente, agudo o crónico, o una condición recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapia continuada para los trastornos crónicos.

En el uso para terapia en un animal de sangre caliente tal como un humano, el compuesto de la invención puede administrarse en la forma de una composición farmacéutica convencional mediante cualquier ruta que incluya oralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratoráxicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebroventricularmente y mediante inyección en las articulaciones.

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

La dosificación dependerá de la ruta de administración, la severidad de la enfermedad, edad y peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico encargado, cuando se determina el régimen individual y el nivel de dosificación al más apropiado para un paciente particular.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención los portadores farmacéuticamente aceptables, inertes, pueden ser tanto sólidos y líquidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, y supositorios.

Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes desintegrantes de tableta; también pueden ser un material encapsulante.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, el cual está en una mezcla con el compuesto de la invención finamente dividido, o el

componente activo. En tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

- 5 Para la preparación de composiciones de supositorio, se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao y se dispersa el ingrediente activo allí mediante, por ejemplo, agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte posteriormente dentro de moldes de tamaño conveniente y se permite que
10 enfrie y solidifique.

- Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión,
15 manteca de cacao, y similares.

- El término composición también se dirige a incluir la formulación del componente activo con material encapsulante como un portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros
20 portadores) está rodeado por un portador el cual está por tanto en asociación con él. Similarmente, se incluyen los sellos.

- Pueden utilizarse tabletas, polvos, sellos, y cápsulas como formas de dosificación sólida adecuadas para administración oral.
25

- Las composiciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Por ejemplo, las soluciones de agua esteril o agua propilen glicol de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones
30 líquidas también pueden formularse en solución en solución acuosa de polietilén glicol.

- Pueden prepararse soluciones acuosas para administración oral disolviendo el componente activo en agua y adicionando colorantes, agentes
35 saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados como se desee. Pueden hacerse suspensiones acuosas para uso oral dispersando el

componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos en el arte de formulación farmacéutica.

5

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente desde 0.05% hasta 99%p (por ciento en peso), más preferiblemente desde 0.10 hasta 50%p, del compuesto de la invención, estando basados todos los porcentajes en peso en la composición total.

10

Puede determinarse una cantidad terapéuticamente efectiva para la práctica de la presente invención, mediante el uso de criterios conocidos que incluyen la edad, peso y respuesta del paciente individual, e interpretarse dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada o que está siendo prevenida, por una persona normalmente versada en la materia.

15

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

20

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

25

Adicionalmente se proporciona el uso de cualquier compuesto de acuerdo con la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de varias condiciones de la depresión.

30

Un aspecto adicional de la invención es el método para terapia de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, según el cual se administra una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I anteriores, a un paciente en necesidad de tal terapia.

35

Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

5

Particularmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para terapia de depresión.

10

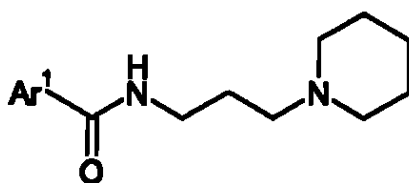
Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable utilizado en cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

15

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula I

20

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende:



I

25

hacer reaccionar $\text{Ar}^1\text{-COX}$ o $(\text{Ar}^1\text{-CO})_2\text{O}$ con 3-(1-piperidino)propilamina,

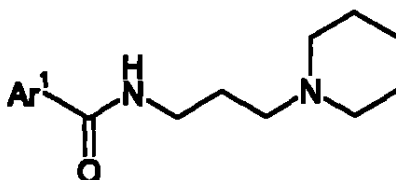
30

en donde Ar^1 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-9} , en donde dicho arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-9} son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-\text{R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{NR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, y $-\text{NRC}(=\text{O})\text{-OR}$, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} ,

heterociclilo C₃₋₆, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxí y halógeno, y

5 X se selecciona de -OH y halógeno.

En una realización, el proceso de preparación un compuesto de fórmula I comprende:

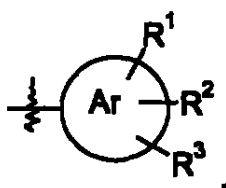


10

I

combinar Ar¹-COX o (Ar¹-CO)₂O con 3-(1-piperidino)propilamina,

en donde Ar¹ está representado por



15

en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

20

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₅, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₄ o alquenilo C₂₋₄, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxí y halógeno, y

25

X se selecciona de -OH y halógeno.

30

- En una realización particular, el paso de combinar Ar^1 -COX o $(Ar^1-CO)_2O$ con 3-(1-piperidino) proplamina puede llevarse a cabo a temperatura ambiente en la presencia de uno o más reactivos seleccionados de una base y un reactivo de acoplamiento de amida. La base puede ser trietilamina. El
- 5 reactivo de acoplamiento de amida puede ser EDC-HCl. El paso de combinación también puede llevarse a cabo en presencia de HOBT.

EVALUACION BIOLOGICA

- 10 Se encontró que los compuestos de la invención son activos hacia los receptores H3 en animal de sangre caliente, por ejemplo, humano. Particularmente se encontró que los compuestos de la invención son ligandos efectivos del receptor H3. Los ensayos *in vitro*, *infra*, demostraron estas sorprendentes actividades. Estas actividades pueden relacionarse a
- 15 actividad *in vivo* y pueden no estar linealmente correlacionadas con la afinidad enlazante. En estos ensayos *in vitro*, se evaluó un compuesto por su actividad hacia los receptores H3 y se obtuvo la pIC_{50} para determinar la actividad para un compuesto particular hacia los receptores H3.

20 Ensayo de Identificación FLIPR de Antagonistas del receptor H3 Humano Cultivo Celular:

- La activación del receptor H3 en respuesta a la histamina media la movilización intracelular de Ca^{2+} en células CHO-K1 transfectadas del
- 25 receptor H3 humano. Puede medirse este aumento en Ca^{2+} utilizando el lector de placa de imagen fluorométrica (FLIPR) empleando células transfectadas del receptor cargadas con H3Fluo-3AM. Se cultivaron células transfectadas CHO-H3-G α 16 en frascos de cultivo de tejido T225 cm² como monocapas en NUT Hams (con 1% (v/v) Glutamina) complementado con
- 30 suero fetal bovino inactivado por calor 10% (v/v) y crecieron bajo 1 mg/ml. de selección de antibiótico Geneticina y 1 mg/ml de selección de Zeocina. Los cultivos se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5% y se pasaron cada 3 días.

35 Solución Amortiguadora de Ensayo:

A 1000 mL de solución de Sal Balanceada de Hanks, se adicionan 4.8g de HEPES y 0.714g de probenecida (los cuales se disuelven en 5 mL de NaOH 1 M y se adicionan a la solución). Se ajusta el pH de esta solución amortiguadora a 7.4 con NaOH. Se preparó Solución Amortiguadora de Ensayo que contiene 10% de DMSO (v/v) para las placas de preparación de compuesto. Usualmente serán suficientes 200ml (que contienen 20ml de DMSO puro) para placas 12 x 384.

10 Solución Amortiguadora de Carga:

A 120 mL de Solución Amortiguadora de Ensayo se adicionan 100 mg de BSA y 1 vial de reactivo de ensayo MDC FLIPR de Calcio (disuelto en solución amortiguadora de ensayo) inmediatamente antes de cargar las células:

Solución Amortiguadora de Control de Vehículo de Compuesto:

Se adicionan 400 µL de DMSO a 20 mL de Solución Amortiguadora de Ensayo para producir solución 2% (v/v) (0.4% (v/v) final)

Ensayo FLIPR

Determinación de EC50 de Histamina: se cultivaron células utilizando solución de disociación 1x y se plaquearon sobre placas de FLIPR recubiertas con poli-D-lisina a 1.0×10^4 células por pozo 18-24 horas antes del experimento. Se removió el medio de las células mediante inclinación y las placas se secaron suavemente sobre papel para remover cualquier exceso de medio. Se adicionaron 30 µL de solución amortiguadora de carga durante 90 min a 37 °C a todos los pozos.

Se hizo una placa de EC50 de histamina de 96 pozos y posteriormente se señalaron 40 µL en 4 cuadrantes en una placa de 384 pozos. Se hicieron placas de vehículo de compuesto de 96 pozos y se señalaron en un cuadrante de una placa de 384 pozos. Se transfirieron las

placas al FLIPR y se puso en marcha utilizando un protocolo estándar. Los resultados se utilizaron para calcular una EC50 para histamina.

Evaluación de Compuesto: se cultivaron células utilizando solución de disociación 1x y se plaquearon sobre placas de FLIPR recubiertas con poli-D-Istina a 1.0×10^4 células por pozo durante 18-24 horas antes del experimento. Se removió el medio de las células mediante inclinación y las placas se secaron suavemente sobre papel para remover cualquier exceso de medio. Se adicionaron 30 μ L de solución amortiguadora de carga a todos los pozos durante 90 min a 37 °C. Se hizo una placa (x 10 EC50) de histamina de 96 pozos y posteriormente se señalaron 60 μ L en 4 cuadrantes en una placa de 384 pozos. Se hizo cada placa de compuesto de 96 pozos y se marcó en un cuadrante de una placa de 384 pozos. Se hizo una placa de ATP en una placa de 96 pozos y posteriormente se señalaron 60 μ L en 4 cuadrantes en una placa de 384 pozos. Se transfirieron las placas al FLIPR y se puso en marcha utilizando un protocolo estándar. Se colocaron 30 μ L de células en solución amortiguadora de carga en los pozos de la placa de FLIPR 384, se adicionaron 10 μ L de solución de compuesto, se leyeron los valores durante 5 min para determinar los efectos del compuesto, se adicionaron 10 μ L de solución de agonista, se leyeron los valores para determinar la respuesta del agonista, se adicionaron 10 μ L de ATP y se leyeron los valores durante 5 min para determinar la respuesta de ATP.

Concentraciones de ensayo finales: rango de concentración del compuesto = 10 μ M hasta 0.1 μ M; Vehículo DMSO 0.4%; histamina= 2x EC50 calculada; ATP = 11 μ M

Ensayo para inhibidores de [^{3} H]-Histamina que Enlazan al Receptor H4 Recombinante Humano.

30

Se determinaron los valores de pIC₅₀ para los compuestos de la invención con un ensayo de enlace que permite la identificación de los inhibidores de [^{3} H]-histamina mediante el enlace a membranas de células CHO que sobre expresan los receptores H4 recombinantes humanos. Las células adecuadas para llevar a cabo este ensayo son comercialmente disponibles, por ejemplo de Euroscreen como número de catálogo 1220; la

[³H]-histamina adecuada para desarrollar este ensayo es comercialmente disponible, por ejemplo de Amersham como número de catálogo TRK 631.

Los compuestos se disolvieron en 500 µl de DMSO y se diluyeron en DMSO para proporcionar un patrón de 1 mM con base en el peso fórmula del compuesto. Se diluyeron las soluciones patrón seriadamente en DMSO en pasos de medio log para dar concentraciones del compuesto de 1000, 300, 100, 30 y 10 µM. Se determinaron típicamente curvas de duplicado de 5 puntos. Para curvas de 10 puntos las concentraciones únicas fueron típicamente 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1 y 0.03 µM. Se adicionó solución amortiguadora de ensayo a cada una de las anteriores concentraciones para dar 10%(v/v) de DMSO (dilución 1:10). Se ensayaron 5 µl de cada solución de compuesto diluida en duplicado en un rango de concentración final de compuesto de 10, 3, 1, 0.3 y 0.1 µM en DMSO 1% (v/v). Los compuestos más activos se ensayaron a concentraciones más bajas. Los ensayos se desarrollaron en placas de 96 pozos profundos que contienen compuestos 0.1-10 µM o histamina 20 µM; 0.015 mg de proteína/pozo de membranas H4 y 3.9 nM de [³H]-histamina en un volumen final de 200 µl. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Los contenidos de los pozos se capturaron sobre filtros, se lavaron 2 x 1 mL con solución amortiguadora de lavado Tris/EDTA. Los filtros se secaron durante aproximadamente 2 hrs a 60 °C y se determinó el [³H] mediante conteo de centelleo.

Se analizaron los datos para construir las curvas de inhibición y se estimó la pIC₅₀ mediante regresión no-lineal utilizando un modelo logístico de 4 parámetros. La IC₅₀ es la concentración de compuesto que da una inhibición del 50% relativa a los controles de placa. Se utilizó tioperamida como el compuesto estándar en este ensayo.

% Inhibición = 100-((lectura de muestra- lectura NSB)/(lectura de control - lectura NSB)x100)

$$pIC_{50} = -\log(IC_{50})$$

35

EJEMPLOS

La invención se describirá adicionalmente en más detalle mediante los siguientes Ejemplos que describen métodos por los cuales se pueden preparar, purificar, analizar y evaluar biológicamente los compuestos de la presente invención, y los cuales no deben ser interpretados como limitantes de la invención.

10 **Abreviatura utilizada en los siguientes ejemplos y las Condiciones de Proceso General:**

- ac.: acuoso;
- atm: presión atmosférica;
- 15 BOC: 1,1-dimetiletoxicarbonilo;
- ACN: acetonitrilo;
- DCM: diclorometano;
- DMR: N,N-dimetilformamida;
- DMSO: dimetil sulfóxido;
- 20 EtOH: etanol;
- Et₂O: dietil éter;
- EtOAc: acetato de etilo;
- h: hora(s);
- HPLC: cromatografía líquida de alta eficiencia;
- 25 EDC-HCl: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
- HOBT: 1-hidroxibenzotriazol;
- MeOH: metanol;
- min: minutos;
- EM: espectro de masas;
- 30 RMN: resonancia magnética nuclear;
- psi: libras por pulgadas cuadrada;
- TA: temperatura ambiente;
- sat.: saturado;
- TEA: trietilamina;

TFA: ácido trifluoroacético;

THF: tetrahidrofurano.

Las temperaturas se dan en grados Celcius (°C). A menos de que se establezca de otra manera, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente o de habitación (18-25 °C).

La cromatografía significa cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice a menos de que se anote de otra manera. Las composiciones de mezcla de solvente se dan como porcentajes de volumen o proporciones de volumen.

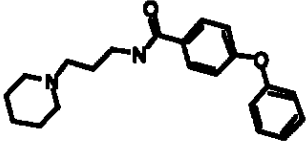
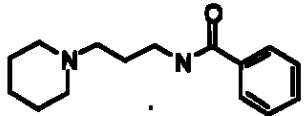
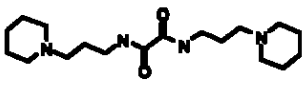
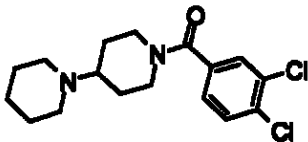
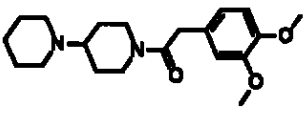
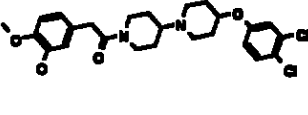
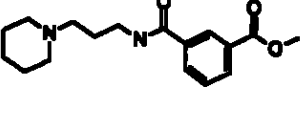
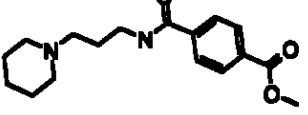
Donde se señale que se convirtió un compuesto final a la sal citrato, se disolvió la base libre en MeOH, DCM, o ACN, se combinó con ácido cítrico (1.0 equivalente) en MeOH, se concentró bajo presión reducida y se secó bajo vacío (25-60 °C). Donde se indique que la sal se aisló mediante filtración a partir de Et₂O, la sal citrato del compuesto se agitó en Et₂O durante 4-18 h, se recuperó mediante filtración, se lavó con Et₂O, y se secó bajo vacío (25-60 °C).

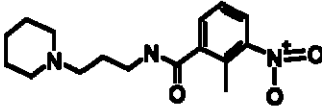
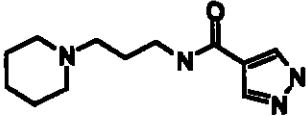
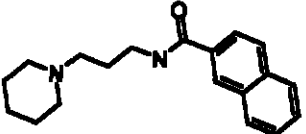
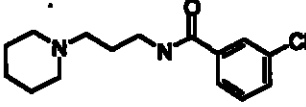
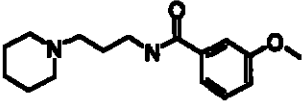
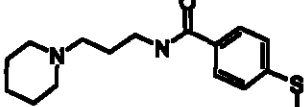
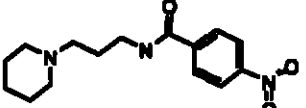
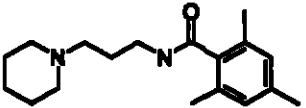
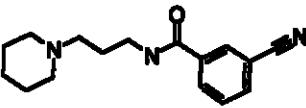
20

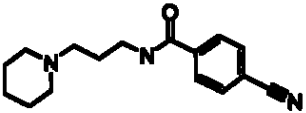
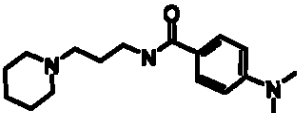
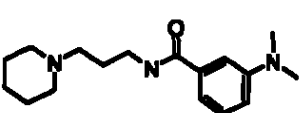
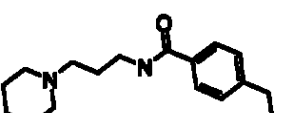
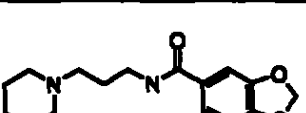
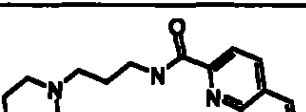
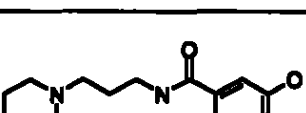
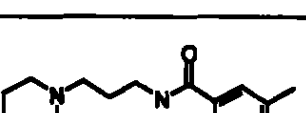
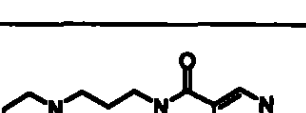
Ejemplo 1: 4-fenoxi-N-(3-piperidin-1-il)propil)benzamida

Se adicionó a una solución de ácido 4-fenoxibenzoico (214.3 mg, 1 mmol) y 3-(1-piperidino)propilamina (142.0 mg, 1 mmol) en 50mL de DCM trietilamina (0.56 mL, 4 mmol), EDC·HCl (383.6 mg, 2 mmol), y HOBT (135.3 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). El solvente se removió al vacío y el residuo se eluyó a través de una columna de SiO₂ (10-100% EtOAc/Hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (162.2 mg, 47.9 %). Se formó la sal citrato mediante la adición de ácido cítrico (92.1 mg, 0.479 mmol) a una solución metanólica del compuesto del título. EM m/z 339.3 (M+H)⁺; RMN ¹H (300.1 MHz, DMSO-d₆) δ 1.34-1.39 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 4H), 1.60-1.72 (m, 2H), 2.25-2.34 (m, 6H), 3.21-3.30 (m, 2H), 6.99-7.12 (m, 4H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.6Hz, 2H), 8.42 (m, 1H).

Se utilizó el procedimiento anterior para sintetizar los siguientes compuestos:

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
1.		4-fenoxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	338.45	338.2	339.2
2.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	246.35	246.2	247.2
3.		N1,N2-bis(3-(piperidin-1-il)propil)etanodlamida	338.49	338.3	339.3
4.		1,4'-bipiperidin-1'-il(3,4-diclorofenil)metanona	341.28	340.1	341.1
5.		1-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(3,4-dimetoxifenil)etanona	346.47	346.2	347.2
6.		1-(4-(3,4-diclorofenoxi)-1,4'-bipiperidin-1'-il)-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)etanona	493.43	492.2	493.2
7.		3-(3-(piperidin-1-il)propilcarbamoil)benzoato metilo	de304.39	304.2	305.2
8.		4-(3-(piperidin-1-il)propilcarbamoil)benzoato metilo	de304.39	304.2	305.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
9.		2-metil-3-nitro-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	305.38	305.2	306.2
10.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-pirazol-4-carboxamida	236.32	236.2	237.2
11.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)naftalen-2-carboxamida	298.41	298.2	297.2
12.		3-cloro-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	280.8	280.1	281.1
13.		3-metoxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	276.38	276.2	277.2
14.		4-(metiltio)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	292.45	292.2	293.2
15.		4-nitro-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	291.35	291.2	292.2
16.		2,4,6-trimetil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	288.43	288.2	289.2
17.		3-clano-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	271.36	271.2	272.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
18.		4-ciano-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	271.38	271.2	272.2
19.		4-(dimetilamino)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	289.42	289.2	290.2
20.		3-(dimetilamino)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	289.42	289.2	290.2
21.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-4-propilbenzamida	288.43	288.2	289.2
22.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxamida	290.38	290.2	291.2
23.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)quinolin-2-carboxamida	297.4	297.2	298.2
24.		3-hidroxi-4-metil-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	276.38	276.2	277.2
25.		3-metil-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	260.38	260.2	261.2
26.		6-hidroxi-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)piridin-3-carboxamida	263.34	263.2	264.2

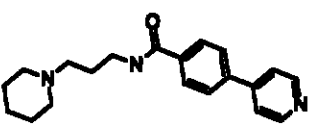
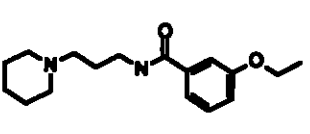
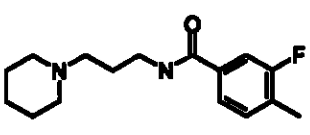
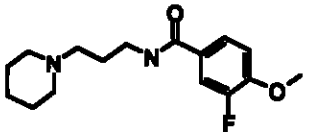
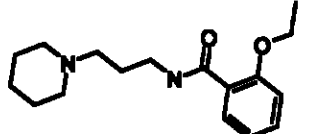
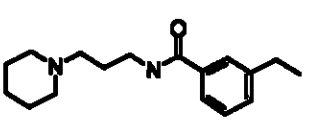
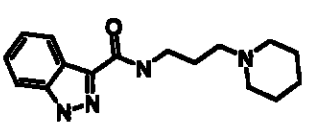
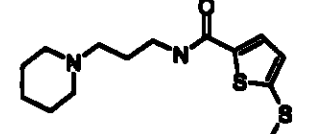
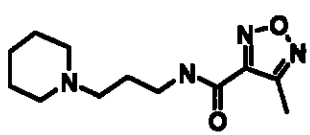
Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
27.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	286.38	286.2	287.2
28.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzofuran-2-carboxamida	286.37	286.2	287.2
29.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida	287.37	287.2	288.2
30.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-1,2,3-tiadiazol-4-carboxamida	254.38	254.1	255.1
31.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-1H-indol-4-carboxamida	285.39	285.2	286.2
32.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-carboxamida	288.39	288.2	289.2
33.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-Indazol-3-carboxamida	290.41	290.2	291.2
34.		2-(4-aminofenil)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)etanamida	275.39	275.2	276.2
35.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-1H-imidazol-4-carboxamida	236.32	236.2	237.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
36.		N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)isoxazol-5-carboxamida	237.3	237.1	238.2
37.		N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-5-(piridin-2-yl)tiofen-2-carboxamida	329.47	329.2	330.2
38.		5-butil-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)piridin-2-carboxamida	303.45	303.2	304.2
39.		4-metoxi-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)quinolin-2-carboxamida	327.43	327.2	328.2
40.		2,3-dimetil-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)-1H-indol-7-carboxamida	313.44	313.2	314.2
41.		N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida	304.42	304.1	305.1
42.		2,6-dimetoxi-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)pirimidin-4-carboxamida	308.38	308.2	309.2
43.		3-fenil-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)isoxazol-5-carboxamida	313.4	313.2	314.2
44.		3-(N-metilsulfamoi)-N-(3-(piperidin-1-yl)propyl)benzamida	339.48	339.2	340.2

7A

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Mass Exacta	MH+ observado
45.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzo[d][1,2,3]tiadiazol-6-carboxamida	304.42	304.1	305.1
46.		1-Isopropil-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxamida	329.45	329.2	330.2
47.		8-(3-(piperidin-1-yl)propilcarbamoyl)piridin-3-carboxilato de metilo	305.38	305.2	306.2
48.		5-metil-1-fenil-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-1H-pirazol-4-carboxamida	326.44	326.2	327.2
49.		3-etanamido-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	303.4	303.2	304.2
50.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzo[d]thiazol-6-carboxamida	303.43	303.1	304.1
51.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-2-(pirazin-2-yl)thiazol-4-carboxamida	331.44	331.1	332.2
52.		8-(3-(piperidin-1-yl)propilcarbamoyl)piridin-2-carboxilato de metilo	305.38	305.2	306.2
53.		2-etanamido-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)thiazol-4-carboxamida	310.42	310.1	311.2

6

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
54.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-4-(piperidin-4-yl)benzamida	323.44	323.2	324.2
55.		3-etoxi-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	290.4	290.2	291.2
56.		3-fluoro-4-metil-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	278.37	278.2	279.2
57.		3-fluoro-4-metoxi-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	294.37	294.2	295.2
58.		2-etoxi-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	290.4	290.2	291.2
59.		3-etil-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	274.41	274.2	275.2
60.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-1H-indazol-3-carboxamida	286.38	286.2	287.2
61.		5-(metiltio)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)tiofen-2-carboxamida	298.47	298.1	299.1
62.		4-metil-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamida	252.32	252.2	253.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
63.		4-(hidroximetil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-pirazol-3-carboxamida	266.34	266.2	267.2
64.		4-etanamido-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	303.4	303.2	304.2
65.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-2-(trifluorometil)benzamida	314.35	314.2	315.2
66.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)bifenil-2-carboxamida	322.45	322.2	323.2
67.		2-fenoxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	338.45	338.2	339.2
68.		2-bencil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	338.48	338.2	337.2
69.		2,6-dimetoxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	306.4	306.2	307.2
70.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-(trifluorometil)benzamida	314.35	314.2	315.2
71.		8-hidroxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)naftalen-2-carboxamida	312.41	312.2	313.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
72.		2-metoxi-4-(metiltio)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	322.47	322.2	323.2
73.		4'-hidroxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)bifenil-4-carboxamida	338.45	338.2	339.2
74.		4-(dietilamino)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	317.47	317.2	318.3
75.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(trifluorometil)benzamida	314.35	314.2	315.2
76.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-sulfamolilbenzamida	325.43	325.1	326.2
77.		4-clclohexil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	328.5	328.3	329.3
78.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(1H-pirrol-1-il)benzamida	311.43	311.2	312.2
79.		5-fluoro-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-indol-2-carboxamida	303.38	303.2	304.2
80.		3-(naftalen-1-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)prop-2-enamida	322.45	322.2	323.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
81.		2-(3,4-diclorofenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)etanamida	329.27	328.1	329.1
82.		2-(4-(dimetilamino)fenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)etanamida	303.45	303.2	304.2
83.		(E)-3-(3,4-diclorofenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)prop-2-enamida	341.28	340.1	341.1
84.		3-isopropoxi-4-metoxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	334.48	334.2	335.2
85.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(1H-pirazol-3-il)benzamida	312.42	312.2	313.2
86.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzamida	314.39	314.2	315.2
87.		4-(piperidin-1-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	329.49	329.2	330.3
88.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(1H-pirazol-1-il)benzamida	312.42	312.2	313.2
89.		2-(metilsulfonil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	324.44	324.2	325.2

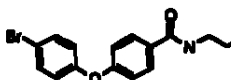
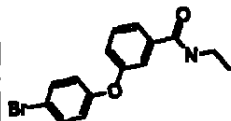
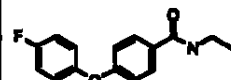
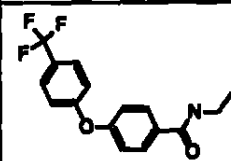
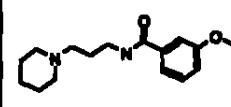
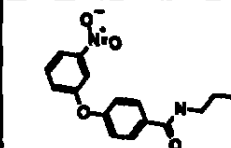
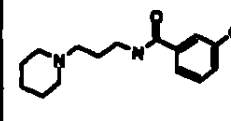
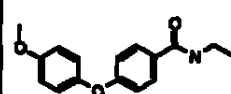
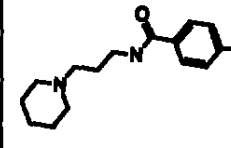
Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
90.		3-(metilsulfonilmetil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	338.47	338.2	339.2
91.		4-bencil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	336.48	336.2	337.2
92.		2-(but-3-enil)-4-metoxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	330.47	330.2	331.2
93.		4-(but-3-eniloxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	316.44	316.2	317.2
94.		2-(4-bromofenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)etanamida	339.28	338.1	339.1
95.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzo[b]tiofen-2-carboxamida	302.44	302.1	303.2
96.		5-cloro-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzofuran-2-carboxamida	320.82	320.1	321.1
97.		5-cloro-2-metoxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	310.82	310.1	311.2
98.		3-fluoro-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-5-(trifluorometil)benzamida	332.34	332.2	333.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
99.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-2-(trifluorometoxi)benzamida	330.35	330.2	331.2
100.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-3-(trifluorometoxi)benzamida	330.35	330.2	331.2
101.		N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-2-(1H-pirrol-1-yl)benzamida	311.43	311.2	312.2
102.		2,5-dimetil-1-fenil-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-1H-pirrol-3-carboxamida	339.48	339.2	340.2
103.		2-(metilsulfonilmetil)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	338.47	338.2	339.2
104.		3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-yl)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	340.47	340.2	341.2
105.		3-(2-oxopirrolidin-1-yl)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	329.44	329.2	330.2
106.		3-oxo-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-carboxamida	317.39	317.2	318.2
107.		3-(4-(2-(1,4-bis(piperidin-1'-il)-2-oxoetil)fenil)quinazolin-2,4(1H,3H)-diona	448.55	448.2	447.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
108.		3-(4-aminofenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)prop-2-enamida	287.4	287.2	288.2
109.		3-(4-hidroxifenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)prop-2-enamida	288.39	288.2	289.2
110.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirazin-2-carboxamida	408.42	408.2	409.2
111.		4-(ciclohex-2-eniloxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	342.48	342.2	343.2
112.		4-(4-clorofenilsulfonil)-3-metil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)tiufen-2-carboxamida	441.01	440.1	441.1
113.		2-(4,6-dimetilpirimidin-2-ilamino)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	367.49	367.2	368.2
114.		1-(4-clorobencil)-5-metil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-1H-imidazol-4-carboxamida	374.91	374.2	375.2
115.		3-fenoxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	338.45	338.2	339.2
116.		4-(7-cloroquinolin-4-ilamino)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	422.98	422.2	423.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
117.		6-fenoxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piridin-3-carboxamida	339.44	339.2	340.2
118.		4-(3,5-diclorofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	407.34	406.1	407.1
119.		3-(3,5-diclorofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	407.34	406.1	407.1
120.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzamida	406.45	406.2	407.2
121.		4-(3-metoxifenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	368.47	368.2	369.2
122.		3-(3-metoxifenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	368.47	368.2	369.2
123.		4-(4-metil-3-nitrofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	397.47	397.2	398.2
124.		3-(4-metil-3-nitrofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	397.47	397.2	398.2
125.		4-(3-fluorofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	356.44	356.2	357.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
126.		3-(3-fluorofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	356.44	356.2	357.2
127.		4-(4-(hidroxmetil)fenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	368.47	368.2	369.2
128.		3-(4-(hidroxmetil)fenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	368.47	368.2	369.2
129.		4-(3,4-difluorofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	374.43	374.2	375.2
130.		3-(3,4-difluorofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	374.43	374.2	375.2
131.		4-(4-etilfenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	366.5	366.2	367.2
132.		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	382.46	382.2	383.2
133.		3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	382.46	382.2	383.2
134.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(piridin-3-iloxi)benzamida	339.44	339.2	340.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
135.		4-(4-bromofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	417.34	416.1	417.1
136.		3-(4-bromofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	417.34	416.1	417.1
137.		4-(4-fluorofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	358.44	358.2	357.2
138.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzamida	406.45	406.2	407.2
139.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benzamida	406.45	406.2	407.2
140.		4-(3-nitrofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	383.45	383.2	384.2
141.		3-(3-nitrofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	383.45	383.2	384.2
142.		4-(4-metoxifenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	368.47	368.2	369.2
143.		4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)benzamida	390.88	390.2	391.2

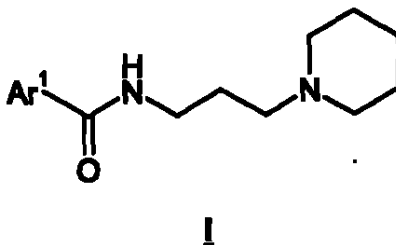
Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+ observado
144.		3-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	380.88	390.2	391.2
145.		4-(4-cianofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	363.46	363.2	364.2
146.		3-(4-cianofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	363.46	363.2	364.2
147.		4-(4-(dimetilamino)fenoxi)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	381.52	381.2	382.2
148.		3-(4-(dimetilamino)fenoxi)-N-(3-(piperidin-1-yl)propil)benzamida	381.52	381.2	382.2

*Método EM analítico de Alta Resolución: los datos se adquirieron en un modo de electrospray de ión positivo en un espectrómetro de masas de electrospray de tiempo de vuelo ortogonal a resolución de aproximadamente 6500. Se hicieron las medidas con introducción de muestra de HPLC de fase inversa utilizando un gradiente lineal de ACN/agua con ácido fórmico 0.1% como el modificador. El experimento se desarrolló utilizando el accesorio de bloqueo de spray con reserpina como el compuesto de bloqueo de masa.

Adicionalmente, el procedimiento del Ejemplo 1 puede ser utilizado para preparar todos los compuestos descritos anteriormente en la presente descripción.

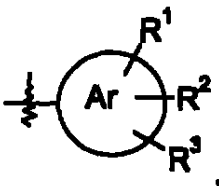
Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas del mismo:



en donde

- 10 Ar¹ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₉, en donde dicho arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₉ son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -OCF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclillo C₃₋₈, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₈ o alquenilo C₂₋₈ y en donde dicho R es
- 15 adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxilo y halógeno, o Ar¹ está representado por



20

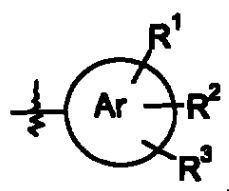
en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzolimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolillo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

25

- R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un
- 30 hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclillo C₃₋₈, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₄ o

alquenilo C₂₋₄, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxilo y halógeno.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar¹ está representado por



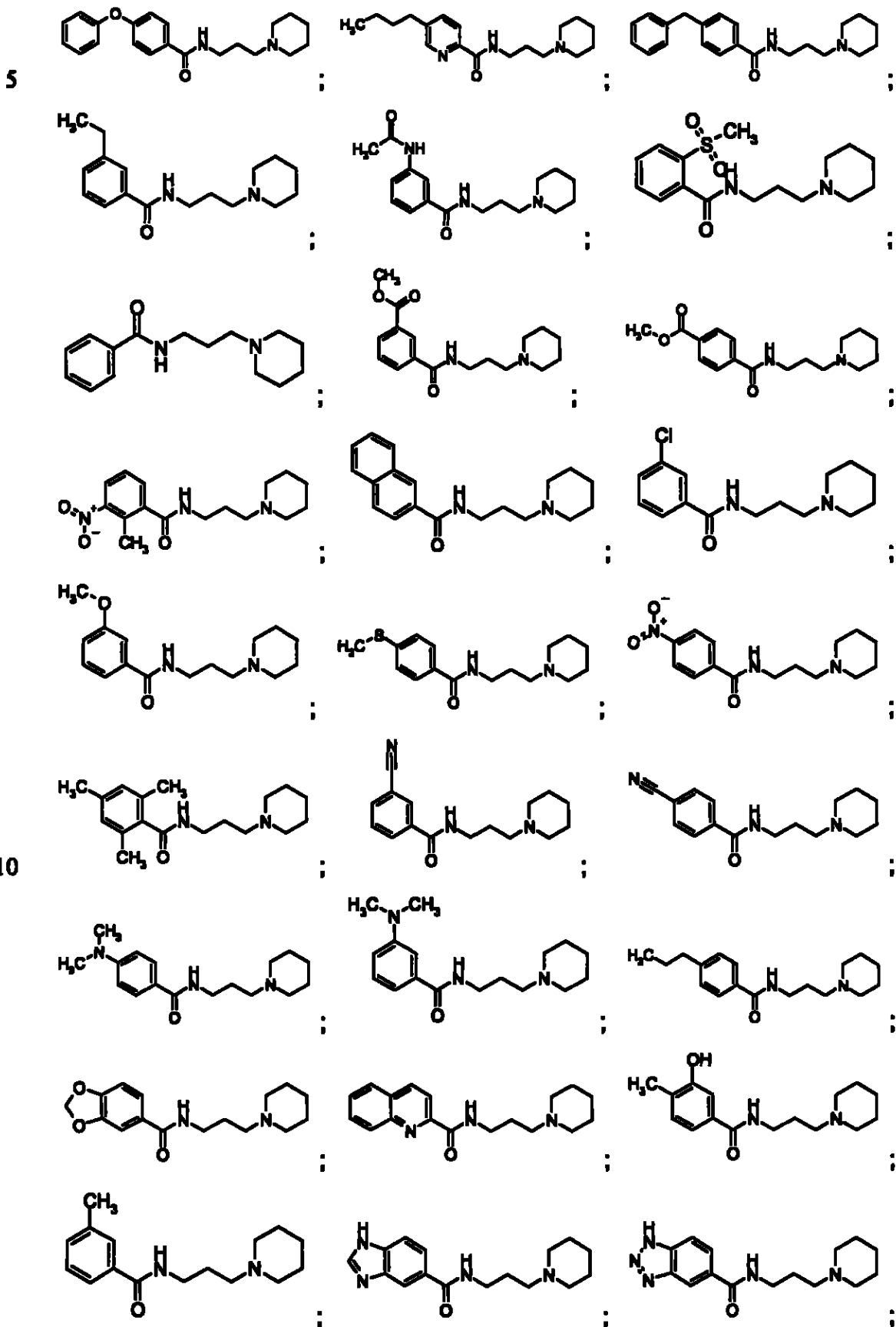
- 10 en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, benzo[1,3]dioxolilo, quinolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

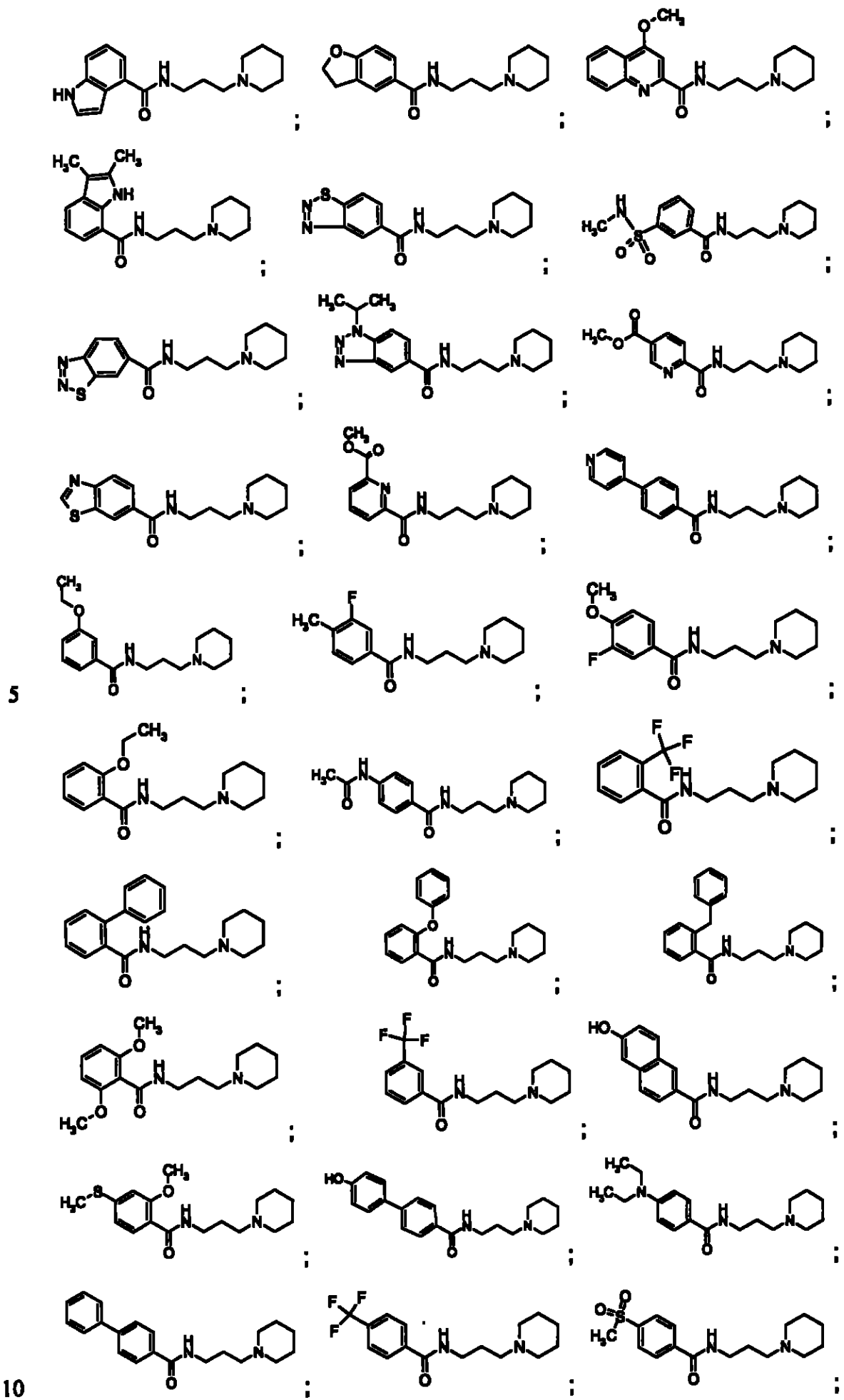
- 15 R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₅, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₄ o alquenilo C₂₋₄, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxilo y halógeno.
- 20

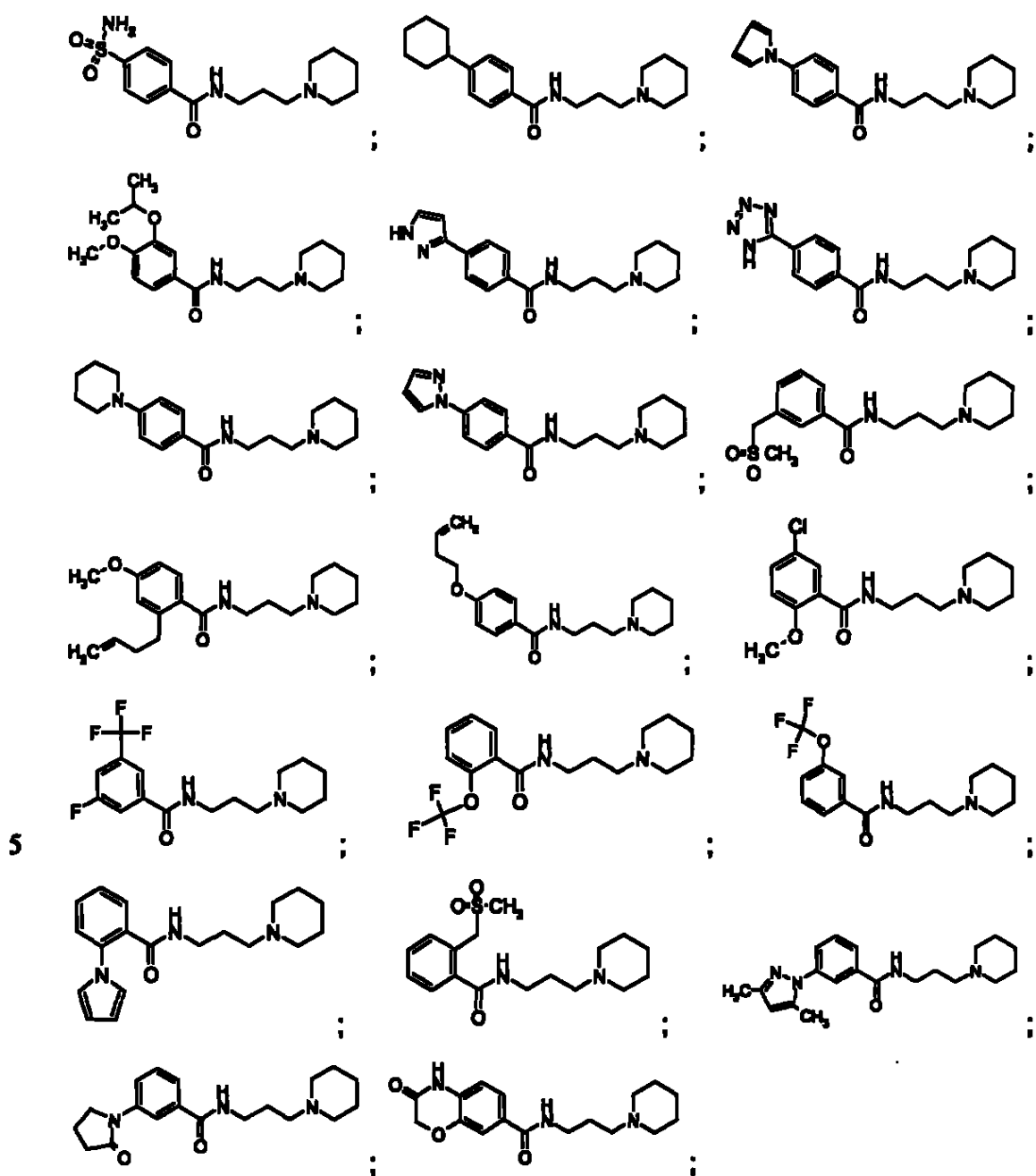
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar¹ se selecciona de fenilo, 2-piridilo, 2-naftilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, quinol-2-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-benzimidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar¹ es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, fenoxi, bencilo, acetamino, metilsulfonilo, metoxycarbonilo, nitro, cloro, fluoro, metoxi, etoxi, isopropilo, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxilo, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, 4-hidroxil-fenilo, dietilamino, aminosulfonilo, ciclohexilo, 1-pirrolilo, 1H-
- 25
- 30

pirazol-3-ilo, 5-tetrazolilo, 1-piperidinilo, 1-pirazolilo, metilsulfonilmetilo, 3,5-dimetil-pirazolilo, pirrolidin-2-on-1-ilo.

4. Un compuesto seleccionado de:



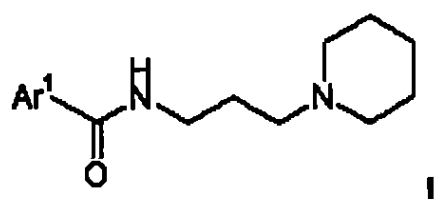




y sales farmacéuticamente estables de los mismos.

- 10 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un portador farmacéuticamente aceptable.

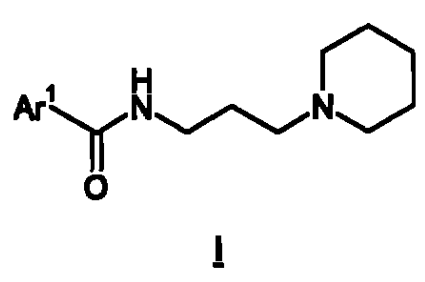
- 15 6. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende:



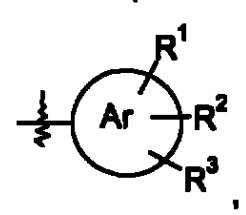
hacer reaccionar $\text{Ar}^1\text{-COX}$ o $(\text{Ar}^1\text{-CO})_2\text{O}$ con 3-(1-piperidino)propilamina,

en donde Ar^1 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-6} , en donde
5 dicho arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{2-6} son opcionalmente sustituidos con uno o
más grupos seleccionados de $-\text{R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{NR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, y $-\text{NRC}(=\text{O})\text{-OR}$, en
10 donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} ,
heterociclilo C_{3-6} , fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} y en donde dicho
 R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos
seleccionados de metilo, hidroxil y halógeno, y
 X se selecciona de $-\text{OH}$ y halógeno.

15 7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, que
comprende:



20 combinar $\text{Ar}^1\text{-COX}$ o $(\text{Ar}^1\text{-CO})_2\text{O}$ con 3-(1-piperidino)propilamina,
en donde Ar^1 está representado por



en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo,
benzo[1,3]dioxolilo, quinolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzimidazolilo, 2,3-
dihidro-benzofuranilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, y 4H-
25 benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de $-\text{R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{NR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$,
30 $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, y $-\text{NRC}(=\text{O})\text{-OR}$, en donde R es, independientemente, un

hidrógeno, cicloalquilo C_{5-8} , heterocidilo C_{3-5} , fenilo, bencilo, alquilo C_{1-4} o alquenilo C_{2-4} , y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, hidroxilo y halógeno, y

5

X se selecciona de -OH y halógeno.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X] 44
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 29-ene-20

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

94.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

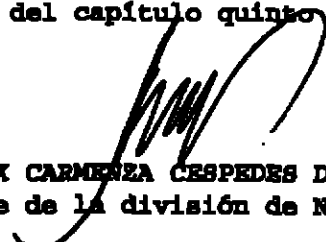
REFERENCIA	Radicación No.	7 8177
	Solicitud internacional	PCT/SE2005/001187
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2369

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 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 16 FEB. 2007
adpall