

OK



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**PCT**  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

**07-8181**

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H3"

A61 K 31/4468

A61 P 25/24

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 211/58

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 29 ENE 2007

FN 02-03-2007

Cesión

SS

# PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
KBO. U/-008187- -00000-0000  
Fec: 2007-01-29 16:02:05 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTE/II  
:vs: 3/8 FASE NACIONAL  
Act 411 PRESENTACION Folio: 102

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

|                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>① SOLICITUD DE:</b><br><input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I. <input type="checkbox"/> Capítulo II.                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                                                 |
| <b>② SOLICITANTE (71)</b>                                                                                                                                                         | Nombre: <b>ASTRAZENECA AB</b><br>Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.<br>Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.<br>Lugar de Constitución: Suecia.<br>Teléfono: 3264270 Fax: 6069701<br>E-mail: jllcco@lloredacamacho.com                                                                                                                                            |                        | <b>IDENTIFICACIÓN</b><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>Número _____                |
| <b>③ REPRESENTANTE O APODERADO</b>                                                                                                                                                | Nombre: <b>ALICIA LLORED RICAURTE</b><br>Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia<br>Teléfono: 3264270 Fax: 6069701<br>E-mail: jllcco@lloredacamacho.com                                                                                                                                                                                                         |                        | C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Cual _____<br>Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u> |
| <b>④ INVENTOR(ES) (72)</b>                                                                                                                                                        | Nombre: FOLMER, James; HUNT, Simon, Fraser; HAMLEY, Peter y WESOLOWSKI, Steven.<br>Dirección: AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5 RH; Am Neuenhainer Wald 25, 81462 Koenigstein.<br>Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América, Reino Unido y Alemania. |                        |                                                                                                                                                                                                 |
| <b>⑤ PCT (86)</b><br>Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2005/001189</u> Fecha: <u>27/07/05</u><br>Publicación Internacional No. <u>WO 2006/014136 A1</u> Fecha: <u>09/02/06</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                                                 |
| <b>⑥ Título (54)</b> "DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H3"                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                                                 |
| <b>⑦ Clasificación Internacional (51)</b> <u>C07D 211/58</u> <u>AGIK 31/4468</u> <u>AGIP25/24</u>                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                                                 |
| <b>⑧ Prioridad</b><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                          | (33) País de Origen<br>SE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | (32) Fecha<br>02/08/04 | (31) Número de Solicitud<br>0401871-7                                                                                                                                                           |
| <b>⑨ Comprobante de Pago No.</b> <u>07-1.085</u> <b>Fecha:</b> <u>5 de Enero de 2007</u>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                        |                                                                                                                                                                                                 |

X

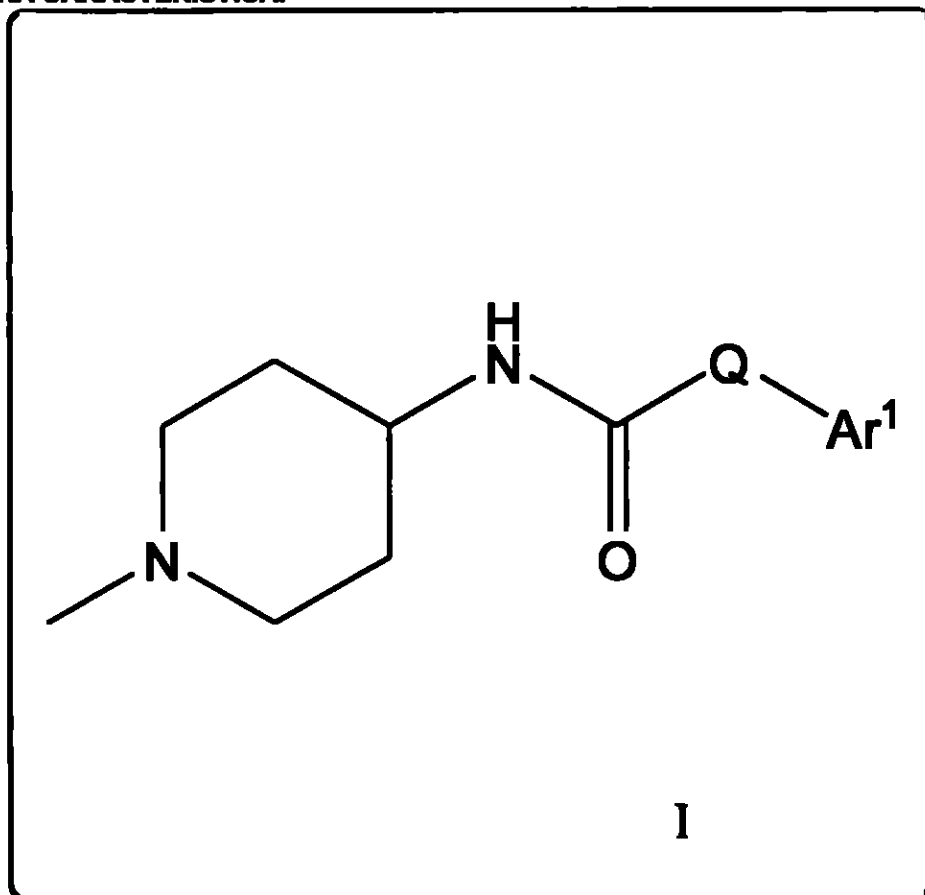
10

# ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ 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, documento de notificación de registro de cambio de país en la dirección del inventor HUNT, Simon, Fraser con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

## FIGURA CARACTERISTICA:



12

\*Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RIGAU RTE

FIRMA:

G.C. 39.690.713 P.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
REG. U/-UU8707- -UUUUU-UUUU  
Fec: 2007-01-29 16:02:05 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTEIYN  
Eve: 3/8 FASENACIONALI  
Am 411 PRESENTACION  
Folios: 103

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,085  
FECHA : ENERO 5 DE 2007

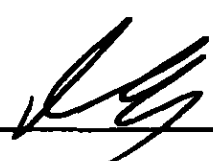
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

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

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

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

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_ 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

b

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

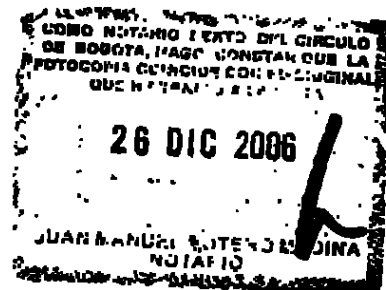
#### Certificación Notarial

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

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



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

5

## APOSTILLA

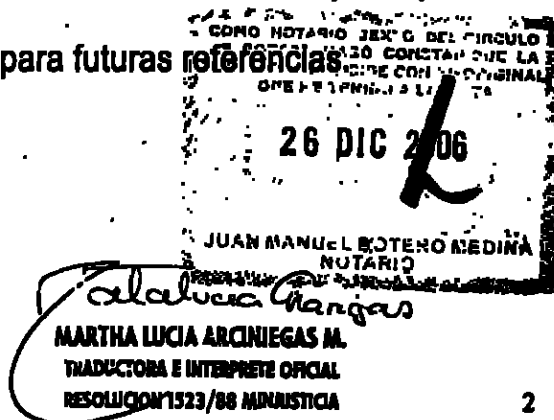
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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



**SERIES**

515  
516  
517  
518  
519  
520  
521  
522  
523  
524  
525  
526  
527  
528  
529  
530  
531  
532  
533  
534  
535  
536  
537  
538  
539  
540  
541  
542  
543  
544  
545  
546  
547  
548  
549  
550  
551  
552  
553  
554  
555  
556  
557  
558  
559  
560  
561  
562  
563  
564  
565  
566  
567  
568  
569  
570  
571  
572  
573  
574  
575  
576  
577  
578  
579  
580  
581  
582  
583  
584  
585  
586  
587  
588  
589  
590  
591  
592  
593  
594  
595  
596  
597  
598  
599  
600  
601  
602  
603  
604  
605  
606  
607  
608  
609  
610  
611  
612  
613  
614  
615  
616  
617  
618  
619  
620  
621  
622  
623  
624  
625  
626  
627  
628  
629  
630  
631  
632  
633  
634  
635  
636  
637  
638  
639  
640  
641  
642  
643  
644  
645  
646  
647  
648  
649  
650  
651  
652  
653  
654  
655  
656  
657  
658  
659  
660  
661  
662  
663  
664  
665  
666  
667  
668  
669  
670  
671  
672  
673  
674  
675  
676  
677  
678  
679  
680  
681  
682  
683  
684  
685  
686  
687  
688  
689  
690  
691  
692  
693  
694  
695  
696  
697  
698  
699  
700  
701  
702  
703  
704  
705  
706  
707  
708  
709  
710  
711  
712  
713  
714  
715  
716  
717  
718  
719  
720  
721  
722  
723  
724  
725  
726  
727  
728  
729  
730  
731  
732  
733  
734  
735  
736  
737  
738  
739  
740  
741  
742  
743  
744  
745  
746  
747  
748  
749  
750  
751  
752  
753  
754  
755  
756  
757  
758  
759  
760  
761  
762  
763  
764  
765  
766  
767  
768  
769  
770  
771  
772  
773  
774  
775  
776  
777  
778  
779  
780  
781  
782  
783  
784  
785  
786  
787  
788  
789  
790  
791  
792  
793  
794  
795  
796  
797  
798  
799  
800  
801  
802  
803  
804  
805  
806  
807  
808  
809  
810  
811  
812  
813  
814  
815  
816  
817  
818  
819  
820  
821  
822  
823  
824  
825  
826  
827  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845  
846  
847  
848  
849  
850  
851  
852  
853  
854  
855  
856  
857  
858  
859  
860  
861  
862  
863  
864  
865  
866  
867  
868  
869  
870  
871  
872  
873  
874  
875  
876  
877  
878  
879  
880  
881  
882  
883  
884  
885  
886  
887  
888  
889  
890  
891  
892  
893  
894  
895  
896  
897  
898  
899  
900  
901  
902  
903  
904  
905  
906  
907  
908  
909  
910  
911  
912  
913  
914  
915  
916  
917  
918  
919  
920  
921  
922  
923  
924  
925  
926  
927  
928  
929  
930  
931  
932  
933  
934  
935  
936  
937  
938  
939  
940  
941  
942  
943  
944  
945  
946  
947  
948  
949  
950  
951  
952  
953  
954  
955  
956  
957  
958  
959  
960  
961  
962  
963  
964  
965  
966  
967  
968  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996  
997  
998  
999  
1000

CUMPO NUNCA SEPTO  
UE BOGOTA MIO CO  
FOTO VIA CCI...  
QUE...  
26 DIC 2006  
JUAN MANUEL S. ENO MEDINA  
N.º...

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 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

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

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004  
en Macclesfield, Inglaterra

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje  
Sweden

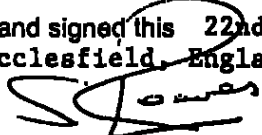
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, 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, recursos and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

COPIA NOTARIAL FECHA DEL CIRCULO  
DE BOGOTA HACIA LA NOTARIA QUE LA  
FOTOCopia CIRCULO DEL ORIGINAL  
QUE SE ENVIARA A LA  
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, compareció  
Simon Richard Reeves, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que  
él es firmante autorizado

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

que el declarante está autorizado por dicha  
Compañía para conferir este poder; que el sello  
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en  
representación de la expresada Compañía, es el  
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se  
confiere este instrumento está comprendido dentro  
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de  
incorporación firmados en Stockholm  
, con fecha Oct. 31/1913  
y certifica que de conformidad con la legislación de  
dicho Estado la anterior declaración juramentada es  
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella  
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26<sup>th</sup> 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 authorised signatory of, AstraZeneca AB,  
the company named within, a Corporation organized  
and existing under the laws of Sweden

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

that the deponent is authorized by said Company to  
confer this power of attorney; that the seal affixed  
hereunto by the deponent in the name and on behalf  
of said Corporation is the corporate seal thereof; and  
that the purpose for which this instrument is granted  
is included within the corporate purposes of the  
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles  
of Incorporation of said Corporation executed at  
STOCKHOLM  
under date of 31 October 1913  
and hereby certifies that under the laws of said State  
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that  
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing  
Notary Public  
Wilkesbarre  
Cheshire  
England

26 DIC 2004

7

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

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

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

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Ekserdjian  
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/empreinte de

5. at London/à Londres  
6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

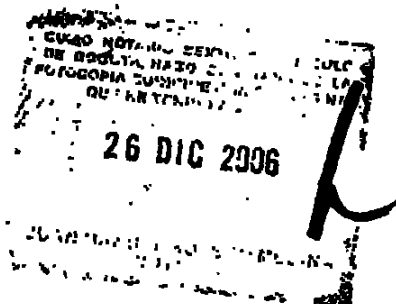
9. Stamp.  
timbre:

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.



FORMATO DE DIGITALIZACION  
RELACION DE ANEXOS



Royal  
Technologies S.A.  
Calle 10 No. 10-10, San José, Costa Rica

8

| Expediente No |                            | 07008181       | 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:                     |                |             |

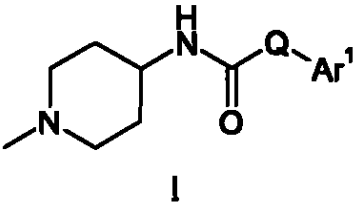
Observaciones: Acta Final

|                                                                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                      |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                         |  | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES</b><br><b>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN</b><br><b>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT</b>                                          |  |
| (21) N° de solicitud:<br><br>(22) Fecha de solicitud: 29-01-07<br><br>(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País<br>0401871-7 02-08-04 SE                                                    |  | (51) Int Cl: C07D 211/58<br><br>(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB<br><br>(72) Inventor(es): FOLMER, James; HUNT, Simon, Fraser, HAMLEY, Peter y WESOLOWSKI, Steven.<br><br>(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE |  |
| (85) Fecha limite inicio fase nacional: 02-03-07<br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud: 27-07-05<br>No. de solicitud: PCT/SE2005/001189 |  | (87) Publicación internacional<br>Fecha: 09-02-06<br>N° publicación: WO 2006/014136 A1                                                                                                                               |  |
| (54) Título: <b>DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H3</b>                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                      |  |

**Resumen - Relvindicación(es):**

**Relvindicación número 1.-**

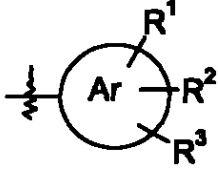
Un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas del mismo:



en donde

Ar¹ se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>3-6</sub>, en donde dicho arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>3-6</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, bencilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub> y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de metil, metoxi, hidroxi y halógeno; y

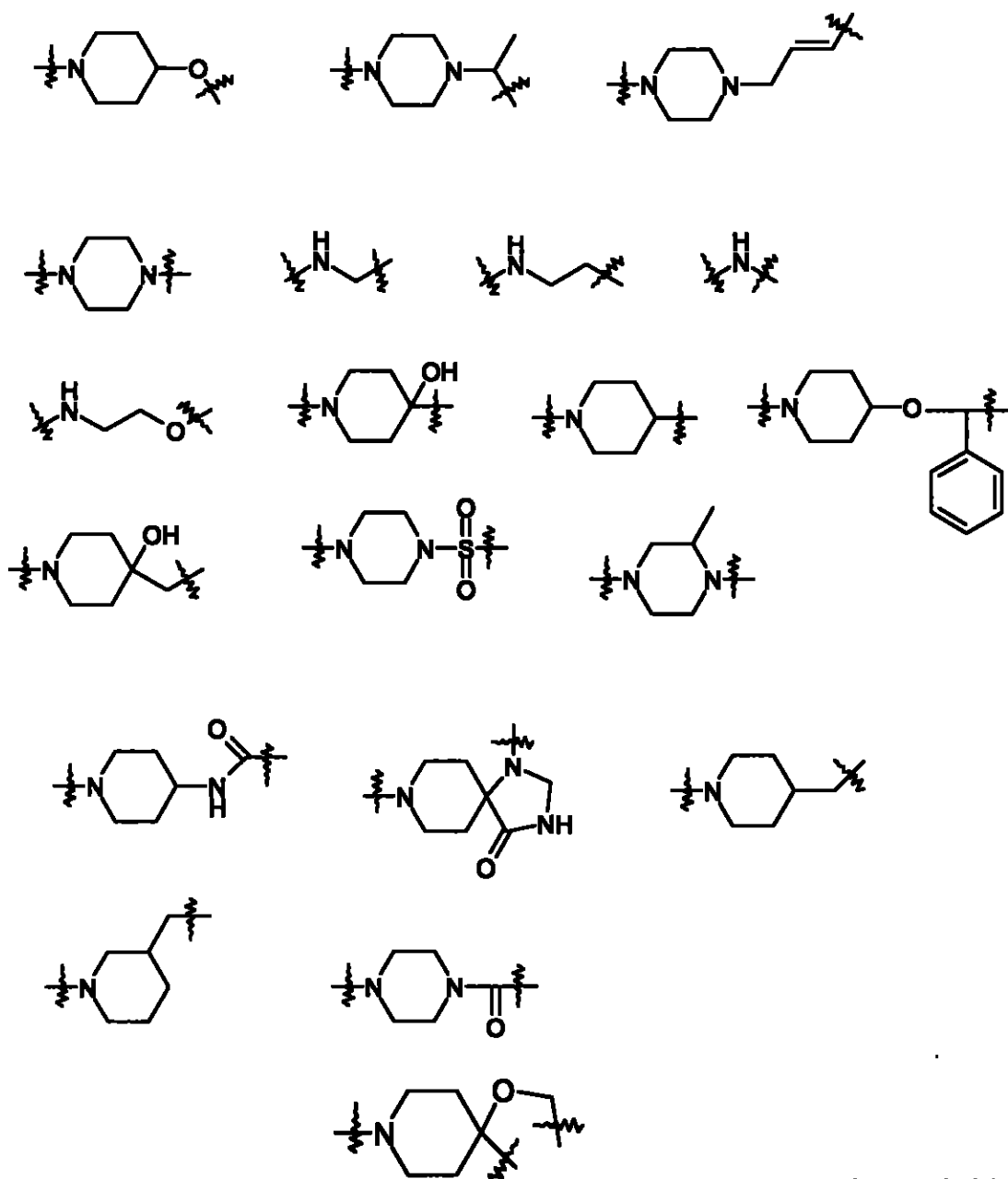
Q es un grupo divalente o trivalente que conecta el carbonilo con Ar¹, en donde dicho grupo divalente o trivalente contiene al menos un nitrógeno, dicho nitrógeno está directamente conectado al grupo carbonilo de la fórmula I para formar un enlace amida entre ellos, y dicho grupo trivalente se fusiona con Ar¹, o Ar¹ está representado por



en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo; tienilo, furilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; quinolilo; isoquinolilo; indolilo; pirroilo, benzotriazolilo; benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo; 2,3-dihidro-isoindol-1-on-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazinilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, bencilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub>, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de metilo, ciano, metoxi, hidroxi y halógeno;

Q se selecciona de:



o Q puede ser un grupo trivalente tal como  
divalente aromático tal como 1,2-fenileno.

, el cual se fusiona con Ar<sup>1</sup>, en donde Ar<sup>1</sup> es un grupo

Relativo folio 10 y 11  
"Toljetos"

**REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No.  
PCT/SE 2005/001189

10

**Casilla No. II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)**

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 8

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

La reivindicación 8 se refiere a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, así como métodos de diagnóstico/Regla 39.1(iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido ejecutada por esta reivindicación. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

**Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)**

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

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

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

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

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

Comentario sobre Protesta ☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas de la protesta del solicitante y, donde aplique, del pago de una tarifa de protesta.

☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas de la protesta del solicitante, pero la tarifa de protesta aplicable no fue pagada dentro del tiempo límite especificado en la invitación.

☐ Ninguna protesta acompañaba el pago de tarifas adicionales de búsqueda.

12

# REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/SE 2005/001189

| <b>A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO</b><br>IPC7: C07D 211/58, C07D 405/12, A61K 31/4468, A61K 31/497, A61K 31/4523, A61P 25/24<br>Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. CAMPOS BUSCADOS</b><br>Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)<br>IPC7: C07D<br>Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados<br>SE, DK, FI, NO clases como arriba<br>Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)<br>EPO-INTERNACIONAL, WPI DATO, PAJ, CHEM ABS DATO                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Categoría *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                       | Relevante a la reivindicación No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO 03024929 A1 (NOVO NORDISK A/S Y COL),<br>27 de Marzo de 2003 (27.03.2003), ver ejemplos 1-56, reivindicaciones 1-37<br>—                                | 1-10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | EP 0343307 A1 (FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUÍMICOS Y FARMACÉUTICOS, S.A.),<br>29 de Noviembre de 1989 (29.11.1989), ver reivindicación 9, ejemplos<br>— | 1-10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | US 20030130253 A1 (FLORENCIO ZARAGOZA DORWALD Y COL),<br>10 de Julio de 2003 (10.07.2003), ejemplos 18-23<br>—                                             | 1-10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> En el recuadro C se enumeran más documentos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                            | <input checked="" type="checkbox"/> En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| * Categorías especiales de documentos citados:<br>'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular<br>'I' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional<br>'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)<br>'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios<br>'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<br>'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<br>'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<br>'Z' documento miembro de la misma familia de patentes |
| Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional<br>4 de Octubre de 2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                            | Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional<br>06-10-2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Nombre y dirección de correo de la ISA/<br>Oficina de Patentes Sueca<br>Box 3055, S-102 42 STOCKHOLM<br>Facsimile No. +46 8 666 02 86                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                            | Funcionario autorizado<br>Eva Johansson/EÖ<br>Teléfono No. +46 8 782 25 00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

12

**REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.  
PCT/SE 2005/001189

**C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                    | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A           | WO 2004054973 A2 (NOVO NORDISK A/S),<br>1 de Julio de 2004 (01.07.2004), página 2, línea 10 - página 4, línea 22,<br>ejemplos<br><br>-- | 1-10                              |
| A           | US 20030191112 A1 (FLORENCIO ZARAGOZA DORWALD),<br>9 de Octubre de 2003 (09.10.2003), reivindicaciones<br><br>--                        | 1-10                              |
| A           | WO 2004037800 A1 (GLAXO GROUP LIMITED),<br>6 de Mayo de 2004 (06.05.2004)<br><br>--                                                     | 1-10                              |
| P, A        | WO 2005028438 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.),<br>31 de Marzo de 2005 (31.03.2005), ejemplos 1-40<br><br>--<br>-----                | 1-10                              |

14

**REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Información sobre miembros de familia de patentes

31/08/2005

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2005/001189

| Documento de patente citado en el reporte de búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de patentes                                                                                                                               | Fecha de publicación                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| WO 03024929 A1                                        | 27/03/2003           | EP 1430027 A<br>EP 1434765 A<br>JP 2005508907 T<br>JP 2005510465 T<br>US 6673829 B<br>US 20030130253 A<br>US 20030186963 A<br>US 20040248938 A<br>WO 03024928 A    | 23/06/2004<br>07/07/2004<br>07/04/2005<br>21/04/2005<br>06/01/2004<br>10/07/2003<br>02/10/2003<br>09/12/2004<br>27/03/2003               |
| EP 0343307 A1                                         | 29/11/1989           | NONE                                                                                                                                                               |                                                                                                                                          |
| US 20030130253 A1                                     | 10/07/2003           | US 6673829 B<br>EP 1430027 A<br>JP 2005510465 T<br>WO 03024928 A<br>EP 1434765 A<br>JP 2005508907 T<br>US 20030186963 A<br>US 20040248938 A<br>WO 03024929 A       | 06/01/2004<br>23/06/2004<br>21/04/2005<br>27/03/2003<br>07/07/2004<br>07/04/2005<br>02/10/2003<br>09/12/2004<br>27/03/2003               |
| WO 2004054973 A2                                      | 01/07/2004           | AU 2003287914 A<br>US 20050107434 A                                                                                                                                | 00/00/0000<br>19/05/2005                                                                                                                 |
| US 20030191112 A1                                     | 09/10/2003           | EP 1444219 A<br>JP 2005507906 T<br>WO 03031432 A                                                                                                                   | 11/08/2004<br>24/03/2005<br>17/04/2003                                                                                                   |
| WO 2004037800 A1                                      | 06/05/2004           | AU 2003274053 A<br>EP 1554260 A<br>GB 0224558 D<br>GB 0224677 D<br>GB 0224678 D<br>GB 0224679 D<br>GB 0224783 D<br>AU 2003251370 A<br>EP 1531920 A<br>GB 0303467 D | 00/00/0000<br>20/07/2005<br>00/00/0000<br>00/00/0000<br>00/00/0000<br>00/00/0000<br>00/00/0000<br>00/00/0000<br>25/05/2005<br>00/00/0000 |
| WO 2005028438 A1                                      | 31/03/2005           | NONE                                                                                                                                                               |                                                                                                                                          |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE2005/001189

## 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 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.
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/SE 2005/001189

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 211/58, C07D 405/12, A61K 31/4468, A61K 31/497, A61K 31/4523, A61P 25/24

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D

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, as such 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 03024929 A1 (NOVO NORDISK A/S ET AL),<br>27 March 2003 (27.03.2003), see examples 1-56,<br>claims 1-37                                | 1-10                  |
| A         | EP 0343307 A1 (FABRICA ESPANOLA DE PRODUCTOS<br>QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A.), 29 November 1989<br>(29.11.1989), see claim 9, examples | 1-10                  |
| A         | US 20030130253 A1 (FLORENCIO ZARAGOZA DORWALD ET<br>AL), 10 July 2003 (10.07.2003), examples 18-23                                       | 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

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

"I" 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

4 October 2005

Date of mailing of the international search report

06-10-2005

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/EO

Telephone No. +46 8 782 25 00

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/SE 2005/001189

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                            |                       |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                         | Relevant to claim No. |
| A                                                     | WO 2004054973 A2 (NOVO NORDISK A/S), 1 July 2004 (01.07.2004), page 2, line 10 - page 4, line 22, examples | 1-10                  |
| A                                                     | US 20030191112 A1 (FLORENCIO ZARAGOZA DORNALD), 9 October 2003 (09.10.2003), claims                        | 1-10                  |
| A                                                     | WO 2004037800 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 6 May 2004 (06.05.2004)                                            | 1-10                  |
| P,A                                                   | WO 2005028438 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 31 March 2005 (31.03.2005), examples 1-40               | 1-10                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

31/08/2005

International application No.  
PCT/SE 2005/001189

|    |             |    |            |      |             |   |            |
|----|-------------|----|------------|------|-------------|---|------------|
| WO | 03024929    | A1 | 27/03/2003 | EP   | 1430027     | A | 23/06/2004 |
|    |             |    |            | EP   | 1434765     | A | 07/07/2004 |
|    |             |    |            | JP   | 2005508907  | T | 07/04/2005 |
|    |             |    |            | JP   | 2005510465  | T | 21/04/2005 |
|    |             |    |            | US   | 6673829     | B | 06/01/2004 |
|    |             |    |            | US   | 20030130253 | A | 10/07/2003 |
|    |             |    |            | US   | 20030186963 | A | 02/10/2003 |
|    |             |    |            | US   | 20040248938 | A | 09/12/2004 |
|    |             |    |            | WO   | 03024928    | A | 27/03/2003 |
| EP | 0343307     | A1 | 29/11/1989 | NONE |             |   |            |
| US | 20030130253 | A1 | 10/07/2003 | US   | 6673829     | B | 06/01/2004 |
|    |             |    |            | EP   | 1430027     | A | 23/06/2004 |
|    |             |    |            | JP   | 2005510465  | T | 21/04/2005 |
|    |             |    |            | WO   | 03024928    | A | 27/03/2003 |
|    |             |    |            | EP   | 1434765     | A | 07/07/2004 |
|    |             |    |            | JP   | 2005508907  | T | 07/04/2005 |
|    |             |    |            | US   | 20030186963 | A | 02/10/2003 |
|    |             |    |            | US   | 20040248938 | A | 09/12/2004 |
|    |             |    |            | WO   | 03024929    | A | 27/03/2003 |
| WO | 2004054973  | A2 | 01/07/2004 | AU   | 2003287914  | A | 00/00/0000 |
|    |             |    |            | US   | 20050107434 | A | 19/05/2005 |
| US | 20030191112 | A1 | 09/10/2003 | EP   | 1444219     | A | 11/08/2004 |
|    |             |    |            | JP   | 2005507906  | T | 24/03/2005 |
|    |             |    |            | WO   | 03031432    | A | 17/04/2003 |
| WO | 2004037800  | A1 | 06/05/2004 | AU   | 2003274053  | A | 00/00/0000 |
|    |             |    |            | EP   | 1554260     | A | 20/07/2005 |
|    |             |    |            | GB   | 0224558     | D | 00/00/0000 |
|    |             |    |            | GB   | 0224677     | D | 00/00/0000 |
|    |             |    |            | GB   | 0224678     | D | 00/00/0000 |
|    |             |    |            | GB   | 0224679     | D | 00/00/0000 |
|    |             |    |            | GB   | 0224783     | D | 00/00/0000 |
|    |             |    |            | AU   | 2003251370  | A | 00/00/0000 |
|    |             |    |            | EP   | 1531920     | A | 25/05/2005 |
|    |             |    |            | GB   | 0303467     | D | 00/00/0000 |
| WO | 2005028438  | A1 | 31/03/2005 | NONE |             |   |            |

(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 2006/014136 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: C07D 211/58, 405/12, A61K 31/4468, 31/497, 31/4523, A61P 25/24

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2005/001189

(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:  
0401971-7 2 de Agosto de 2004 (02.08.2004) SE

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América 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). WESOŁOWSKI, Steven [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, DE 19850-5437 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

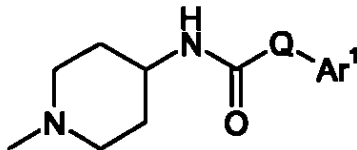
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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).

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H3



(I)

(57) Resumen: Se preparan compuestos de fórmula: en donde Ar¹ y Q son como se definen 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.

(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 2006/014136 A1

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 211/58,  
A05/12, A61K 31/4468, 31/497, 31/4523, A61P 25/24

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

(21) International Application Number:  
PCT/SE2005/001189

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CX, CK, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, GN, GU, HT, IL, IN, IS, JP, KR,  
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,  
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,  
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SH, SI, SK, SL,  
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0401971-7 2 August 2004 (02.08.2004) SE

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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, TO).

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

Published:  
— with international search report

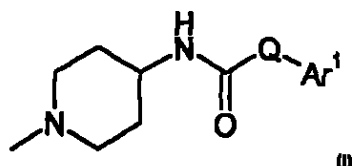
(72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (for US only): FOLMER, James  
[US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437,  
Wilmington, DE 19850-5437 (US). HUNT, Simon,  
Fraser [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,  
Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5 RH  
(US). HAMLEY, Peter [GB/DI];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

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 2006/014136 A1

(54) Title: PIPERIDINE DERIVATIVES AS HISTAMINE H<sub>3</sub> RECEPTOR LIGANDS



(57) Abstract: Compounds of formula: wherein Ar<sup>1</sup> and Q are as defined in the spec-  
ification, as well as salts, enantiomers thereof and pharmaceutical compositions in-  
cluding the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the  
treatment of depression.

# TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

## NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis.1 del PCT e  
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

ASTRAZENECA  
Global Intellectual Property  
S-151 85 Södertälje  
Suecia

Fecha de correo (día/mes/año)

4 de Diciembre de 2006 (04.12.2006)

Archivo de referencia del solicitante o agente  
101519-1 WO

### NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.  
PCT/SE2005/001189

Fecha de registro internacional (día/mes/año)  
27 de Julio de 2005 (27.07.2005)

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 Chamwood  
Bakewell Road  
Loughborough  
Leicestershire LE11 5 RH  
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad  
GB

País de Residencia  
GB

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

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 Chamwood  
Bakewell Road  
Loughborough  
Leicestershire LE11 5 RH  
Reino Unido

País de Nacionalidad  
GB

País de Residencia  
GB

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

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

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Funcionario autorizado

Clemente Rodolfo

Facsímile No. +41 22 338 70 90

Teléfono No. +41 22 338 84 56

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

ASTRAZENECA  
Global Intellectual Property  
S-151 85 Södertälje  
SUÈDE

|                                                                   |                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>04 December 2006 (04.12.2006) | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>                                           |
| Applicant's or agent's file reference<br>101519-1 WO              |                                                                         |
| International application No.<br>PCT/SE2005/001189                | International filing date (day/month/year)<br>27 July 2005 (27.07.2005) |

|                                                                                                                                                                |                                                                      |                                                 |                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:                                                                                                    |                                                                      |                                                 |                                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/> the inventor                     | <input type="checkbox"/> the agent              | <input type="checkbox"/> the common representative                              |
| Name and Address<br>HUNT, Simon, Fraser<br>AstraZeneca R & D Chamwood<br>Bakewell Road<br>Loughborough<br>Leicestershire LE11 5 RH<br>United States of America |                                                                      | State of Nationality<br>GB                      | State of Residence<br>GB                                                        |
|                                                                                                                                                                |                                                                      | Telephone No.                                   |                                                                                 |
|                                                                                                                                                                |                                                                      | Facsimile No.                                   |                                                                                 |
|                                                                                                                                                                |                                                                      | Teleprinter No.                                 |                                                                                 |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:                                              |                                                                      |                                                 |                                                                                 |
| <input type="checkbox"/> the person                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> the name                                    | <input checked="" type="checkbox"/> the address | <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence |
| Name and Address<br>HUNT, Simon, Fraser<br>AstraZeneca R & D Chamwood<br>Bakewell Road<br>Loughborough<br>Leicestershire LE11 5 RH<br>United Kingdom           |                                                                      | State of Nationality<br>GB                      | State of Residence<br>GB                                                        |
|                                                                                                                                                                |                                                                      | Telephone No.                                   |                                                                                 |
|                                                                                                                                                                |                                                                      | Facsimile No.                                   |                                                                                 |
|                                                                                                                                                                |                                                                      | Teleprinter No.                                 |                                                                                 |
| 3. Further observations, if necessary:                                                                                                                         |                                                                      |                                                 |                                                                                 |
| 4. A copy of this notification has been sent to:                                                                                                               |                                                                      |                                                 |                                                                                 |
| <input type="checkbox"/> the receiving Office                                                                                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned |                                                 |                                                                                 |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                                                                                                 | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned               |                                                 |                                                                                 |
| <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority                                                                                     | <input type="checkbox"/> other:                                      |                                                 |                                                                                 |

|                                                                                               |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Clemente Rodolfo |
| Facsimile No. +41 22 338 82 70                                                                | Facsimile No. +41 22 338 70 90             |
|                                                                                               | Telephone No. +41 22 338 84 56             |

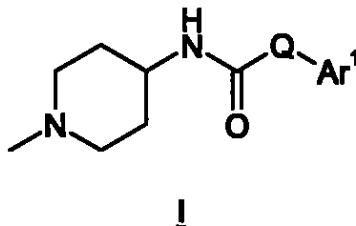
21  
23

**CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE  
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE  
INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCIÓN**

**L que se reivindica es:**

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

5



en donde

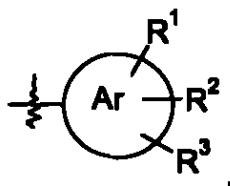
Ar<sup>1</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>2-9</sub>, en donde dicho arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>2-9</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, heterocicilo C<sub>3-8</sub>, fenilo, bencilo, alquilo C<sub>1-8</sub> o alquenilo C<sub>2-8</sub> y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de metil, metoxi, hidroxil y halógeno; y

10

15

Q es un grupo divalente o trivalente que conecta el carbonilo con Ar<sup>1</sup>, en donde dicho grupo divalente o trivalente contiene al menos un nitrógeno, dicho nitrógeno está directamente conectado al grupo carbonilo de la fórmula I para formar un enlace amida entre ellos, y dicho grupo trivalente se fusiona con Ar<sup>1</sup>, o Ar<sup>1</sup> está representado por

20



en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo; tienilo, furilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; quinolilo; isoquinolilo; indolilo; pirroilo, benzotriazolilo; benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo; 2,3-dihidro-isoindol-1-on-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazinilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

25

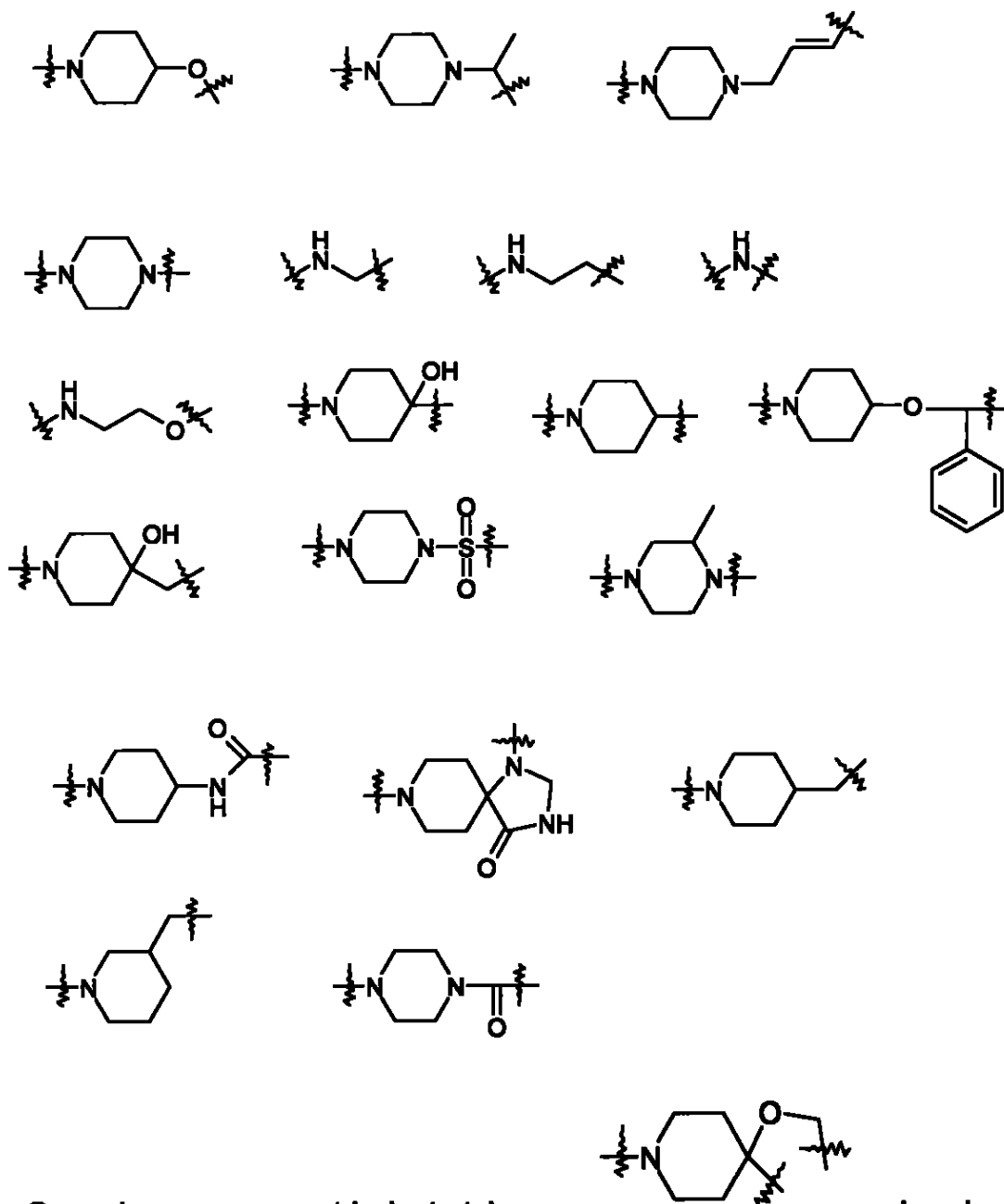
30

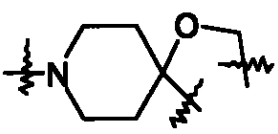
24

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un

5 hidrógeno, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, heterociclilo C<sub>3-5</sub>, fenilo, bencilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquenilo C<sub>2-4</sub>, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de metilo, ciano, metoxi, hidroxilo y halógeno;

10 Q se selecciona de:



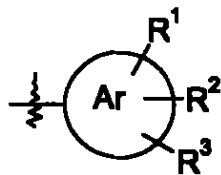
o Q puede ser un grupo trivalente tal como , el cual se fusiona con Ar<sup>1</sup>, en donde Ar<sup>1</sup> es un grupo divalente aromático tal como 1,2-fenileno.

15

24

44 15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,  
en donde Ar<sup>1</sup> está representado por



en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-  
5 naftilo; tienilo, furilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-  
c]piridinilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; quinolilo; isoquinolilo; indolilo;  
pimolilo, benzotriazolilo; benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo; 2,3-  
dihidro-isoindol-1-on-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, imidazo[1,2-  
a]piridinilo, pirazinilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

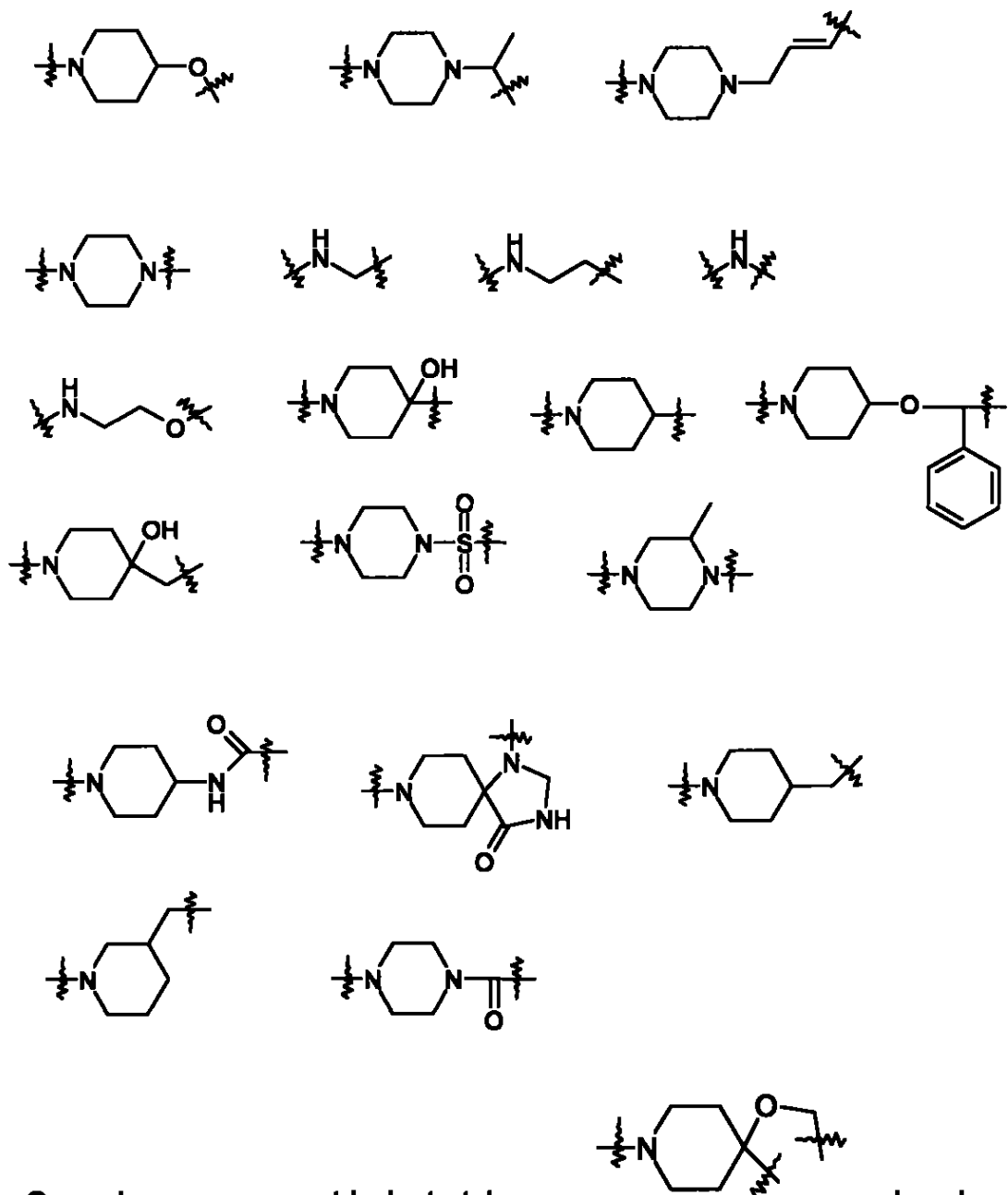
10

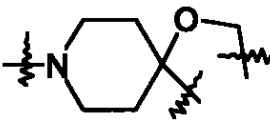
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -  
Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -  
SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>,  
-NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un  
15 hidrógeno, cicloalquilo C<sub>5-8</sub>, heterociclilo C<sub>3-5</sub>, fenilo, bencilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o  
alquenilo C<sub>2-4</sub>, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente  
sustituido con uno o más grupos seleccionado de metilo, ciano, metoxi,  
hidroxi y halógeno;

20

Q se selecciona de:

27



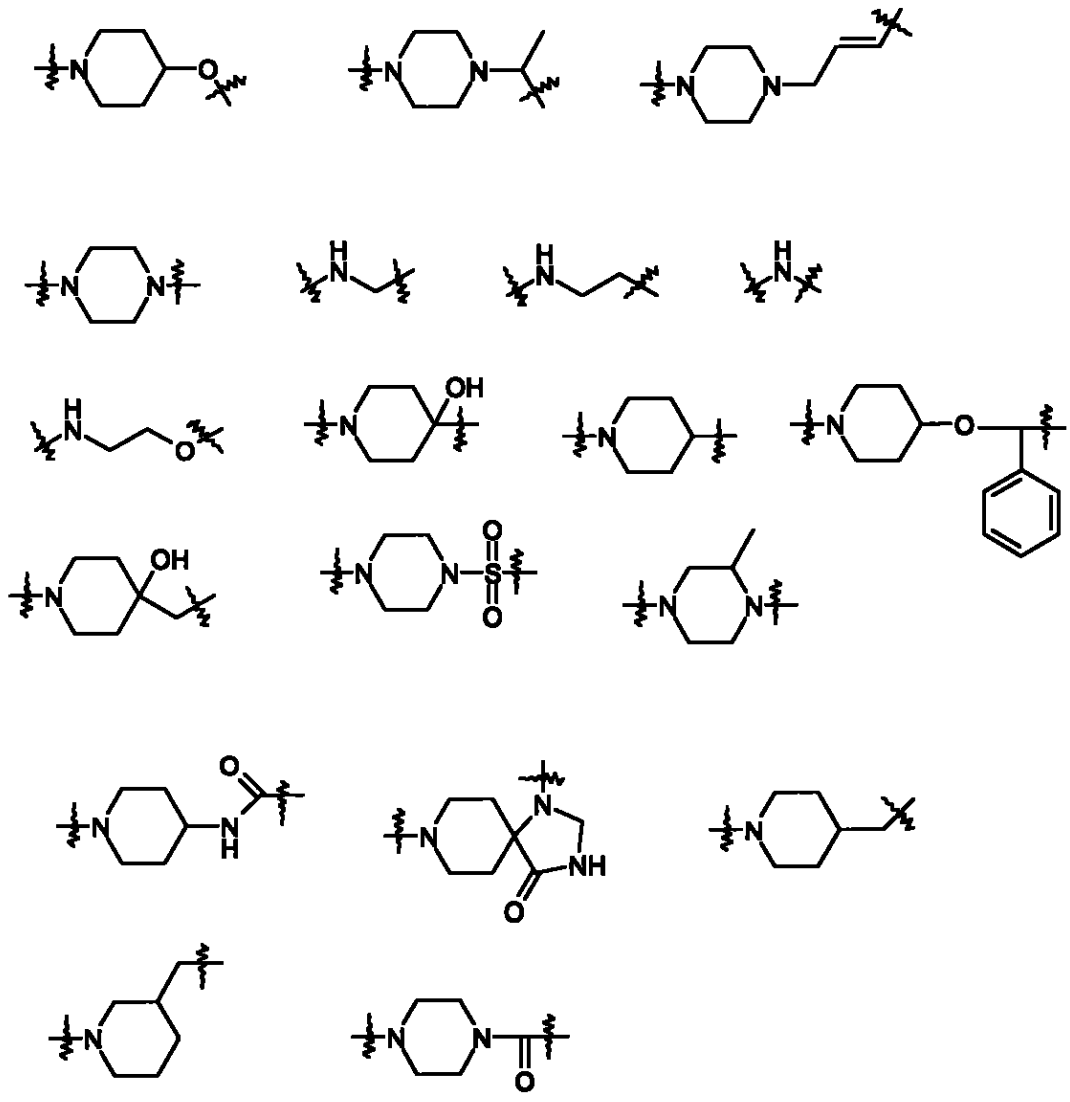
o Q puede ser un grupo trivalente tal como , el cual se fusiona con Ar<sup>1</sup>, en donde Ar<sup>1</sup> es un grupo divalente aromático tal como 1,2-fenileno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,  
 en donde Ar<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo; 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-naft-5-ilo; 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo; quinol-2-ilo, isoquinol-5-ilo; 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1-pirroilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-isoindol-1-on-2-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo,

46 27

benzotiazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 2-pirazinilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar<sup>1</sup> es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>1-4</sub>, fenoxi, 4-metoxifenoxi, bencilo, acetoamino, metilsulfonilo, metoxicarbonilo, nitro, cloro, fluoro, bromo, yodo, 1-pirroilo, 2-metil-pirro-1-ilo, amino, fenilsulfonilo, aceto, 1-piperidinilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 4-morfolinilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxil, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, 4-ciano-bencilo, 4-hidroxil-fenilo, dietilamino, aminosulfonilo, ciclohexilo, 1-pirrolilo, 1H-pirazol-3-ilo, 5-tetrazolilo, 1-piperidinilo, 1-pirazolilo, metilsulfonilmetilo, 3,5-dimetil-pirazolilo, pirolidin-2-on-1-ilo; y

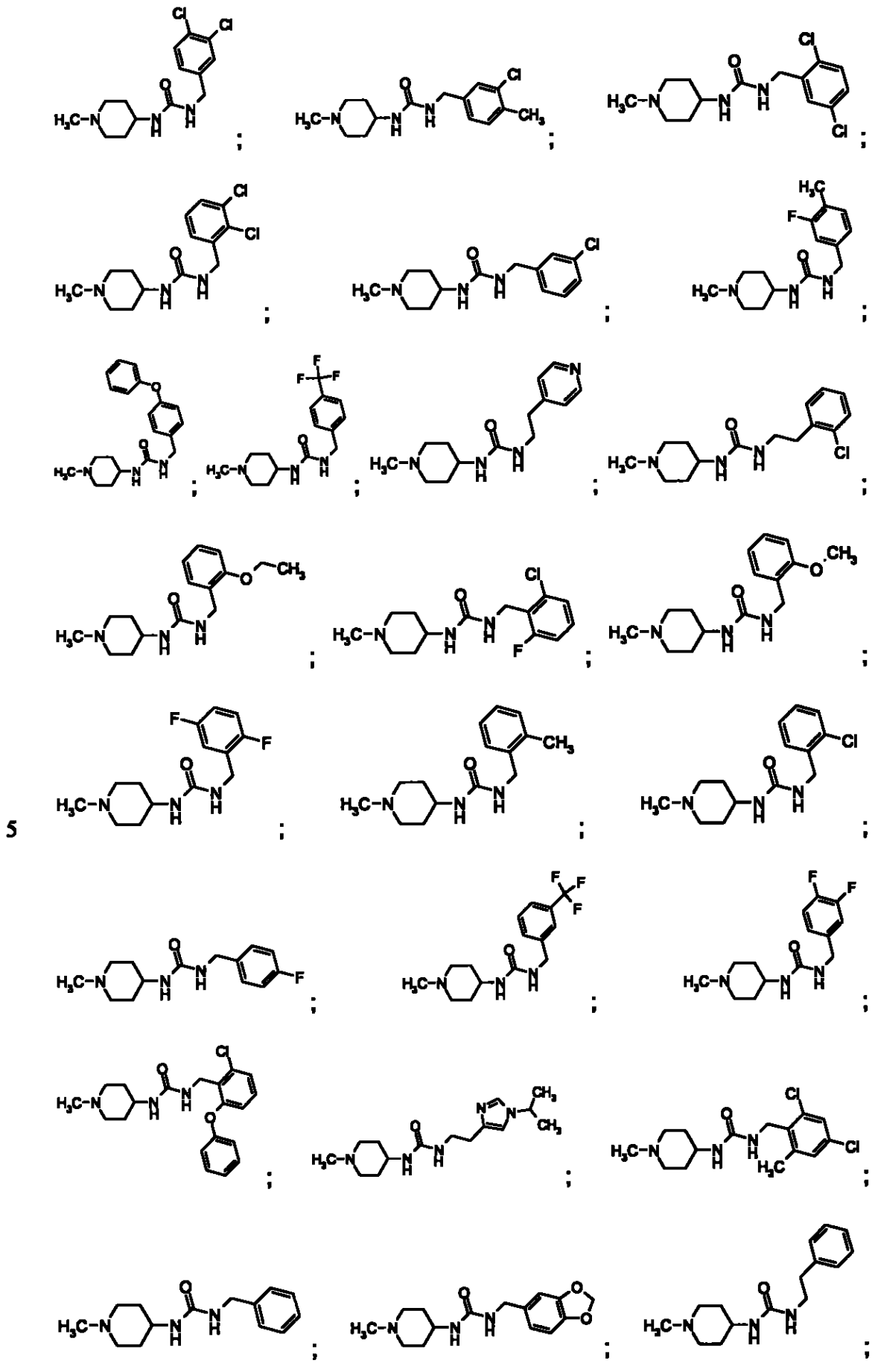
Q se selecciona de:

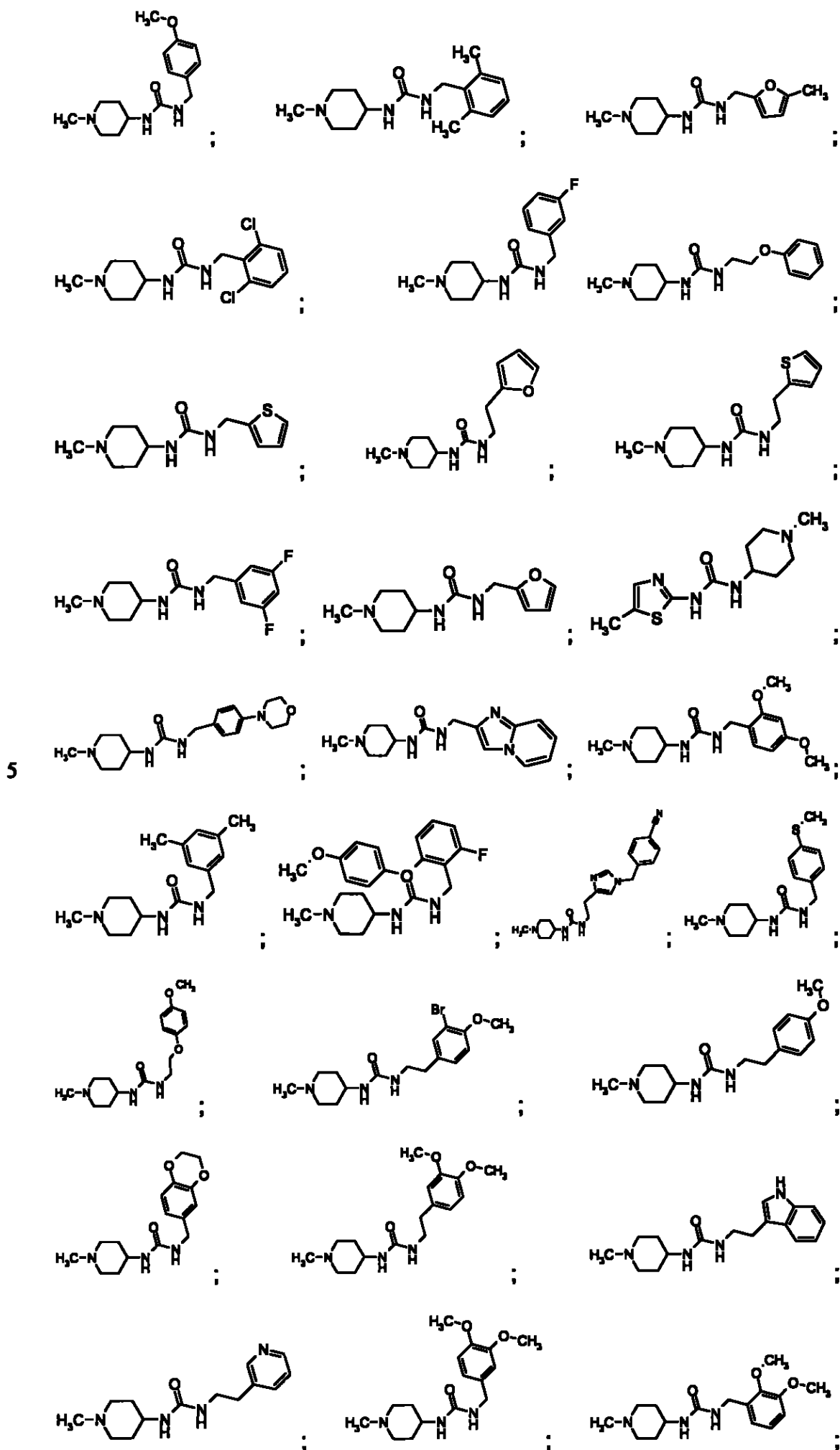


15

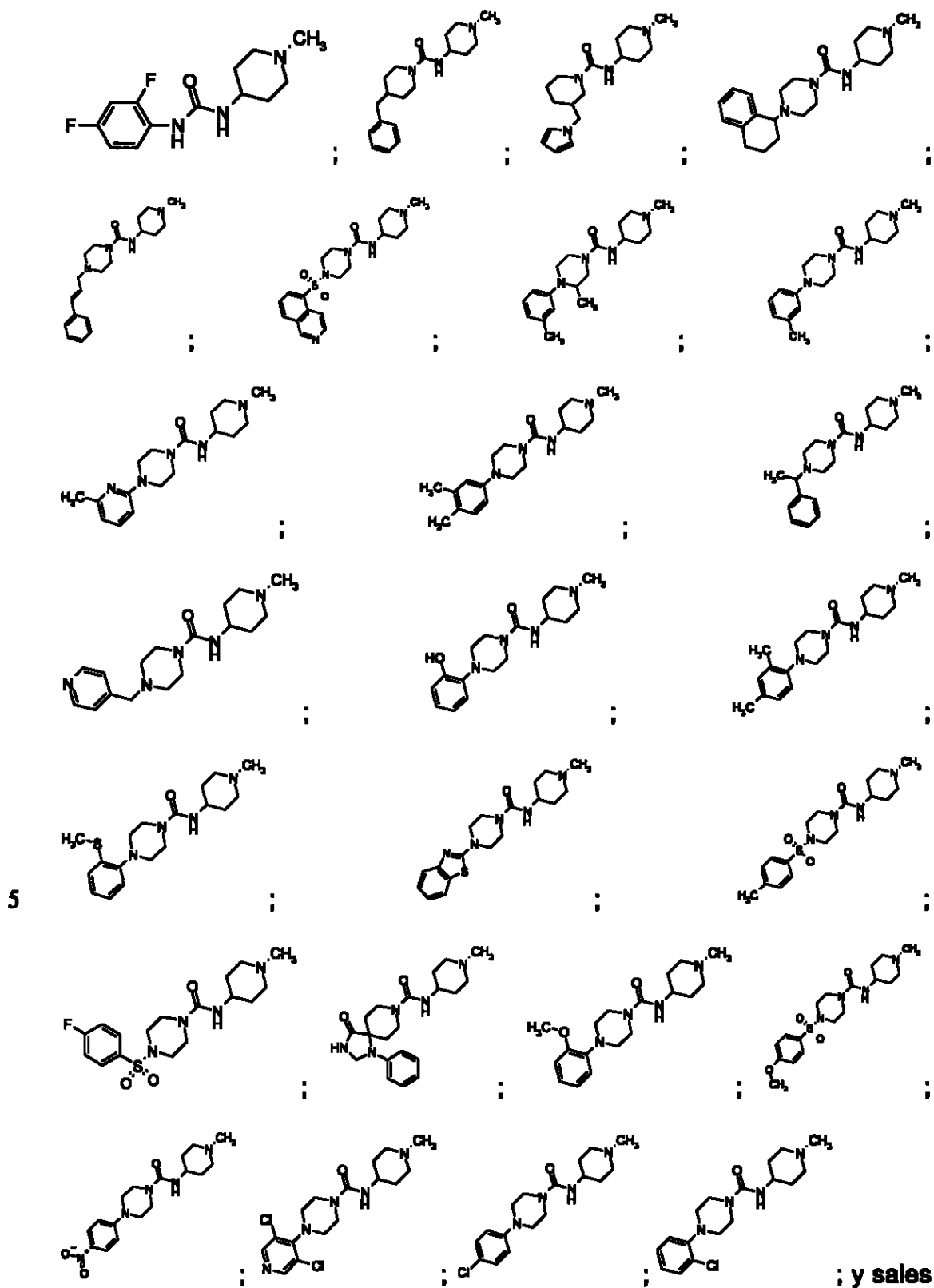
4. Un compuesto seleccionado de:

27





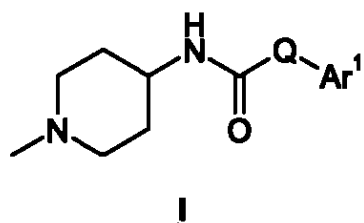




**farmacéuticamente estables de los mismos.**

- 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 la depresión.
- 5 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.
- 10 9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende:
- 15

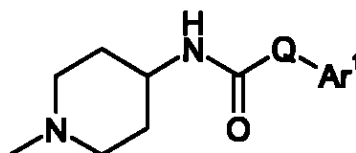


- hacer reaccionar  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  con 4-amino-1-metil piperidina y un haloformato,
- 20 en donde
- $\text{Ar}^1$  se selecciona de arilo  $\text{C}_{6-10}$  y heteroarilo  $\text{C}_{2-9}$ , en donde dicho arilo  $\text{C}_{6-10}$  y heteroarilo  $\text{C}_{2-9}$  son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -
- 25 C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , heterociclilo  $\text{C}_{3-6}$ , fenilo, bencilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o alquenilo  $\text{C}_{2-6}$  y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos
- 30 seleccionado de metilo, metoxi, hidroxilo y halógeno; y

Q es un grupo divalente o trivalente que conecta el carbonilo con  $\text{Ar}^1$ , en donde dicho grupo divalente o trivalente contiene al menos un nitrógeno, en donde dicho nitrógeno de Q se conecta al H en  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  para formar un

amino, y dicho grupo trivalente se fusiona con Ar<sup>1</sup>; y dicho Q-H de Ar<sup>1</sup>-Q-H forma un grupo amino.

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



I

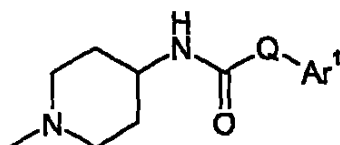
- combinar Ar<sup>1</sup>-Q-H con 4-amino-1-metil piperidina y un haloformato,  
10 en donde Ar<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo; 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-naft-5-ilo; 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo; quinol-2-ilo, isoquinol-5-ilo; 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1-pirroilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-isoindol-1-on-2-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzotiazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 2-pirazinilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar<sup>1</sup> es adicionalmente opcionalmente  
15 sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alqueniloxi C<sub>1-4</sub>, fenoxi, 4-metoxifenoxi, bencilo, acetoamino, metilsulfonilo, metoxicarbonilo, nitro, cloro, fluoro, bromo, yodo, 1-pirroilo, 2-metil-pirro-1-ilo, amino, fenilosulfonilo, aceto, 1-piperidinilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 4-morfolinilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxilo, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, 4-ciano-bencilo, 4-hidroxil-fenilo, dietilamino, aminosulfonilo, ciclohexilo, 1-pirrolilo, 1H-pirazol-3-ilo, 5-tetrazolilo, 1-piperidinilo, 1-pirazolilo, metilsulfonilmetilo, 3,5-dimetil-pirazolilo, pimidin-2-on-1-ilo; y  
25

- 30 Q se selecciona de



What is claimed is :

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

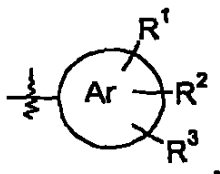


1

wherein

Ar<sup>1</sup> is selected from C<sub>6-10</sub>aryl and C<sub>2-9</sub>heteroaryl, wherein said C<sub>6-10</sub>aryl and C<sub>2-9</sub>heteroaryl are optionally substituted with one or more groups selected from -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen, C<sub>3-6</sub>cycloalkyl, C<sub>3-6</sub>heterocyclyl, phenyl, benzyl, C<sub>1-6</sub>alkyl or C<sub>2-6</sub>alkenyl and wherein said R is further optionally substituted with one or more groups selected from methyl, methoxy, hydroxy and halogen; and

Q is a divalent or trivalent group that connects the carbonyl with Ar<sup>1</sup>, wherein said divalent or trivalent group contains at least one nitrogen, said nitrogen is directly connected to the carbonyl group of formula 1 to form an amide bond therebetween, and said trivalent group is fused with Ar<sup>1</sup>, or Ar<sup>1</sup> is represented by

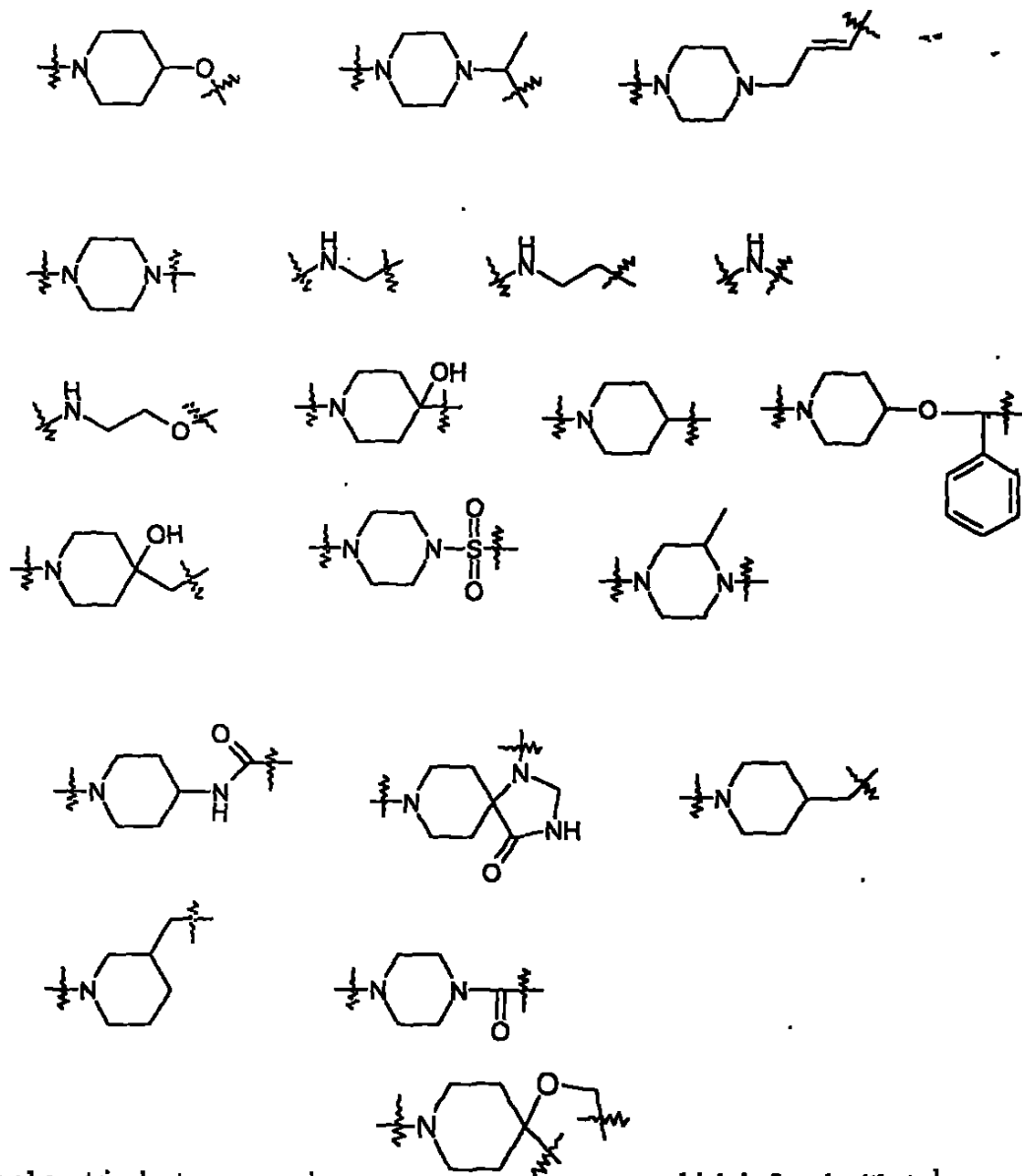


wherein Ar is selected from phenyl, pyridyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl; thienyl, furyl, thiazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridinyl; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl; quinolyl; isoquinolyl; indolyl; pyrrolyl, benzotriazolyl; benzoimidazolyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl; 2,3-dihydro-isoindol-1-on-yl; benzo[1,2,3]thiadiazolyl, benzothiazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, pyrazinyl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-yl;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is,

independently, a hydrogen, C<sub>3-6</sub>cycloalkyl, C<sub>3-5</sub>heterocyclyl, phenyl, benzyl, C<sub>1-4</sub>alkyl or C<sub>2-4</sub>alkenyl, and wherein said R is further optionally substituted with one or more groups selected from methyl, cyano, methoxy, hydroxy and halogen;

Q is selected from:

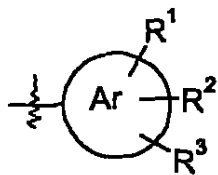


or Q may be a trivalent group such as , which is fused with Ar<sup>1</sup>, wherein Ar<sup>1</sup> is a divalent aromatic group such as 1,2-phenylene.

2. A compound according to claim 1,

wherein Ar<sup>1</sup> is represented by

39

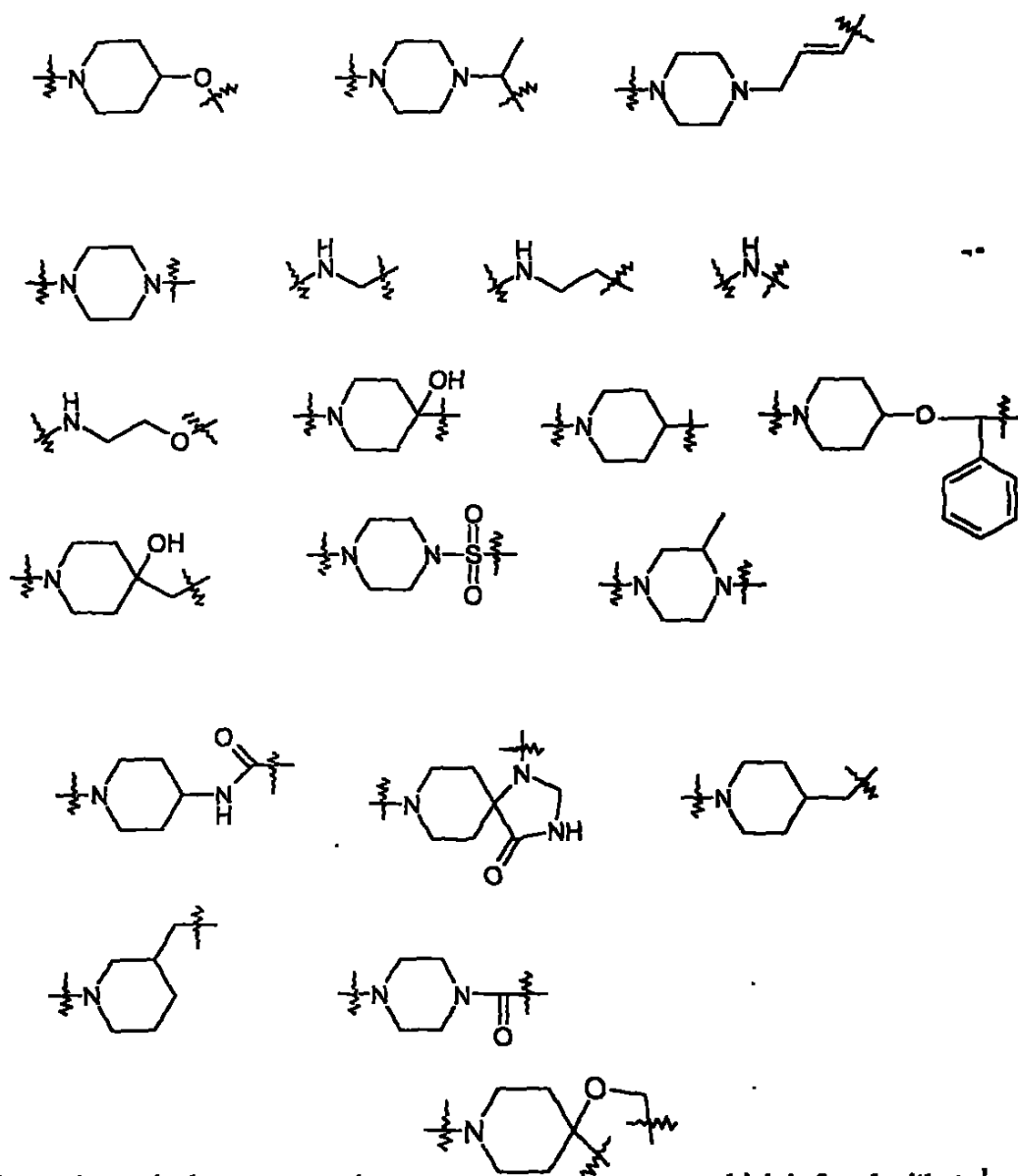


wherein Ar is selected from phenyl, pyridyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl; thienyl, furyl, thiazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridinyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl; quinolyl; isoquinolyl; indolyl; pyrrolyl, benzotriazolyl; benzoimidazolyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl; 2,3-dihydro-isoindol-1-on-yl; benzo[1,2,3]thiadiazolyl, benzothiazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, pyrazinyl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-yl;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are independently selected from -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen, C<sub>3-6</sub>cycloalkyl, C<sub>3-5</sub>heterocyclyl, phenyl, benzyl, C<sub>1-4</sub>alkyl or C<sub>2-4</sub>alkenyl, and wherein said R is further optionally substituted with one or more groups selected from methyl, cyano, methoxy, hydroxy and halogen;

Q is selected from:

40



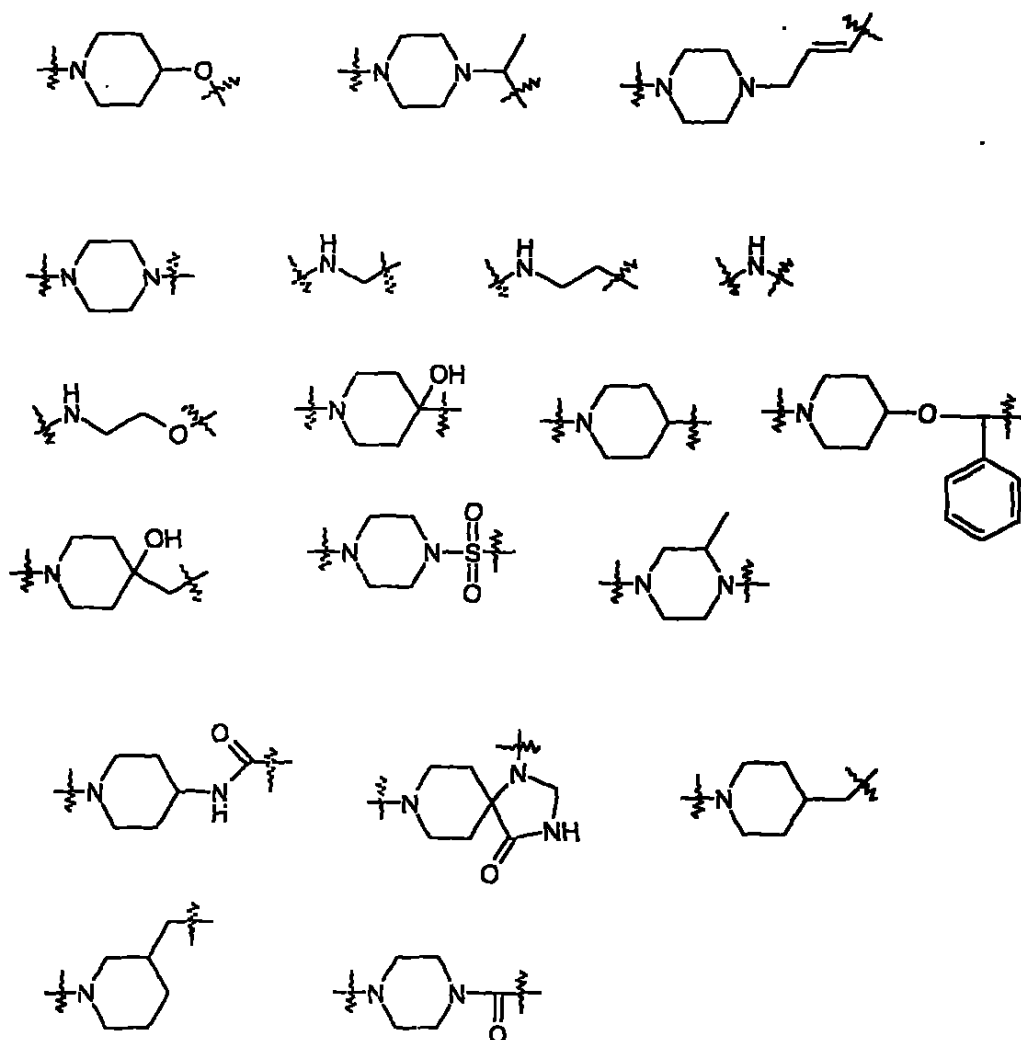
or Q may be a trivalent group such as , which is fused with Ar<sup>1</sup>, wherein Ar<sup>1</sup> is a divalent aromatic group such as 1,2-phenylene.

- 5 3. A compound according to claim 1,  
 wherein Ar<sup>1</sup> is selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl; 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl; 1,2,3,4-tetrahydro-naphth-5-yl; 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 2-thiazolyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-2-yl; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl; quinol-2-yl, isoquinol-5-yl; 1H-indol-4-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-7-yl, 1-pyrrolyl, 1H-benzotriazol-5-yl; 1H-benzoimidazol-5-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-isoindol-1-on-2-yl;
- 10

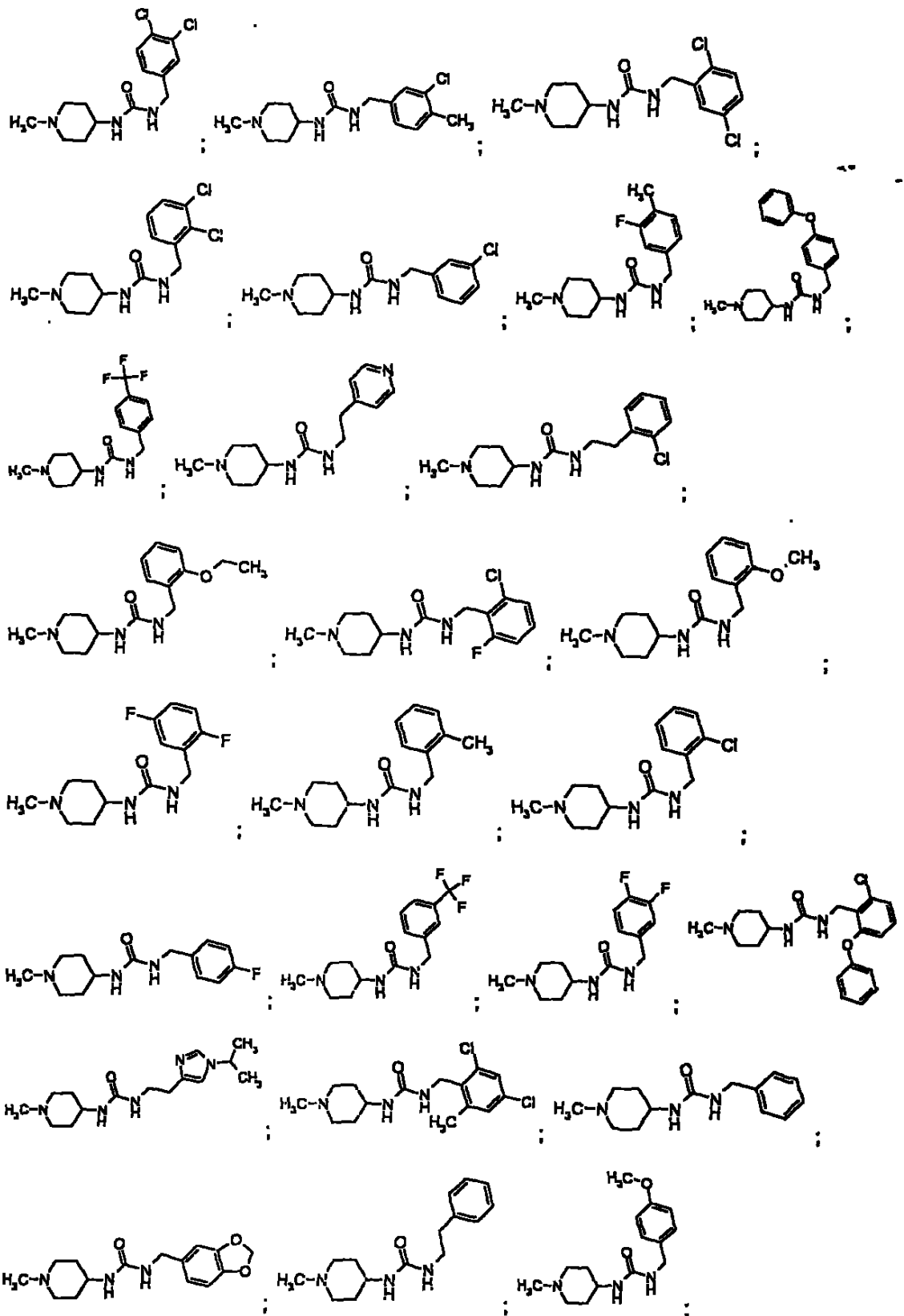
benzo[1,2,3]thiadiazol-5-yl, benzo[1,2,3]thiadiazol-6-yl, benzothiazol-6-yl, benzothiazol-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 2-pyrazinyl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-yl, wherein Ar<sup>1</sup> is further optionally substituted with one or more groups selected from C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>alkenyloxy, phenoxy, 4-methoxyphenoxy, benzyl, acetoamino,

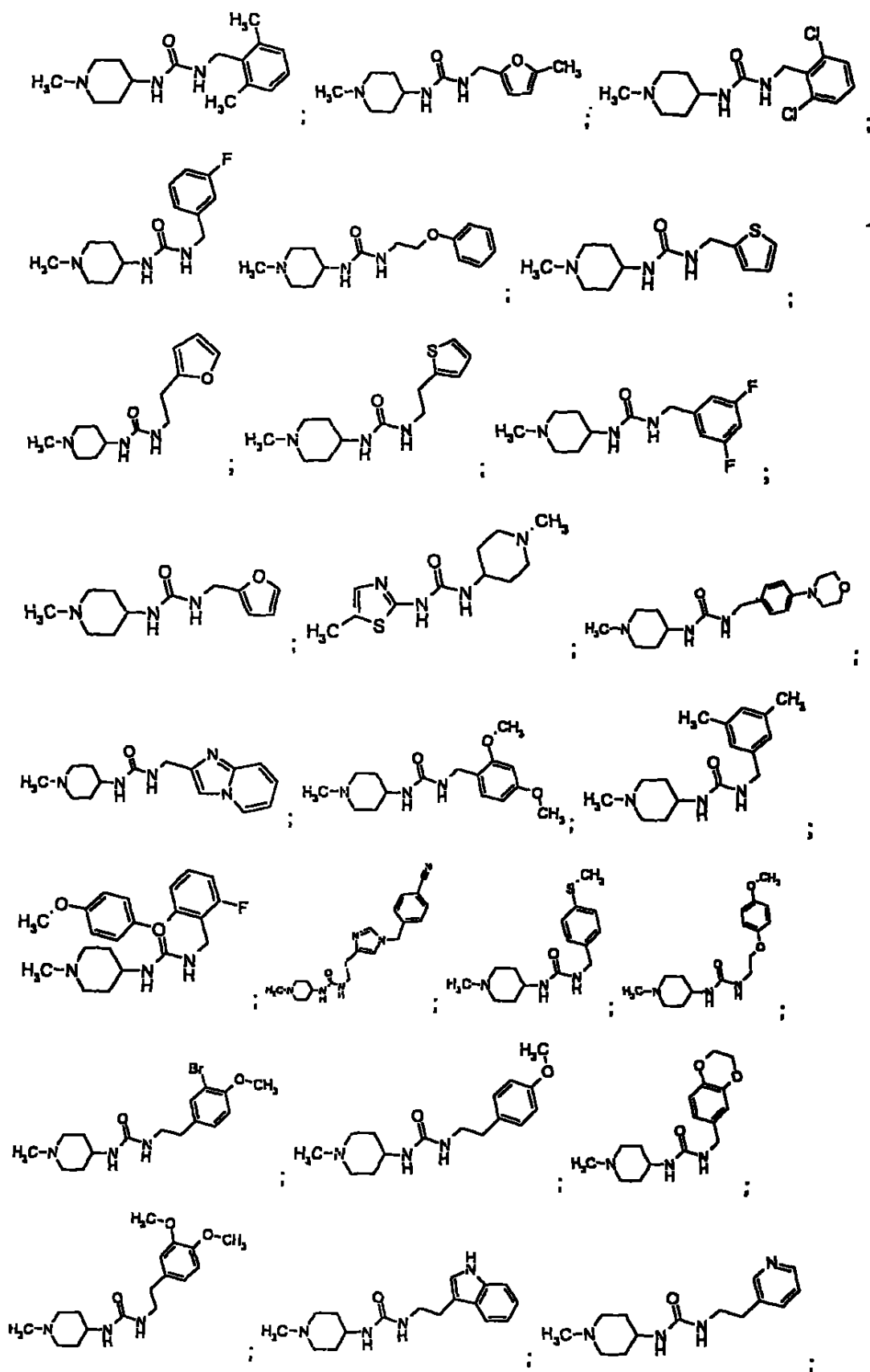
5 methylsulfonyl, methoxycarbonyl, nitro, chloro, fluoro, bromo, iodo, 1-pyrrolyl, 2-methyl-pyrro-1-yl, amino, phenylsulfonyl, aceto, 1-piperidinyl, [1,2,3]thiadiazol-4-yl, 4-morpholinyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, methylthio, cyano, dimethylamino, hydroxy, methylaminosulfonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, phenyl, phenoxy, 4-cyano-benzyl, 4-hydroxyl-phenyl, diethylamino, methylsulfonyl, aminosulfonyl, cyclohexyl, 1-pyrrolyl, 10 1H-pyrazol-3-yl, 5-tetrazolyl, 1-piperidinyl, 1-pyrazolyl, methylsulfonylmethyl, 3,5-dimethyl-pyrazolyl, pyrrolidin-2-on-1-yl; and

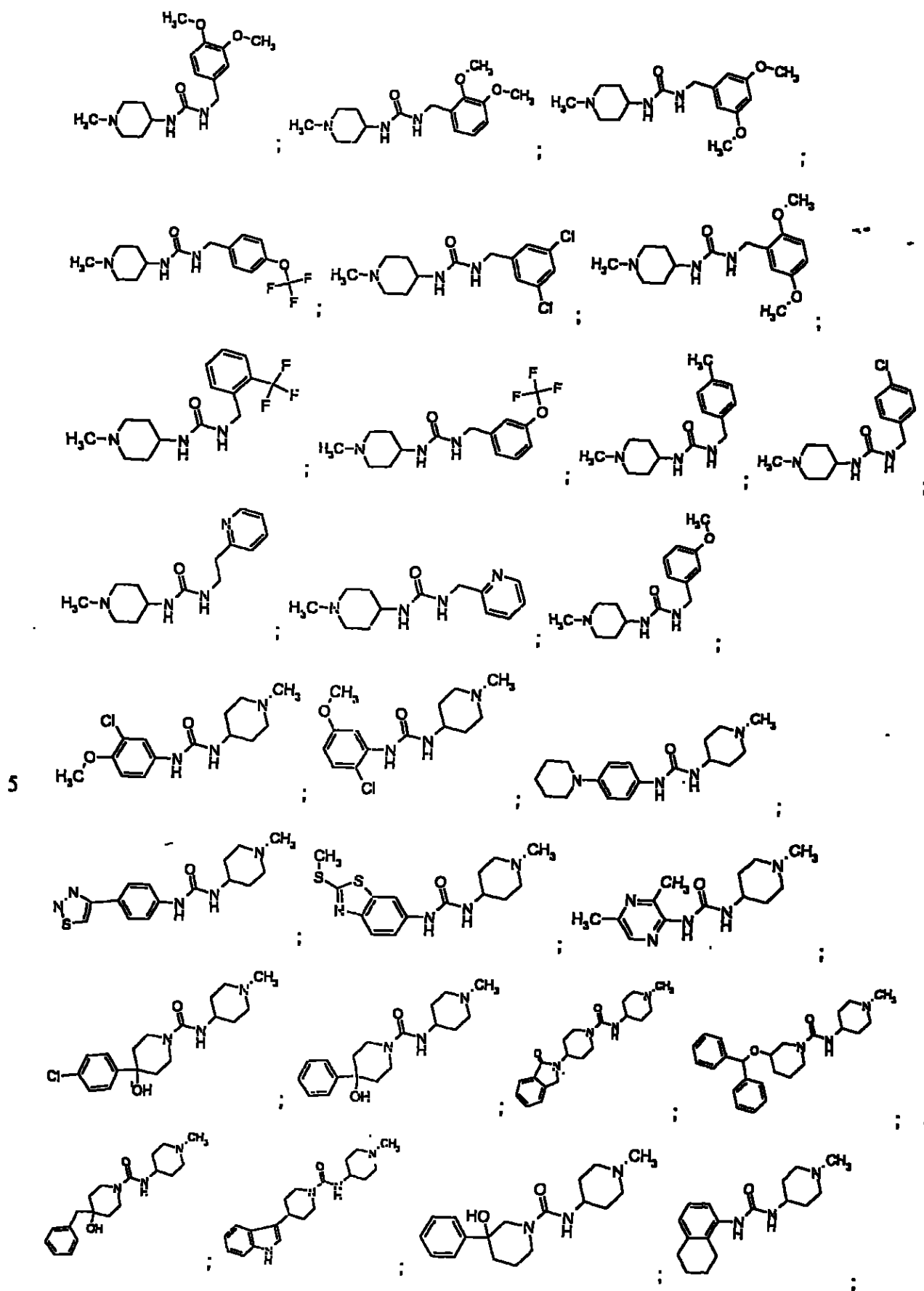
Q is selected from

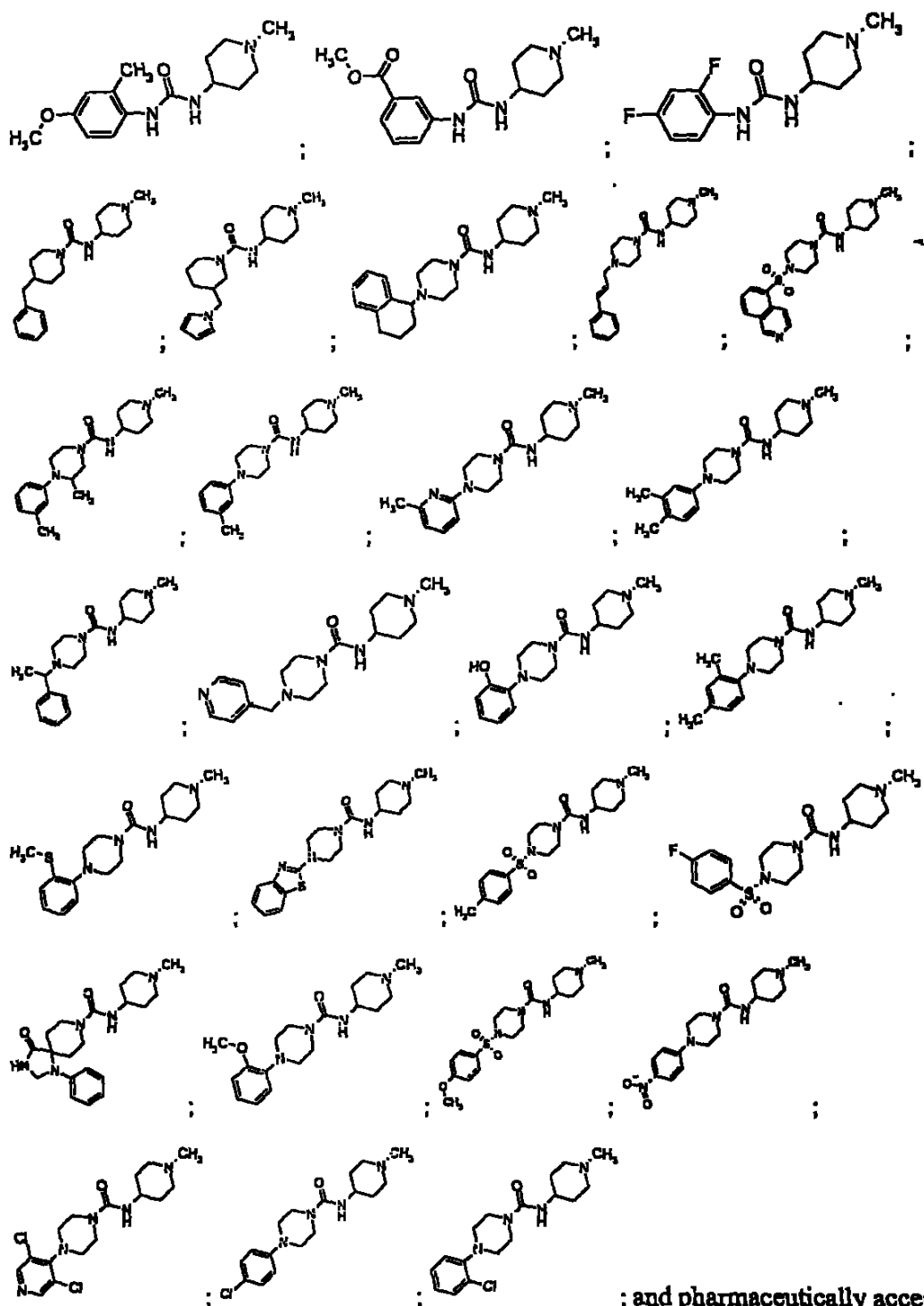


4. A compound selected from:









; and pharmaceutically acceptable

**salts thereof.**

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

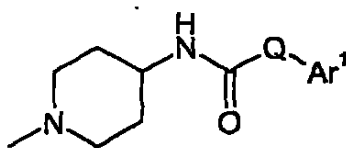
6. The use of a compound according to any one of claims 1-4 in the manufacture of a medicament for the therapy of depression.

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

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.

10

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



I

reacting  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  with 4-amino-1-methyl piperidine and a haloformate,

15 wherein

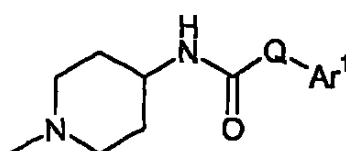
$\text{Ar}^1$  is selected from  $\text{C}_{6-10}\text{aryl}$  and  $\text{C}_{2-9}\text{heteroaryl}$ , wherein said  $\text{C}_{6-10}\text{aryl}$  and  $\text{C}_{2-9}\text{heteroaryl}$  are optionally substituted with one or more groups selected from  $-\text{R}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}$ ,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

$\text{Q}$  is a divalent or trivalent group that connects the carbonyl with  $\text{Ar}^1$ , wherein said divalent or trivalent group contains at least one nitrogen, wherein said nitrogen of  $\text{Q}$  is connected to the  $\text{H}$  in  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  to form an amino, and said trivalent group is fused with  $\text{Ar}^1$ ; and said  $\text{Q-H}$  of  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  forms an amino group.

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

46

47

I

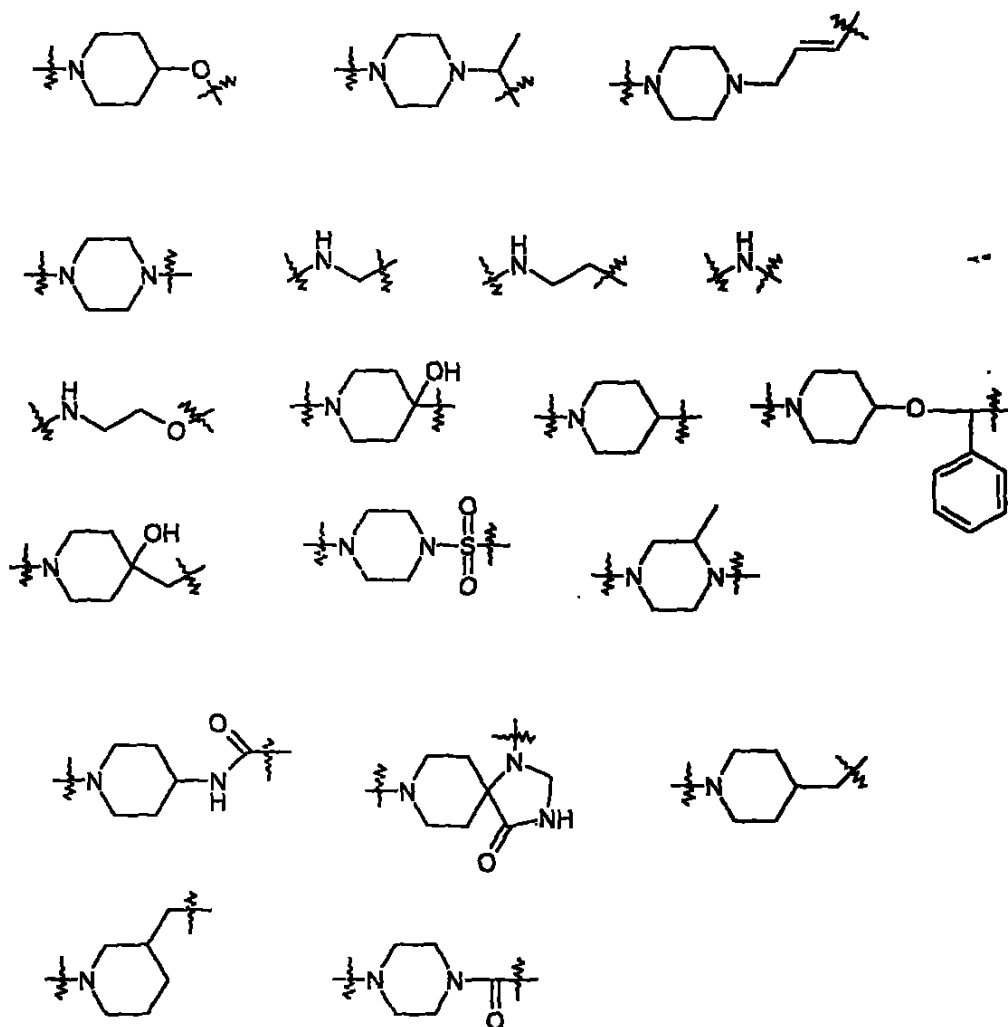
combining Ar<sup>1</sup>-Q-H with 4-amino-1-methyl piperidine and a haloformate, -

wherein Ar<sup>1</sup> is selected from phenyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl; 1-naphthyl, 2-

- 5 naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl; 1,2,3,4-tetrahydro-naphth-5-yl; 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 2-thiazolyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-2-yl; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl; quinol-2-yl, isoquinol-5-yl; 1H-indol-4-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-7-yl, 1-pyrrolyl, 1H-benzotriazol-5-yl, 1H-benzimidazol-5-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-isoindol-1-on-2-yl;
- 10 benzo[1,2,3]thiadiazol-5-yl, benzo[1,2,3]thiadiazol-6-yl, benzothiazol-6-yl, benzothiazol-2-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 2-pyrazinyl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-yl, wherein Ar<sup>1</sup> is further optionally substituted with one or more groups selected from C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>alkenyloxy, phenoxy, 4-methoxyphenoxy, benzyl, acetoamino, methylsulfonyl, methoxycarbonyl, nitro, chloro, fluoro, bromo, iodo, 1-pyrrolyl, 2-methyl-
- 15 pyrro-1-yl, amino, phenylsulfonyl, aceto, 1-piperidinyl, [1,2,3]thiadiazol-4-yl, 4-morpholinyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, methylthio, cyano, dimethylamino, hydroxy, methylaminosulfonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, phenyl, phenoxy, 4-cyano-benzyl, 4-hydroxyl-phenyl, diethylamino, methylsulfonyl, aminosulfonyl, cyclohexyl, 1-pyrrolyl, 1H-pyrazol-3-yl, 5-tetrazolyl, 1-piperidinyl, 1-pyrazolyl, methylsulfonylmethyl, 3,5-
- 20 dimethyl-pyrazolyl, pyrrolidin-2-on-1-yl; and

Q is selected from

48



and wherein the left side nitrogen atom in the above-identified structures of Q is connected to the H in Ar<sup>1</sup>-Q-H to form an amino group.

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES**

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

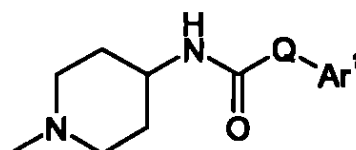
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE  
HISTAMINA H3**

**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5

Se preparan compuestos de fórmula:



10 en donde Ar<sup>1</sup> y Q son como se definen 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.

15

## **DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H3**

### **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.

### **10 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  
35 para ligandos de histamina H3 adicionales.

## **DESCRIPCIÓN 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.

10

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.

15

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.

20

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.

25

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.

30

El término "alquilenio" 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.

35

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.

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.

5

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.

10

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.

15

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.

20

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.

25

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.

30

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

35

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  
5 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,  
10 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).

15 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.

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

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

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.

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.

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.

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

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  $-NO_2$ ,  $-OR$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-F$ ,  $-CF_3$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-NHR$ ,  $-NR_2$ ,  $-SR$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2R$ ,  $-S(=O)R$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-C(=O)OR$ ,  $-C(=O)NR_2$ ,  $-NRC(=O)R$ , oxo ( $=O$ ), imino ( $=NR$ ), tio ( $=S$ ), y oximino ( $=N-OR$ ), en donde cada "R" es un hidrocarbilo  $C_{1-6}$ . 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.

5 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, molécula o grupo con uno o más de los grupos químicos nombrados. Por ejemplo, un "fenilo sustituido con nitro" se refiere a nitrofenilo.

10

El heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tilrano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-  
15 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-1*H*-azepina homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, y óxido de hexametileno.

20 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, 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.

25

Adicionalmente, heterociclo abarca heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano,  
30 cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatiin, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, 1,2-bencisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina,  
35 acridina, pirolizidina, y quinolizidina.

55

En adición a los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterociclos policíclicos en donde la fusión 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. Ejemplo de tales heterociclos  
5 puenteados incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

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

Adicionalmente, heterociclilo incluye heterociclilos aromáticos o heteroarilo, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo,  
20 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.

Adicionalmente, heterociclilo abarca heterociclilos policíclicos (incluyendo tanto aromático o no aromático), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo,  
30 cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo,  
35 carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo, y quinolizidinilo.

b7

Adicionalmente a los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclilo incluye heterociclos policíclicos en donde la fusión 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 quinuclidinilo, diazabicyclo[2.2.1]heptilo; y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilo.

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, aliloxi, y propargiloxi.

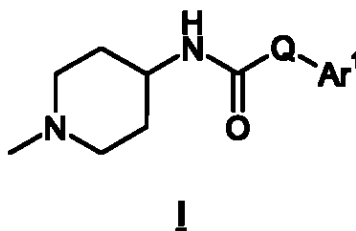
El término "amina" o "amino" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general  $-NRR'$ , en donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o un radical hidrocarburo.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"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.

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

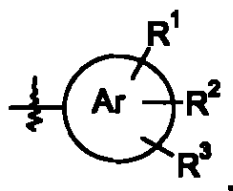
30

$Ar^1$  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<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, bencilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub> y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos  
5 seleccionados de metilo, metoxi, hidroxí y halógeno; y

Q es un grupo divalente o trivalente que conecta el carbonilo con Ar<sup>1</sup>, en donde dicho grupo divalente o trivalente contiene al menos un nitrógeno, dicho nitrógeno está directamente conectado al grupo carbonilo de la fórmula  
10 I para formar un enlace amida entre ellos, y dicho grupo trivalente se fusiona con Ar<sup>1</sup>.

En una realización, el compuesto de la presente invención puede ser un compuesto de fórmula I, en donde Ar<sup>1</sup> está representado por

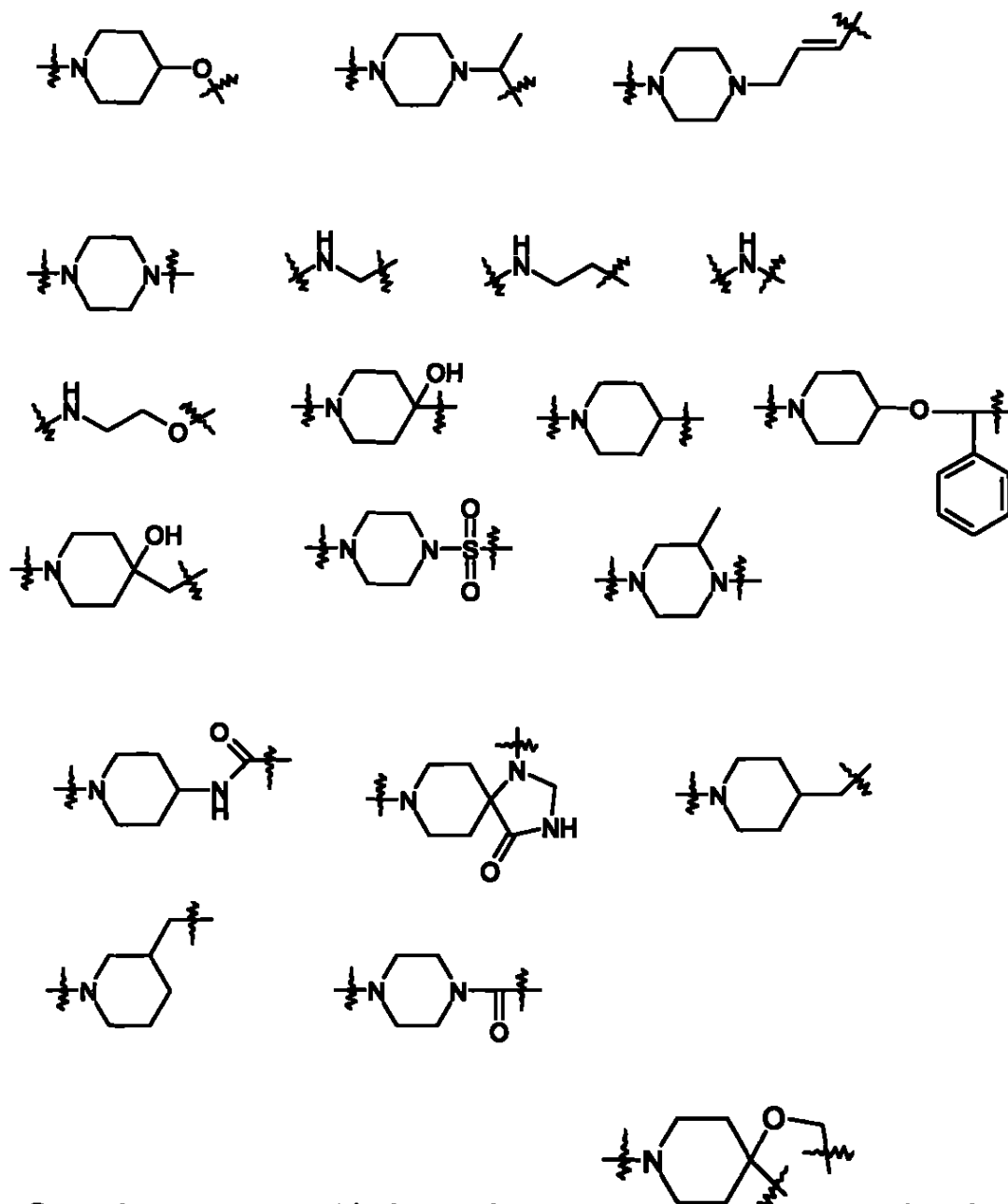


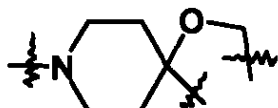
15

en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo; tienilo, furilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; quinolilo; isoquinolilo; indolilo; pirroilo, benzotriazolilo; benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo; 2,3-  
20 dihidro-isoindol-1-on-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazinilo y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -  
25 SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, heterociclilo C<sub>3-5</sub>, fenilo, bencilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alquenilo C<sub>2-4</sub>, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, ciano, metoxi,  
30 hidroxí y halógeno;

Q se selecciona de:

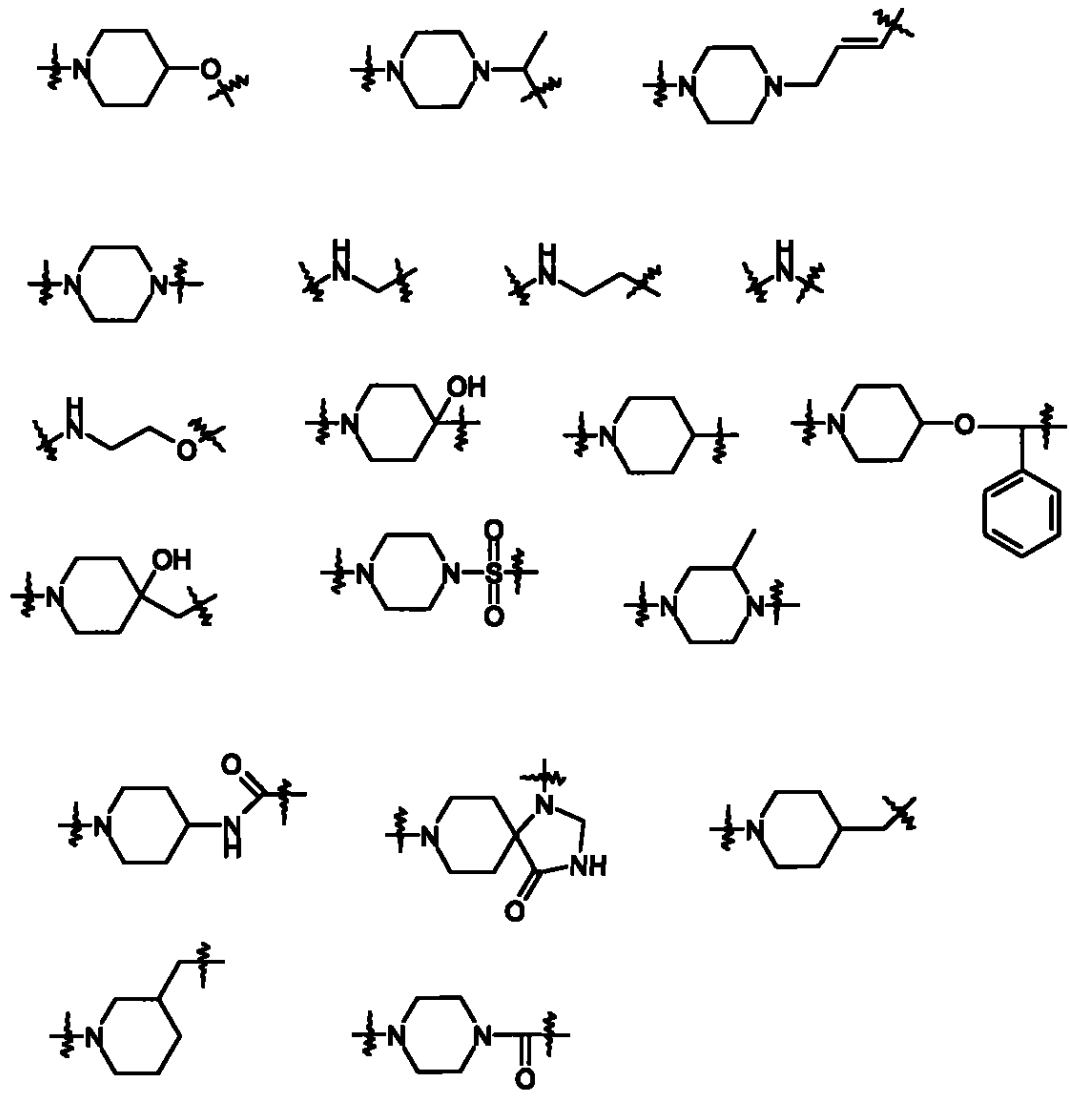


o Q puede ser un grupo trivalente tal como , el cual se fusiona con Ar<sup>1</sup>, en donde Ar<sup>1</sup> es un grupo aromático divalente tal como 1,2-fenileno.

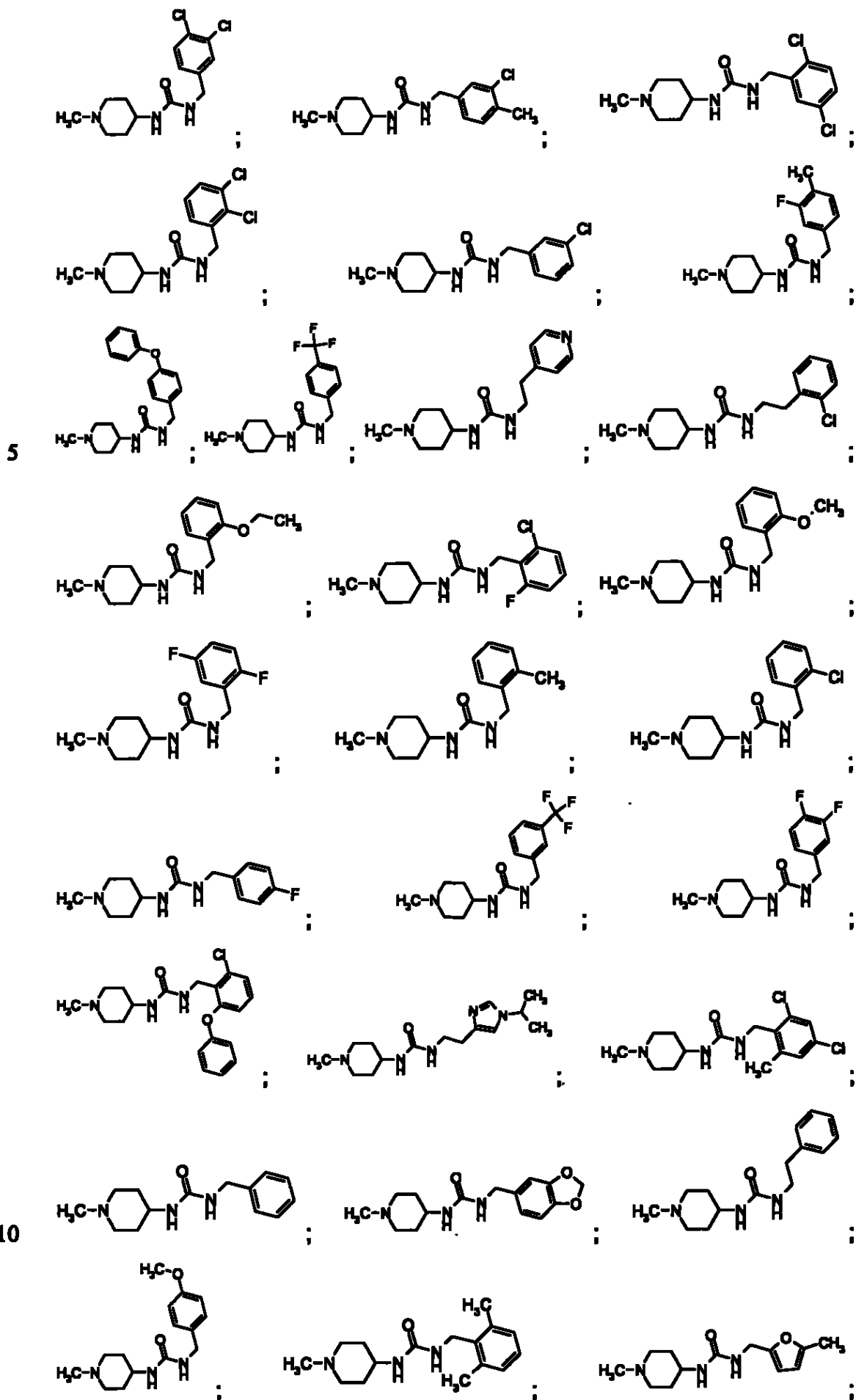
En otra realización, los compuestos de la presente invención se representan mediante la fórmula I, en donde Ar<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo; 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-naft-5-ilo; 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo; quinol-2-ilo, isoquinol-5-ilo; 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1-pirroilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-isoindol-1-on-2-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo,

benzo[1,2,3]tiadiazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzotiazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 2-pirazinilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar<sup>1</sup> es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>1-4</sub>, fenoxi, 4-metoxifenoxi, bencilo, acetoamino, metilsulfonilo, metoxicarbonilo, nitro, cloro, fluoro, bromo, yodo, 1-pirrollo, 2-metil-pirro-1-ilo, amino, fenilosulfonilo, aceto, 1-piperidinilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 4-morfolinilo, metoxi, etoxi, isopropilo, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxilo, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, 4-ciano-bencilo, 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; y

Q se selecciona de

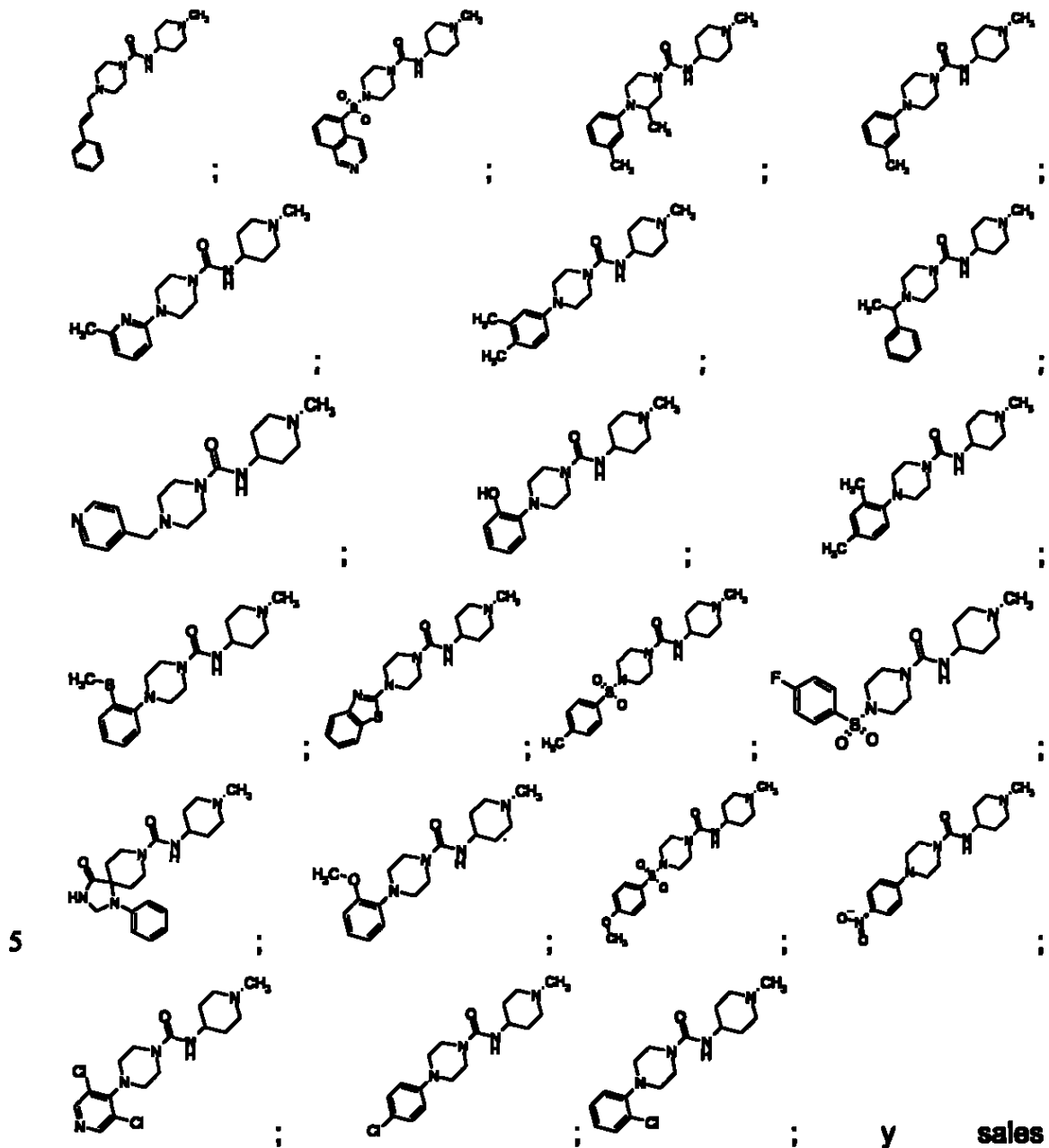


En una realización adicional, los compuestos de la presente invención se seleccionan de









farmacéuticamente estables de los mismos.

Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención  
 10 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  
 15 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.

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  
5 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  
10 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  
15 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  
20 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 que tenga un protón ácido adecuado, tal como un ácido carboxílico o un  
25 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 collina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación convencionales.

30 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, metansulfonato o *p*-toluensulfonato.

35

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de un amplio rango de condiciones y trastornos en los cuales una interacción

65

con el receptor de histamina H3 es benéfica. Por lo tanto, los compuestos 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.

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 injertos de piel, transplantes 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 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, 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 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 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

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.

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

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

- 15           En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos de que existan indicaciones específicas 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.

- 25           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.

- 35           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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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  
25 enfrie y solidifique.

Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil  
30 celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, 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  
35 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.

5 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 líquidas también pueden formularse en solución en solución acuosa de polietilen glicol.

10

Pueden prepararse soluciones acuosas para administración oral disolviendo el componente activo en agua y adicionando colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados como se desee. Pueden hacerse suspensiones acuosas para uso oral dispersando el  
15 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.

20 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.

25

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  
30 siendo prevenida, por una persona normalmente versada en la materia.

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.

35

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.

- 5           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.

- 10           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.

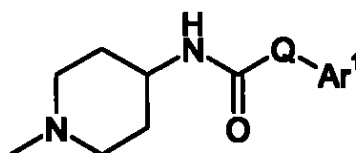
- 15           Adicionalmente, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

- 20           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.

- 25           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.

30

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



I

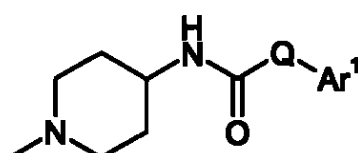
hacer reaccionar  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  con 4-amino-1-metil piperidina y un haloformato, en donde

5  $\text{Ar}^1$  se selecciona de arilo  $\text{C}_{6-10}$  y heteroarilo  $\text{C}_{2-9}$ , en donde dicho arilo  $\text{C}_{6-10}$  y heteroarilo  $\text{C}_{2-9}$  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  $\text{C}_{3-6}$ , heterociclilo  $\text{C}_{3-6}$ , fenilo, bencilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o alquenilo  $\text{C}_{2-6}$  y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, metoxi, hidroxilo y halógeno;

15 Q es un grupo divalente o trivalente que conecta el carbonilo con  $\text{Ar}^1$ , en donde dicho grupo divalente o trivalente contiene al menos un nitrógeno, en donde dicho nitrógeno de Q se conecta al H en  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  para formar un amino, y dicho grupo trivalente se fusiona con  $\text{Ar}^1$ ; y dicho Q-H de  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  forma un grupo amino.

20

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



25

I

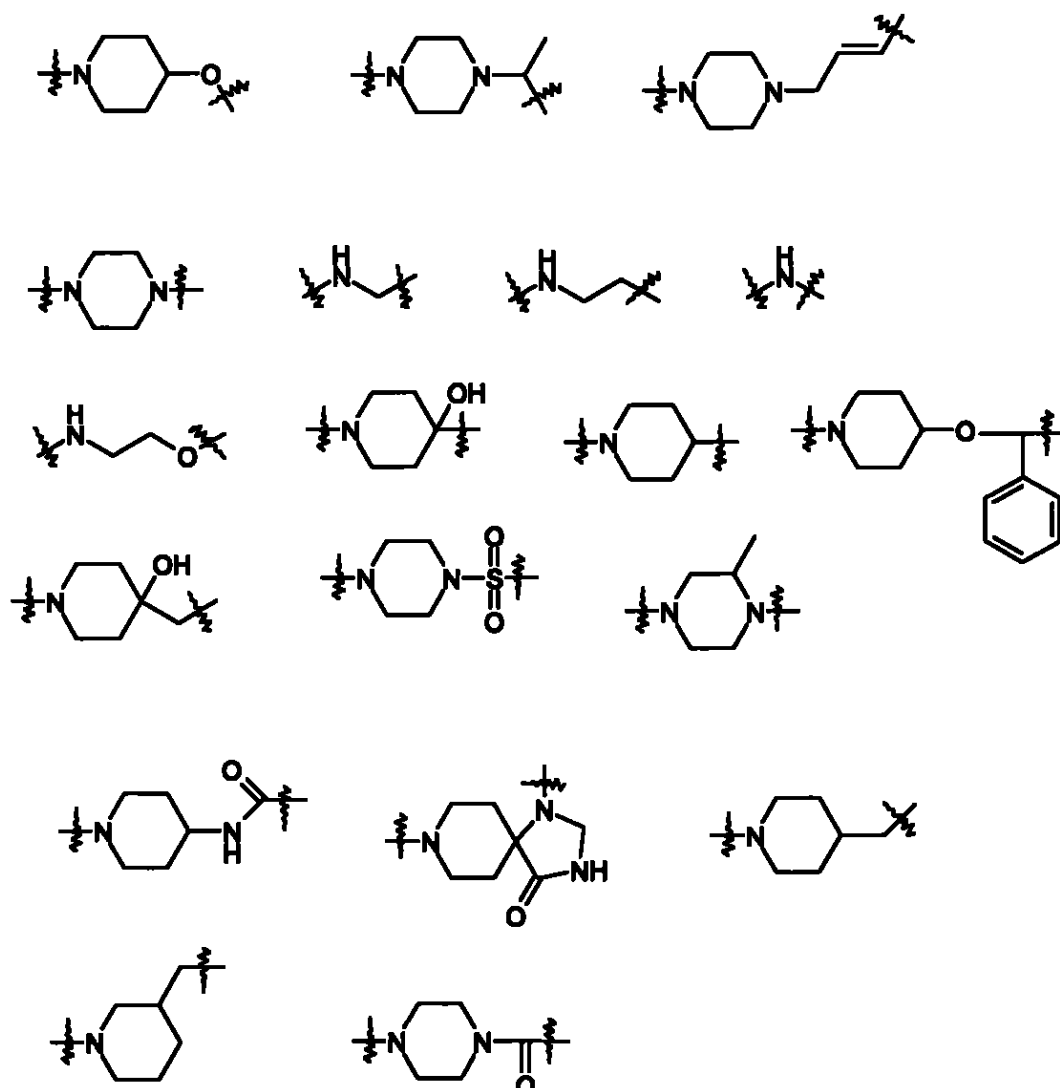
combinar  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  con 4-amino-1-metil piperidina y un haloformato,

en donde  $\text{Ar}^1$  se selecciona de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo; 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-naft-5-ilo; 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo; quinol-2-ilo, isoquinol-5-ilo; 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1-pirroilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-benzolimidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-Isoindol-1-on-2-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo,

30

- benzotiazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 2-pirazinilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar<sup>1</sup> es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>1-4</sub>, fenoxi, 4-metoxifenoxi, bencilo, acetoamino, metilsulfonilo, metoxycarbonilo, nitro, cloro, fluoro, bromo, yodo, 1-pirroilo, 2-metil-pirro-1-ilo, amino, fenilosulfonilo, aceto, 1-piperidinilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 4-morfolinilo, metoxi, etoxi, isopropilo, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxil, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, 4-ciano-bencilo, 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; y

Q se selecciona de



y en donde el átomo de nitrógeno del lado izquierdo en las estructuras de Q identificadas anteriormente se conecta al H en Ar<sup>1</sup>-Q-H para formar un grupo amino.

- 5        En una realización particular, el paso de combinar Ar<sup>1</sup>-Q-H con 4-amino-1-metilo piperidina y un haloformato puede llevarse a cabo a temperatura ambiente y en presencia de una base orgánica tal como diisopropiletilamina. El haloformato puede ser cloroformato de 4-nitrofenilo.

10

### **EVALUACION BIOLOGICA**

- 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
- 15        ligandos efectivos del receptor H3. Los ensayos *in vitro*, *infra*, demostraron estas sorprendentes actividades. Estas actividades pueden relacionarse a 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<sub>50</sub> para determinar la
- 20        actividad para un compuesto particular hacia los receptores H3.

#### **Ensayo de Identificación FLIPR de Antagonistas del receptor H3 Humano Cultivo Celular.**

- 25        La activación del receptor H3 en respuesta a la histamina media la movilización intracelular de Ca<sup>2+</sup> en células CHO-K1 transfectadas del receptor H3 humano. Puede medirse este aumento en Ca<sup>2+</sup> utilizando el lector de placa de imagen fluorométrica (FLIPR) empleando células transfectadas del receptor cargadas con H3Fluo-3AM. Se cultivaron células
- 30        transfectadas CHO-H3-Gα16 en frascos de cultivo de tejido T225 cm<sup>2</sup> como monocapas en NUT Hams (con 1% (v/v) Glutamina) complementado con 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 CO<sub>2</sub> al
- 35        5% y se pasaron cada 3 días.

**Solución Amortiguadora de Ensayo:**

5 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:**

15 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:**

20 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**

25 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  $1.0 \times 10^4$  células por pozo 18-24 horas antes del experimento. Se removi6 el medio de las células mediante inclinaci6n y las placas se secaron suavemente sobre papel para remover cualquier exceso de medio. Se adicionaron 30 µL de soluci6n amortiguadora de carga  
30 durante 90 min a 37 °C a todos los pozos.

Se hizo una placa de EC50 de histamina de 96 pozos y posteriormente se se6alaron 40 µL en 4 cuadrantes en una placa de 384  
35 pozos. Se hicieron placas de veh6culo de compuesto de 96 pozos y se se6alaron en un cuadrante de una placa de 384 pozos. Se transfirieron las

73

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

5 Evaluación de Compuesto: se cultivaron células utilizando solución de disociación 1x y se plaquearon sobre placas de FLIPR recubiertas con poli-D-lisina a  $1.0 \times 10^4$  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  $\mu$ L de solución amortiguadora de carga a todos  
10 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  $\mu$ 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  $\mu$ L en 4  
15 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  $\mu$ L de células en solución amortiguadora de carga en los pozos de la placa de FLIPR 384, se adicionaron 10  $\mu$ L de solución de compuesto, se leyeron los valores durante 5 min para determinar los efectos del compuesto, se  
20 adicionaron 10  $\mu$ L de solución de agonista, se leyeron los valores para determinar la respuesta del agonista, se adicionaron 10  $\mu$ 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  
25 compuesto = 10  $\mu$ M hasta 0.1  $\mu$ M; Vehículo DMSO 0.4%; histamina= 2x EC50 calculada; ATP = 11  $\mu$ M.

#### Ensayo para inhibidores de [ $^3$ H]-Histamina que Enlazan al Receptor H4 Recombinante Humano

30

Se determinaron los valores de  $pIC_{50}$  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  
35 células adecuadas para llevar a cabo este ensayo son comercialmente disponibles, por ejemplo de Euroscreen como número de catálogo 1220; la

75

[<sup>3</sup>H]-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 [<sup>3</sup>H]-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 [<sup>3</sup>H] mediante conteo de centelleo.

Se analizaron los datos para construir las curvas de inhibición y se estimó la pIC<sub>50</sub> mediante regresión no-lineal utilizando un modelo logístico de 4 parámetros. La IC<sub>50</sub> 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.

30

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - ((\text{lectura de muestra} - \text{lectura NSB}) / (\text{lectura de control} - \text{lectura NSB})) \times 100$$

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

35

77

## **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.

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

ac.: acuoso;  
atm: presión atmosférica;  
BOC: 1,1-dimetiletoxicarbonilo;  
ACN: acetonitrilo;  
DCM: diclorometano;  
DMR: N,N-dimetilformamida;  
DMSO: dimetil sulfóxido;  
EtOH: etanol;  
Et<sub>2</sub>O: dietil éter;  
EtOAc: acetato de etilo;  
h: hora(s);  
HPLC: cromatografía líquida de alta eficiencia;  
EDC·HCl: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;  
HOBT: 1-hidroxibenzotriazol;  
MeOH: metanol;  
min: minutos;  
EM: espectro de masas;  
RMN: resonancia magnética nuclear;  
psi: libras por pulgadas cuadrada;  
TA: temperatura ambiente;  
sat.: saturado;  
TEA: trietilamina;  
TFA: ácido trifluoroacético;  
THF: tetrahidrofurano.

76

77

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).

- 5 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.
- 10 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 Et<sub>2</sub>O, la sal citrato del compuesto se agitó en Et<sub>2</sub>O
- 15 durante 4-18 h, se recuperó mediante filtración, se lavó con Et<sub>2</sub>O, y se secó bajo vacío (25-60 °C).

**Ejemplo 1: 1-(3,4-dicloro-bencil)-3-(1-metil-piperidin-4-ilo)-urea**

- 20 Se adicionó a una solución de 3,4-diclorobencilamina (0.195 g, 1.11 mmol) y diisopropiletilamina (0.193 mL, 1.11 mmol) en 4 mL de THF una solución preformada de cloroformato de 4-nitrofenilo (0.223 g, 1.11 mmol) en 4 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3.5 h. A esta solución se
- 25 adicionó 4-amino-1-metil piperidina (0.500 g, 4.38 mmol) y la solución resultante se agitó a TA durante 16h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc (50 mL) y la solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL). Se
- 30 removió el solvente bajo presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía de fluido supercrítico (21 mm x 150 mm SiO<sub>2</sub> diol-enlazado (tamaño de partícula 6 µm), método isocrático, MeOH 25% (que contiene isopropil amina 0.5%) en CO<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.0744 g, 22%). EM m/z 316.2 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300.1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.26-1.39 (m, 2H), 1.69-1.74 (m, 2H), 1.94 (t, J =
- 35 10.9Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.61-2.65 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 4.18 (d, J =

79

6.1Hz, 2H), 5.95 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.29 (t, J = 6.0Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2Hz, 1H).

Puede utilizarse el procedimiento anterior para sintetizar los  
5 siguientes compuestos:

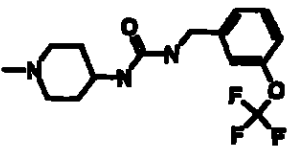
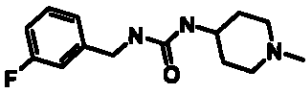
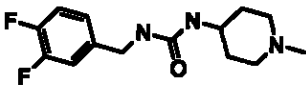
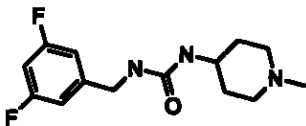
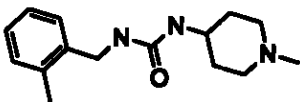
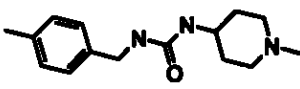
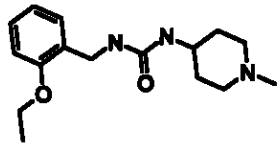
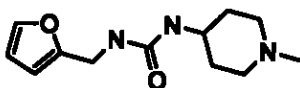
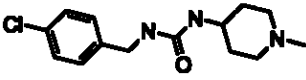
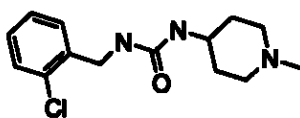
| Ejemplo No. | Estructura | Nombre                                                                | PM     | Masa Exacta | MH+   |
|-------------|------------|-----------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------|
| 1.          |            | N-(3,4-diclorobencil)-N'-(1-metilpiperidin-4-il)urea                  | 316.23 | 315.1       | 316.1 |
| 2.          |            | 3-bencil-1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea                        | 261.37 | 261.2       | 262.2 |
| 3.          |            | 1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(2-(tiofen-2-il)etil)urea         | 281.42 | 281.2       | 282.2 |
| 4.          |            | N-tert-butil-4-oxo-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida | 330.43 | 330.2       | 331.2 |
| 5.          |            | 1-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-fenetilurea                       | 275.39 | 275.2       | 276.2 |
| 6.          |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-morfolinobencil)urea                   | 332.45 | 332.2       | 333.2 |
| 7.          |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometil)bencil)urea            | 315.34 | 315.2       | 316.2 |
| 8.          |            | 1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea     | 287.37 | 287.2       | 288.2 |

| Ejemplo No. | Estructura | Nombre                                                                       | PM     | Masa Exacta | MH+   |
|-------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------|
| 9.          |            | 1-(2,5-difluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                         | 283.32 | 283.1       | 284.2 |
| 10.         |            | 1-(2,4-dimetoxibencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                         | 307.39 | 307.2       | 308.2 |
| 11.         |            | 1-(2,6-dimetilbencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                          | 275.39 | 275.2       | 276.2 |
| 12.         |            | 1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                     | 279.36 | 279.2       | 280.2 |
| 13.         |            | 1-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                  | 330.26 | 329.1       | 330.1 |
| 14.         |            | 1-(3,5-dimetilbencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                          | 275.39 | 275.2       | 276.2 |
| 15.         |            | 1-(2-fluoro-6-(4-metoxifenoxi)bencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea          | 387.45 | 387.2       | 388.2 |
| 16.         |            | 1-(2-(furan-2-il)etil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                         | 251.33 | 251.2       | 252.2 |
| 17.         |            | 1-(2-(1-(4-clanobencil)-1H-imidazol-4-il)etil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea | 366.47 | 366.2       | 367.2 |
| 18.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-(metiltio)bencil)urea                         | 293.43 | 293.2       | 294.2 |

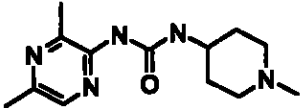
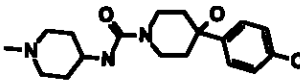
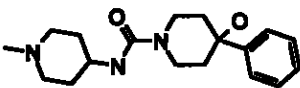
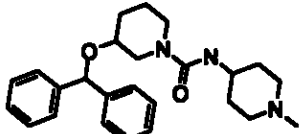
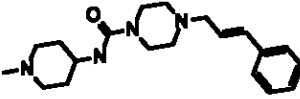
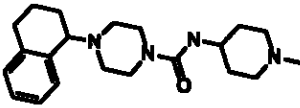
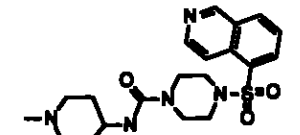
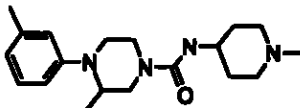
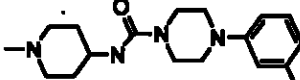
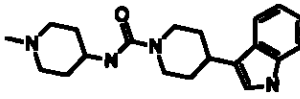
| Ejemplo No. | Estructura | Nombre                                                                       | PM     | Masa Exacta | MH+   |
|-------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------|
| 19.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-fenoxibencil)urea                             | 339.44 | 339.2       | 340.2 |
| 20.         |            | 1-(4-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                             | 265.33 | 265.2       | 266.2 |
| 21.         |            | 1-(2-clorofenetil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                             | 295.81 | 295.1       | 296.2 |
| 22.         |            | 1-(3-bromo-4-metoxifenetil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                    | 370.29 | 369.1       | 370.1 |
| 23.         |            | 1-(4-metoxifenetil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                            | 291.39 | 291.2       | 292.2 |
| 24.         |            | 1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea | 305.38 | 305.2       | 306.2 |
| 25.         |            | 1-(3,4-dimetoxifenetil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                        | 321.42 | 321.2       | 322.2 |
| 26.         |            | 1-(2-(1H-indol-3-il)etil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                      | 300.4  | 300.2       | 301.2 |
| 27.         |            | 1-(3-clorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                              | 281.79 | 281.1       | 282.1 |
| 28.         |            | 1-(3,4-dimetoxibencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                         | 307.39 | 307.2       | 308.2 |

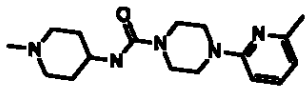
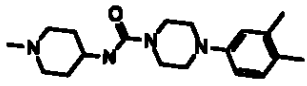
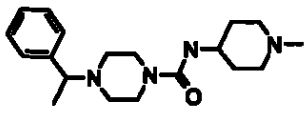
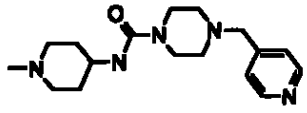
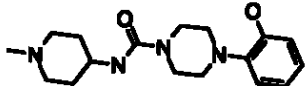
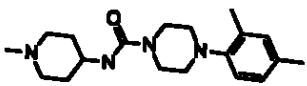
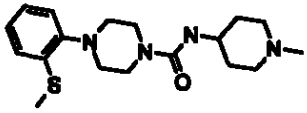
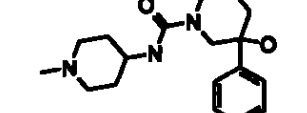
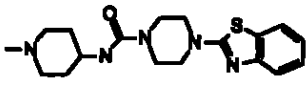
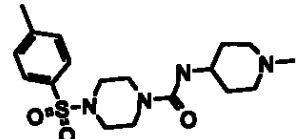
| Ejemplo No. | Estructura | Nombre                                                          | PM     | Masa Exacta | MH+   |
|-------------|------------|-----------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------|
| 29.         |            | 1-(2,3-dimetoxibencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea            | 307.39 | 307.2       | 308.2 |
| 30.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(tiofen-2-ilmetil)urea              | 253.37 | 253.1       | 254.1 |
| 31.         |            | 1-(3,5-dimetoxibencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea            | 307.39 | 307.2       | 308.2 |
| 32.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)urea     | 331.34 | 331.2       | 332.2 |
| 33.         |            | 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea | 291.35 | 291.2       | 292.2 |
| 34.         |            | 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea        | 299.78 | 299.1       | 300.1 |
| 35.         |            | 1-((5-metilfuran-2-il)metil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea      | 251.33 | 251.2       | 252.2 |
| 36.         |            | 1-(2,3-diclorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea             | 316.23 | 315.1       | 316.1 |
| 37.         |            | 1-(2,5-diclorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea             | 316.23 | 315.1       | 316.1 |
| 38.         |            | 1-(3,5-diclorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea             | 316.23 | 315.1       | 316.1 |

| Ejemplo No. | Estructura | Nombre                                                                 | PM     | Masa Exacta | MH+   |
|-------------|------------|------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------|
| 39.         |            | 1-(2-metoxibencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                       | 277.37 | 277.2       | 278.2 |
| 40.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(2-fenoxietil)urea                         | 277.37 | 277.2       | 278.2 |
| 41.         |            | 1-(3-cloro-4-metilbencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                | 295.81 | 295.1       | 296.2 |
| 42.         |            | 1-(2-cloro-6-fenoxibencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea               | 373.88 | 373.2       | 374.2 |
| 43.         |            | 1-(2,5-dimetoxibencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                   | 307.39 | 307.2       | 308.2 |
| 44.         |            | 1-(2,6-diclorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                    | 316.23 | 315.1       | 316.1 |
| 45.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(2-(piridin-4-il)etil)urea                 | 262.36 | 262.2       | 263.2 |
| 46.         |            | 1-(2-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)etil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea | 293.41 | 293.2       | 294.2 |
| 47.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(2-(trifluorometil)bencil)urea             | 315.34 | 315.2       | 316.2 |
| 48.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)bencil)urea             | 315.34 | 315.2       | 316.2 |

| Ejemplo No. | Estructura                                                                          | Nombre                                                      | PM     | Masa Exacta | MH+   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------|
| 49.         |    | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometoxi)bencil)urea | 331.34 | 331.2       | 332.2 |
| 50.         |    | 1-(3-fluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea            | 265.33 | 265.2       | 266.2 |
| 51.         |    | 1-(3,4-difluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea        | 283.32 | 283.1       | 284.2 |
| 52.         |   | 1-(3,5-difluorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea        | 283.32 | 283.1       | 284.2 |
| 53.         |  | 1-(2-metilbencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea             | 261.37 | 261.2       | 262.2 |
| 54.         |  | 1-(4-metilbencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea             | 261.37 | 261.2       | 262.2 |
| 55.         |  | 1-(2-etoxibencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea             | 291.39 | 291.2       | 292.2 |
| 56.         |  | 1-(furan-2-ilmetil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea           | 237.3  | 237.1       | 238.2 |
| 57.         |  | 1-(4-clorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea             | 281.79 | 281.1       | 282.1 |
| 58.         |  | 1-(2-clorobencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea             | 281.79 | 281.1       | 282.1 |

| Ejemplo No. | Estructura | Nombre                                                            | PM     | Masa Exacta | MH+   |
|-------------|------------|-------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------|
| 59.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(2-(piridin-2-il)etil)urea            | 262.36 | 262.2       | 263.2 |
| 60.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea               | 248.33 | 248.2       | 249.2 |
| 61.         |            | 1-(3-metoxibencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                  | 277.37 | 277.2       | 278.2 |
| 62.         |            | 1-(4-metoxibencil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                  | 277.37 | 277.2       | 278.2 |
| 63.         |            | 1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea           | 297.78 | 297.1       | 298.1 |
| 64.         |            | 1-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea           | 297.78 | 297.1       | 298.1 |
| 65.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(4-(piperidin-1-il)fenil)urea         | 316.45 | 316.2       | 317.2 |
| 66.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(5-metiltiazol-2-il)urea              | 254.36 | 254.1       | 255.1 |
| 67.         |            | 1-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea   | 317.42 | 317.1       | 318.1 |
| 68.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)urea | 336.48 | 336.1       | 337.1 |

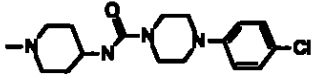
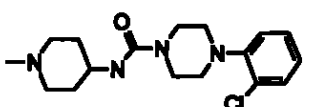
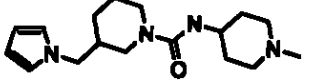
| Ejemplo No. | Estructura                                                                          | Nombre                                                                               | PM     | Masa Exacta | MH+   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------|
| 69.         |    | 1-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                            | 263.34 | 263.2       | 264.2 |
| 70.         |    | 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-1-carboxamida          | 351.88 | 351.2       | 352.2 |
| 71.         |    | 4-hidroxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-fenilpiperidin-1-carboxamida                   | 317.43 | 317.2       | 318.2 |
| 72.         |   | 3-(benzhidriloxi)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-1-carboxamida                   | 407.56 | 407.3       | 408.3 |
| 73.         |  | 4-cinamil-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida                           | 342.48 | 342.2       | 343.2 |
| 74.         |  | N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-carboxamida | 356.51 | 356.3       | 357.3 |
| 75.         |  | 4-(isoquinolin-5-il-sulfonil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida       | 417.53 | 417.2       | 418.2 |
| 76.         |  | 3-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-m-tolilpiperazin-1-carboxamida                   | 330.47 | 330.2       | 331.2 |
| 77.         |  | N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-m-tolilpiperazin-1-carboxamida                           | 316.45 | 316.2       | 317.2 |
| 78.         |  | 4-(1H-indol-3-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-1-carboxamida                   | 340.47 | 340.2       | 341.2 |

| Ejemplo No. | Estructura                                                                          | Nombre                                                                   | PM     | Masa Exacta | MH+   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------|
| 79.         |    | N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxamida | 317.43 | 317.2       | 318.2 |
| 80.         |    | 4-(3,4-dimetilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida    | 330.47 | 330.2       | 331.2 |
| 81.         |    | N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(1-feniletil)piperazin-1-carboxamida         | 330.47 | 330.2       | 331.2 |
| 82.         |   | N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxamida   | 317.43 | 317.2       | 318.2 |
| 83.         |  | 4-(2-hidroxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida      | 318.42 | 318.2       | 319.2 |
| 84.         |  | 4-(2,4-dimetilfenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida    | 330.47 | 330.2       | 331.2 |
| 85.         |  | N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(2-(metiltio)fenil)piperazin-1-carboxamida   | 348.51 | 348.2       | 349.2 |
| 86.         |  | 3-hidroxi-N-(1-metilpiperidin-4-il)-3-fenilpiperidin-1-carboxamida       | 317.43 | 317.2       | 318.2 |
| 87.         |  | 4-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida | 359.5  | 359.2       | 360.2 |
| 88.         |  | N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-tosilpiperazin-1-carboxamida                 | 380.51 | 380.2       | 381.2 |

87

| Ejemplo No. | Estructura | Nombre                                                                       | PM     | Masa Exacta | MH+   |
|-------------|------------|------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------|
| 89.         |            | 4-(4-fluorofenilsulfonil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida   | 384.47 | 384.2       | 385.2 |
| 90.         |            | 1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea            | 287.4  | 287.2       | 288.2 |
| 91.         |            | 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                      | 277.37 | 277.2       | 278.2 |
| 92.         |            | 3-(3-(1-metilpiperidin-4-il)ureido)benzoato de metilo                        | 291.35 | 291.2       | 292.2 |
| 93.         |            | 1-(2,4-difluorofenil)-3-(1-metilpiperidin-4-il)urea                          | 269.29 | 269.1       | 270.1 |
| 94.         |            | 4-(2-metoxifenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida           | 332.45 | 332.2       | 333.2 |
| 95.         |            | 4-(4-metoxifenilsulfonil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida   | 396.51 | 396.2       | 397.2 |
| 96.         |            | N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(4-nitrofenil)piperazin-1-carboxamida            | 347.42 | 347.2       | 348.2 |
| 97.         |            | 4-(3,5-dicloropiridin-4-il)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida | 372.3  | 371.1       | 372.1 |
| 98.         |            | 4-bencil-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-1-carboxamida                    | 315.46 | 315.2       | 316.2 |

89

| Ejemplo No. | Estructura                                                                        | Nombre                                                                     | PM     | Masa Exacta | MH+   |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|-------|
| 99.         |  | 4-(4-clorofenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida          | 336.87 | 336.2       | 337.2 |
| 100.        |  | 4-(2-clorofenil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-carboxamida          | 336.86 | 336.2       | 337.2 |
| 101.        |  | 3-((1H-pirrol-1-il)metil)-N-(1-metilpiperidin-4-il)piperidin-1-carboxamida | 304.44 | 304.2       | 305.2 |

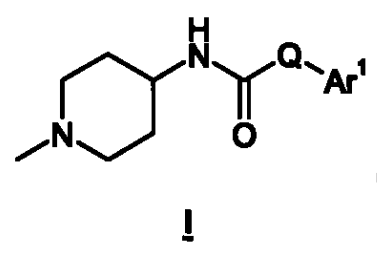
5 \*Método EM analítico de Alta Resolución: los datos se adquirieron en un modo de electrospray de ión positivo en un espectrómetro de masas de electrospray de tiempo de vuelo ortogonal a resolución de aproximadamente 6500. Se hicieron las medidas con introducción de muestra de HPLC de fase inversa utilizando 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.

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

L que se reivindica es:

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

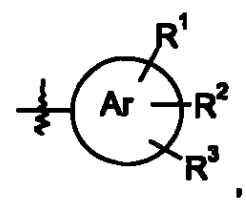
5



en donde

Ar<sup>1</sup> se selecciona de arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>2-9</sub>, en donde dicho arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo C<sub>2-9</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, bencilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub> y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de metil, metoxi, hidroxil y halógeno; y

Q es un grupo divalente o trivalente que conecta el carbonilo con Ar<sup>1</sup>, en donde dicho grupo divalente o trivalente contiene al menos un nitrógeno, dicho nitrógeno está directamente conectado al grupo carbonilo de la fórmula I para formar un enlace amida entre ellos, y dicho grupo trivalente se fusiona con Ar<sup>1</sup>, o Ar<sup>1</sup> está representado por

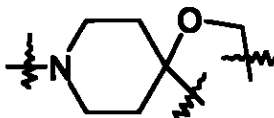


en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo; tienilo, furilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; quinolilo; isoquinolilo; indolilo; pirroilo, benzotriazolilo; benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo; 2,3-dihidro-isoindol-1-on-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazinilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

30

5

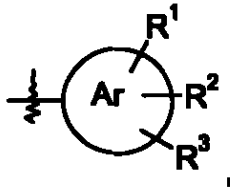
10



15

42

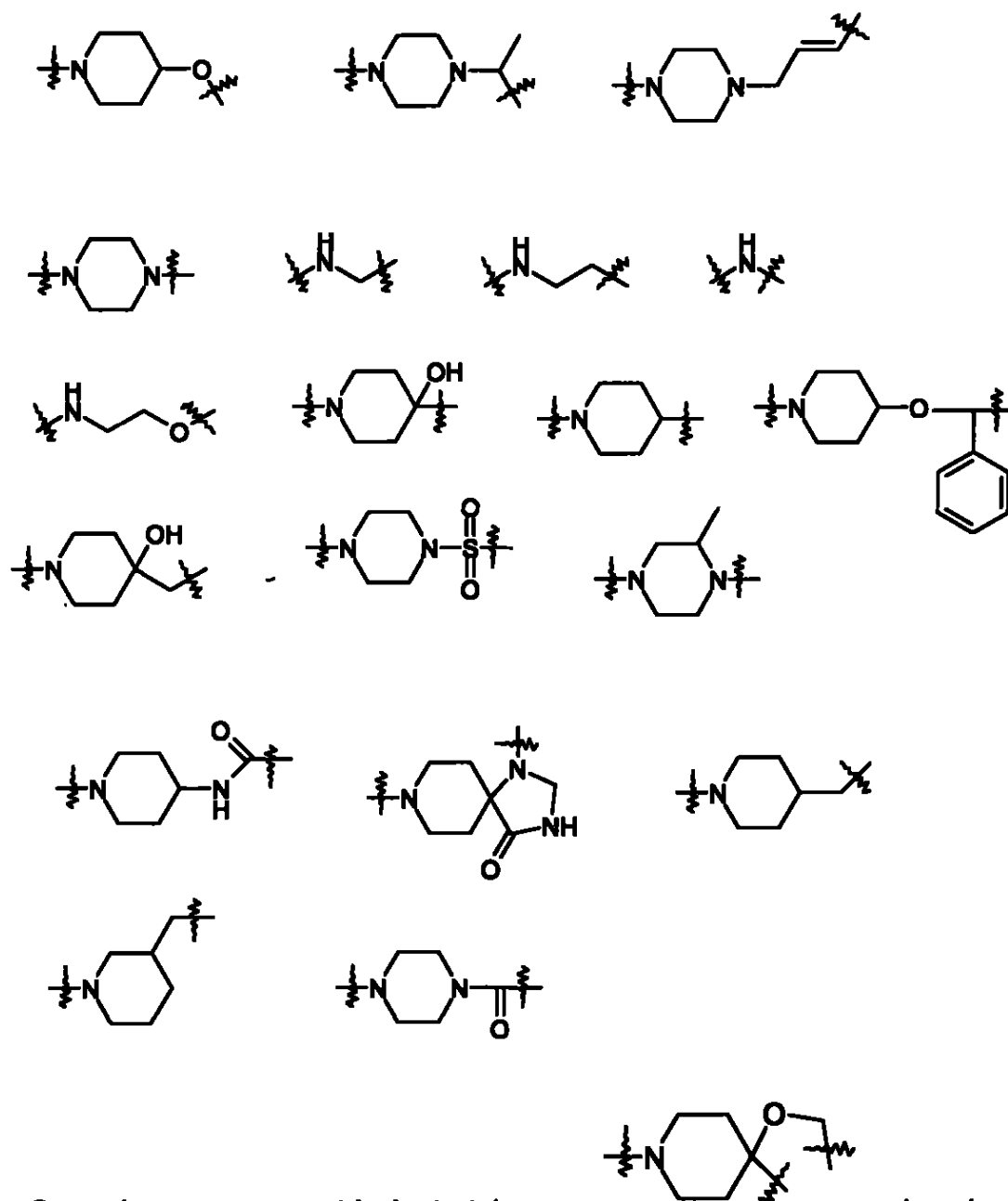
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,  
en donde Ar<sup>1</sup> está representado por

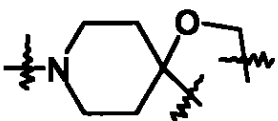


5 en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-  
naftilo; tienilo, furilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-  
c]piridinilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; quinolilo; isoquinolilo; indolilo;  
pimolilo, benzotriazolilo; benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo; 2,3-  
dihidro-isoindol-1-on-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, imidazo[1,2-  
a]piridinilo, pirazinilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de -R, -NO<sub>2</sub>, -OR, -  
Cl, -Br, -I, -F, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -SR, -  
SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR<sub>2</sub>,  
15 -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un  
hidrógeno, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, heterociclilo C<sub>3-5</sub>, fenilo, bencilo, alquilo C<sub>1-4</sub> o  
alquenilo C<sub>2-4</sub>, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente  
sustituido con uno o más grupos seleccionado de metilo, ciano, metoxi,  
hidroxi y halógeno;

20 Q se selecciona de:

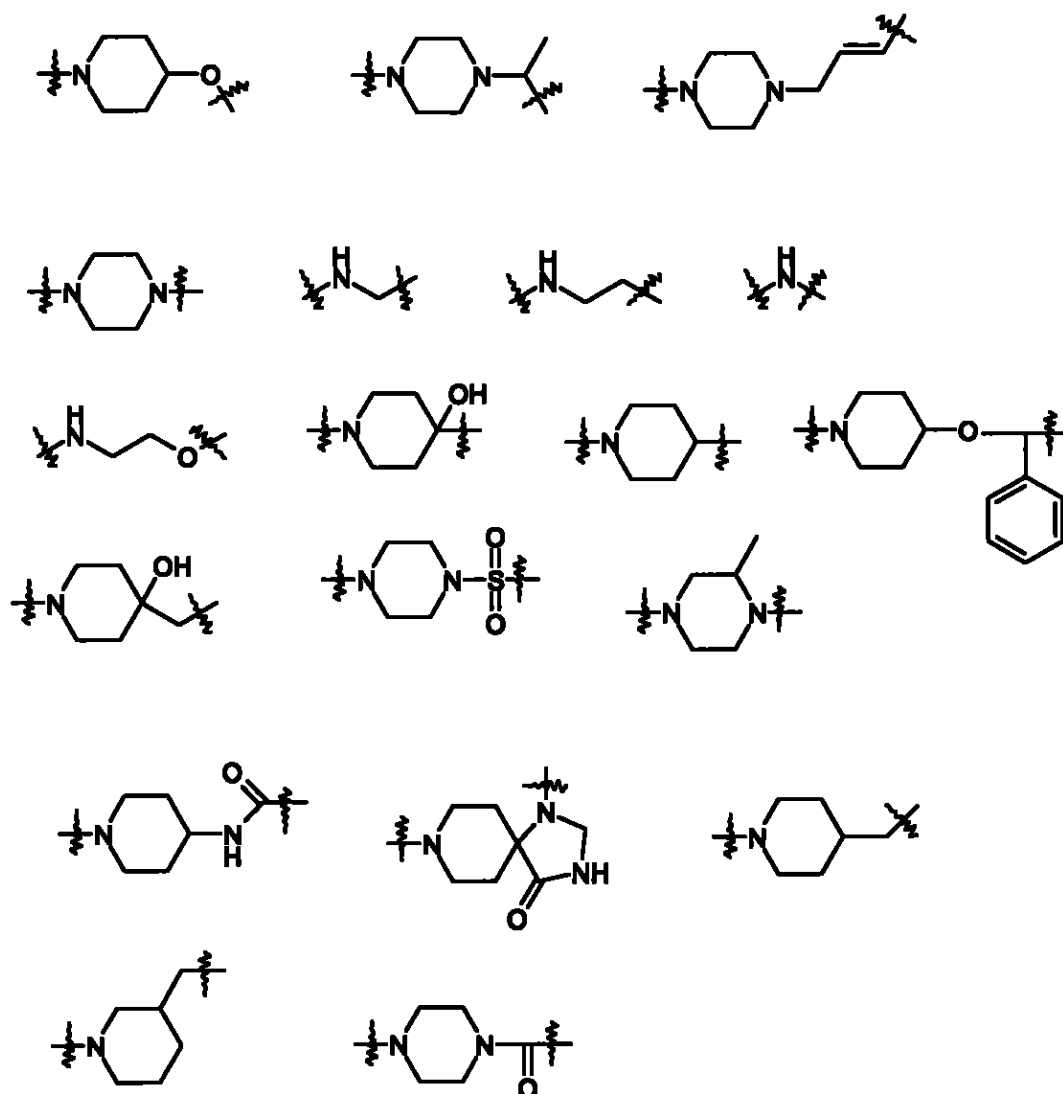


o Q puede ser un grupo trivalente tal como , el cual se fusiona con Ar<sup>1</sup>, en donde Ar<sup>1</sup> es un grupo divalente aromático tal como 1,2-fenileno.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,  
 en donde Ar<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo; 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-naft-5-ilo; 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilo; quinol-2-ilo, isoquinol-5-ilo; 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-3-ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1-pirroilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-isoindol-1-on-2-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo,

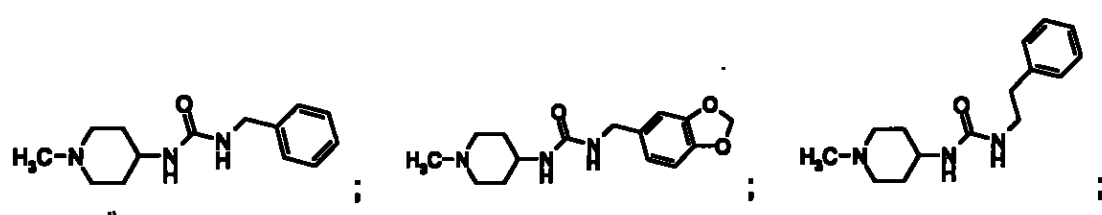
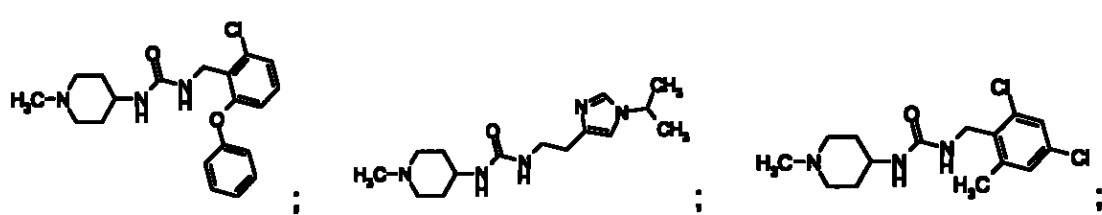
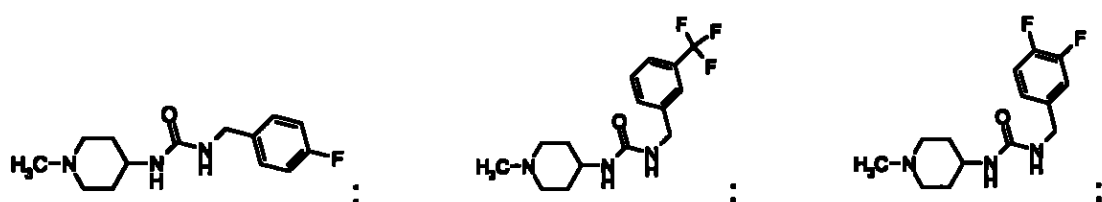
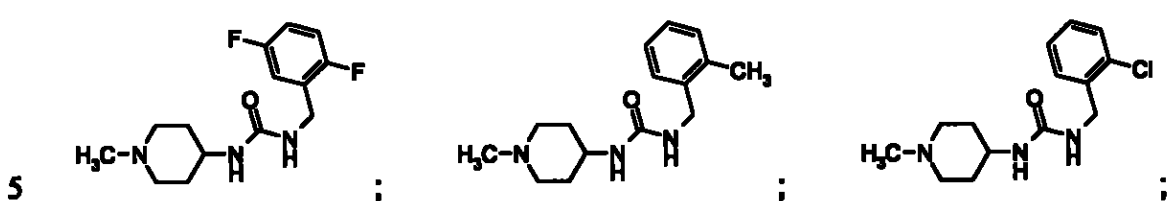
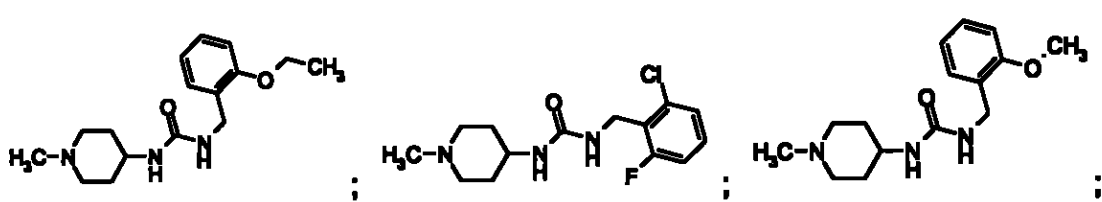
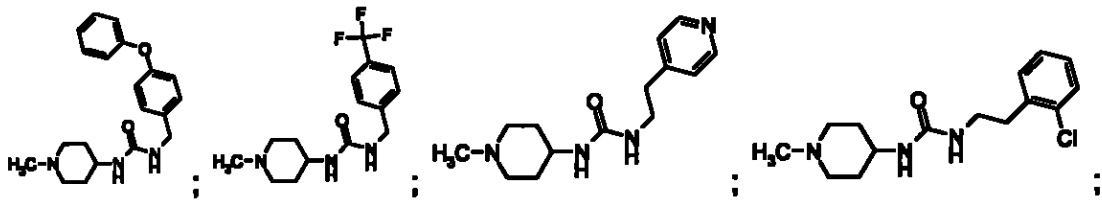
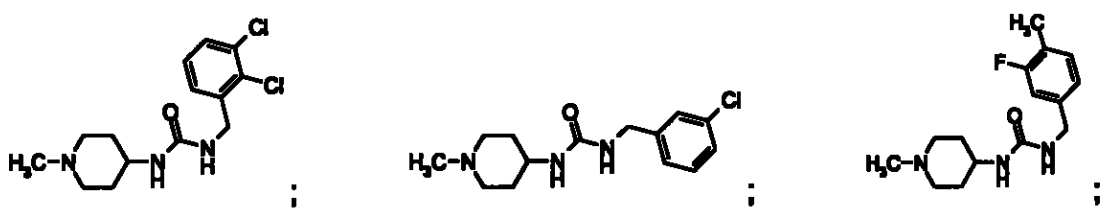
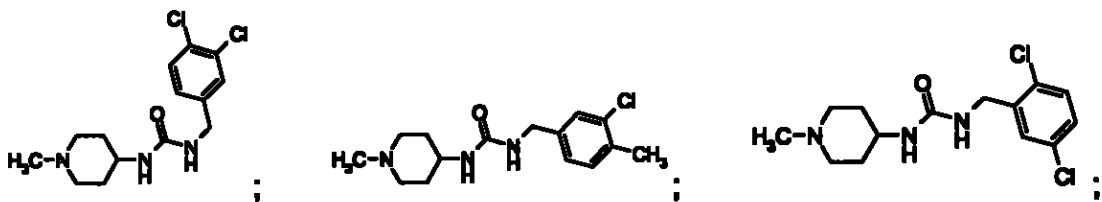
- benzotiazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 2-pirazinilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar<sup>1</sup> es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>1-4</sub>, fenoxi, 4-metoxifenoxi, bencilo, acetoamino, metilsulfonilo, metoxicarbonilo, nitro, cloro, fluoro, bromo, yodo, 1-pirrolilo, 2-metil-pirro-1-ilo, amino, fenilsulfonilo, aceto, 1-piperidinilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 4-morfolinilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxil, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, 4-ciano-bencilo, 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; y

Q se selecciona de:



15

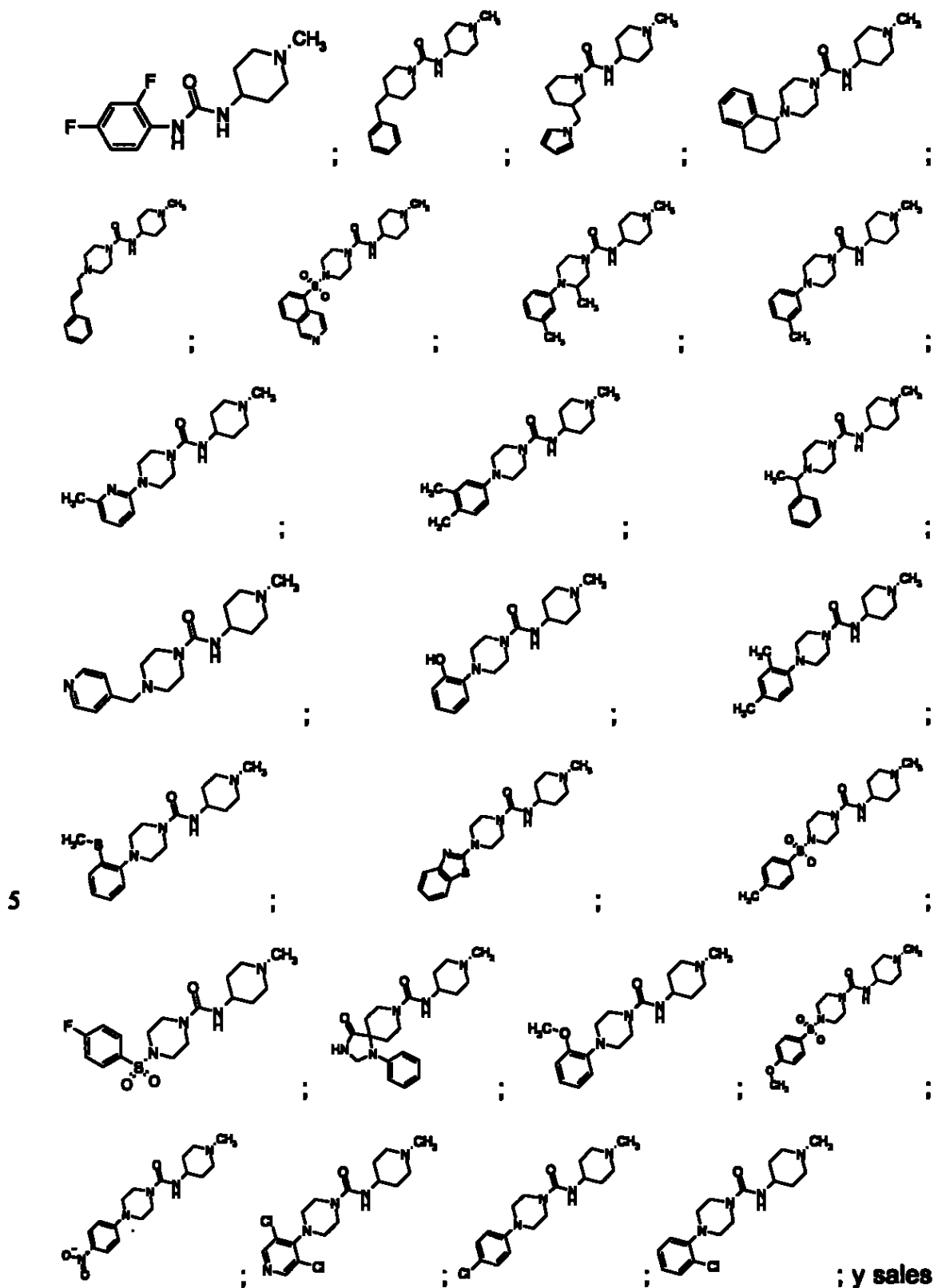
4. Un compuesto seleccionado de:







97

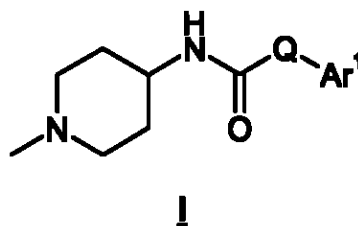


**farmacéuticamente estables de los mismos.**

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

99

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

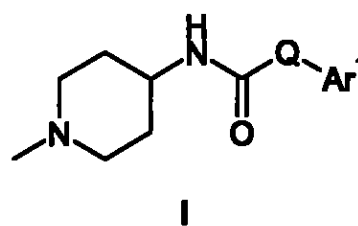


5 hacer reaccionar  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  con 4-amino-1-metil piperidina y un haloformato, en donde

$\text{Ar}^1$  se selecciona de arilo  $\text{C}_{6-10}$  y heteroarilo  $\text{C}_{2-9}$ , en donde dicho arilo  $\text{C}_{6-10}$  y heteroarilo  $\text{C}_{2-9}$  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  $\text{C}_{3-6}$ , heterociclilo  $\text{C}_{3-6}$ , fenilo, bencilo, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o alqueniilo  $\text{C}_{2-6}$  y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de metilo, metoxi, hidroxilo y halógeno; y

20 Q es un grupo divalente o trivalente que conecta el carbonilo con  $\text{Ar}^1$ , en donde dicho grupo divalente o trivalente contiene al menos un nitrógeno, en donde dicho nitrógeno de Q se conecta al H en  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  para formar un amino, y dicho grupo trivalente se fusiona con  $\text{Ar}^1$ ; y dicho Q-H de  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  forma un grupo amino.

25 7. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I comprende:

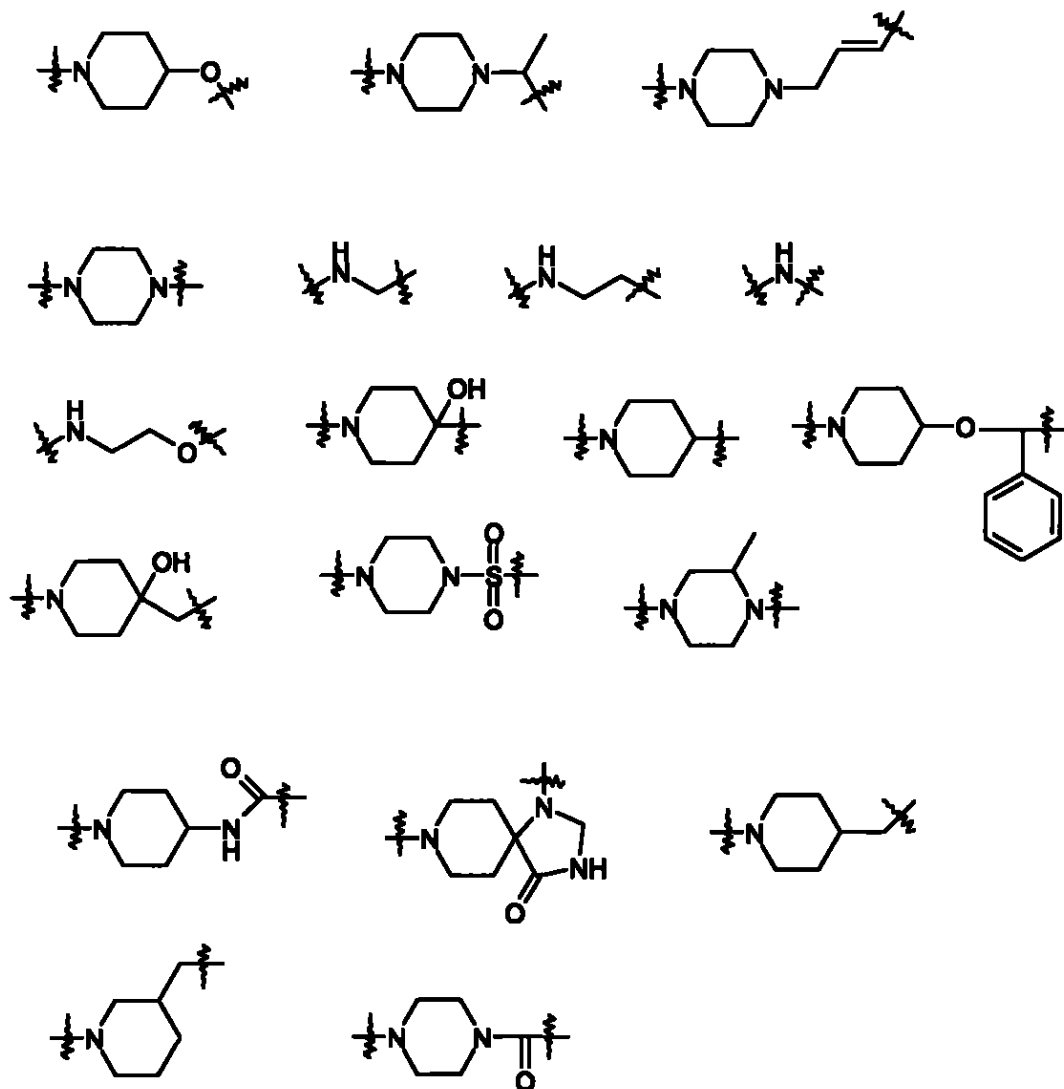


30 combinar  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  con 4-amino-1-metil piperidina y un haloformato, en donde  $\text{Ar}^1$  se selecciona de fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo; 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naft-1-ilo; 1,2,3,4-tetrahidro-naft-5-ilo; 2-

5 tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, 2-tiazolilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-  
tieno[2,3-c]piridin-2-ilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo; 2,3-dihidro-  
benzo[1,4]dioxin-2-ilo; quinol-2-ilo, isoquinol-5-ilo; 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-3-  
ilo, 1H-indol-2-ilo, 1H-indol-7-ilo, 1-pirroilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-  
10 benzoimidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo; 2,3-dihidro-isoindol-1-on-2-  
ilo; benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-6-ilo, benzotiazol-6-ilo,  
benzotiazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 2-pirazinilo, y 4H-  
benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar<sup>1</sup> es adicionalmente opcionalmente  
sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-</sub>  
10 4, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alqueniloxi C<sub>1-4</sub>, fenoxi, 4-metoxifenoxi, bencilo, acetoamino,  
metilsulfonilo, metoxicarbonilo, nitro, cloro, fluoro, bromo, yodo, 1-pirrolilo, 2-  
metil-pirro-1-ilo, amino, fenilosulfonilo, aceto, 1-piperidinilo, [1,2,3]tiadiazol-4-  
ilo, 4-morfolinilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, metiltio, ciano, dimetilamino,  
hidroxi, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, 4-ciano-  
15 bencilo, 4-hidroxil-fenilo, dietilamino, aminosulfonilo, ciclohexilo, 1-pirrolilo,  
1H-pirazol-3-ilo, 5-tetrazolilo, 1-piperidinilo, 1-pirazolilo, metilsulfonilmetilo,  
3,5-dimetil-pirazolilo, pirolidin-2-on-1-ilo; y

Q se selecciona de

101



y en donde el átomo de nitrógeno del lado izquierdo en las estructuras de Q anteriormente identificadas se conecta al H en  $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$  para formar un grupo amino.

101

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

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

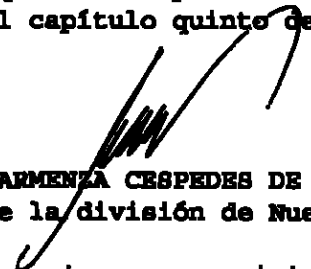
|            |                            |                  |
|------------|----------------------------|------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 7 8181           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/SE2005/01189 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 02/03/2007       |
|            | Trámite                    | 11               |
|            | Evento                     | 378              |
|            | Actuación                  | 430              |
|            | Oficio No.                 | 4640             |

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 CARMEN CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 ABR. 2007  
adpall

**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] 50
- ◆ 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 [ ]
- ◆ 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 - 7.

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](mailto:info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia