



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-8186

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE
HISTAMINA H3 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/215;

A61K 31/44; 31/496

A61P 25/24

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 28 ENE 2007

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-008186-00000-0000
Fee: 2007-01-28 16:04:29 Dep. 2820 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Evs: 1 REGUDEMOSIIO
VALOR DE PRESENTACION

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACION.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-008186-00000-0000

Fee: 2007-01-28 16:04:29 Dep. 2820 NUECREACIONES

Tra. 11 PATENTES

Evs: 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folio: 122

①

SOLICITUD DE:

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

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: FOLMER, James; HUNT, Simon Fraser; HAMLEY, Peter y
WESOLOWSKI, Steven.Dirección: AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware
19850-5437; AstraZeneca R & D Chamwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire, LE 11 5 RH; Am Neuenhainer Wald 25, 81462 Koenigstein.

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

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2005/001188

Fecha: 27/07/05

Publicación Internacional No. WO2006/014135 A1

Fecha: 09/02/06

⑥

Título (54) NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE
HISTAMINA H3 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 295/215

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

02-08-04

(31) Número de Solicitud

0401970-9

⑨

Comprobante de Pago No. 07-6.813

Fecha: 23 de Enero de 2007

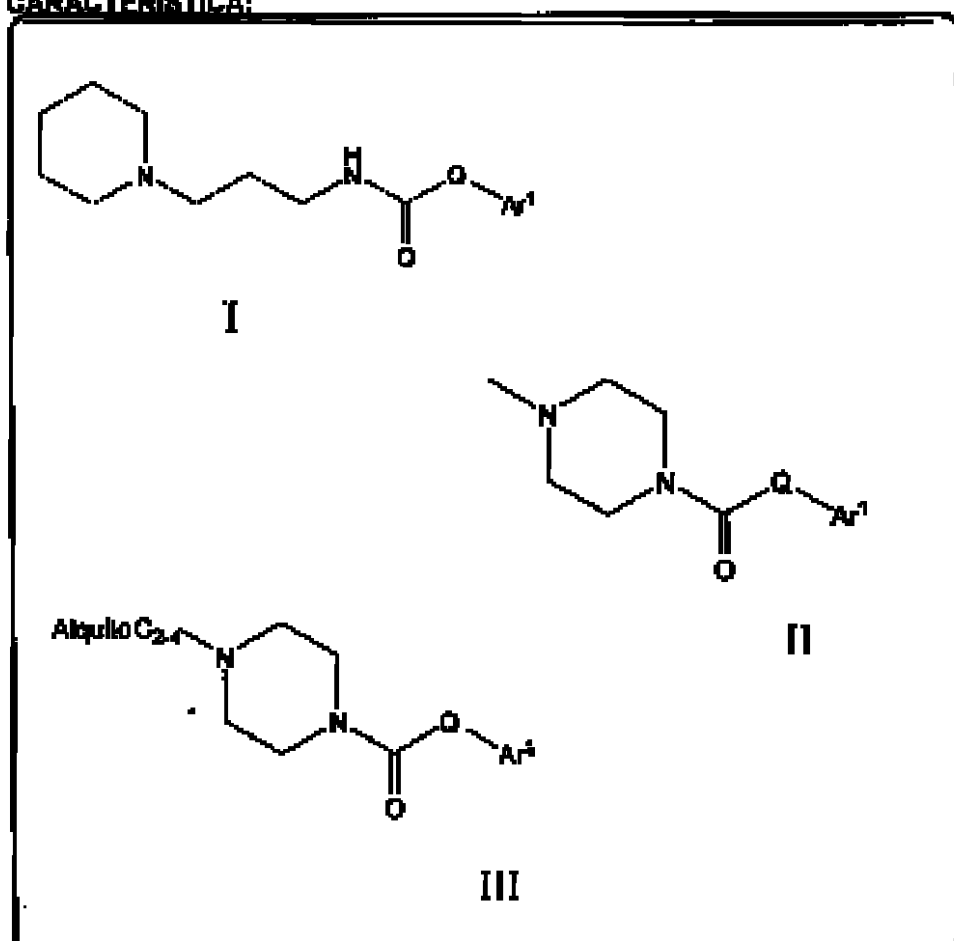
10

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 sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Notificación Registro de un cambio 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.

FIGURA CARACTERISTICA:

11



12

Soloto la concepción de la patente.

NOMBRE: AUCIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 63.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 6,813
FECHA : ENERO 23 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-008188-00000-0000
Fec: 2007-01-23 18:04:29 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm: 11 PATENTE/PA
Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folio: 122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-008188-00000-0000
Fec: 2007-01-23 18:04:29 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm: 2 PATENTES
Eve: 1 REGISTRO
Act: 411 PRESENTACION Folio: 122

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54692458	23/01/2007	5,274,220.00

***** 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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

PROTOCOLIZADO EN LA OFICINA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
26 DIC 2006

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, for protocolization of this document and or 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)

5

{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 período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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

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

Notary Public (Notario Público).

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

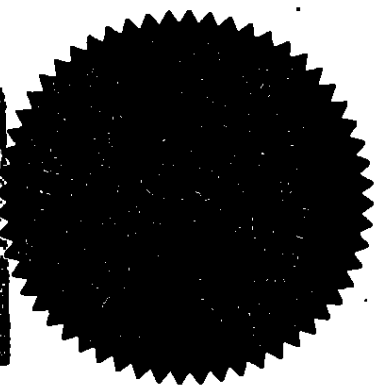
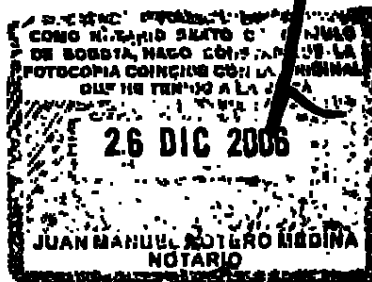
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, 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
Peshawar
England



6

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

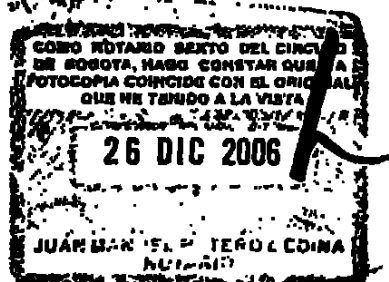
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

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



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

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



6

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

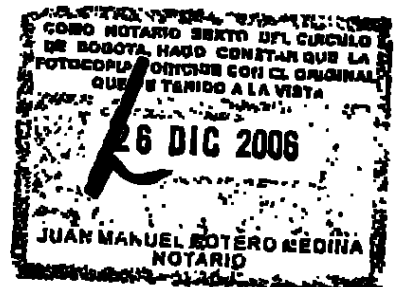
Certificación Notarial

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

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




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

7

APOSTILLA

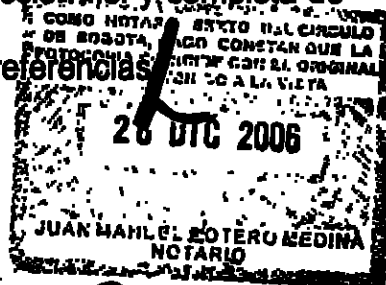
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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

Certificado

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

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



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

7



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royni
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

8

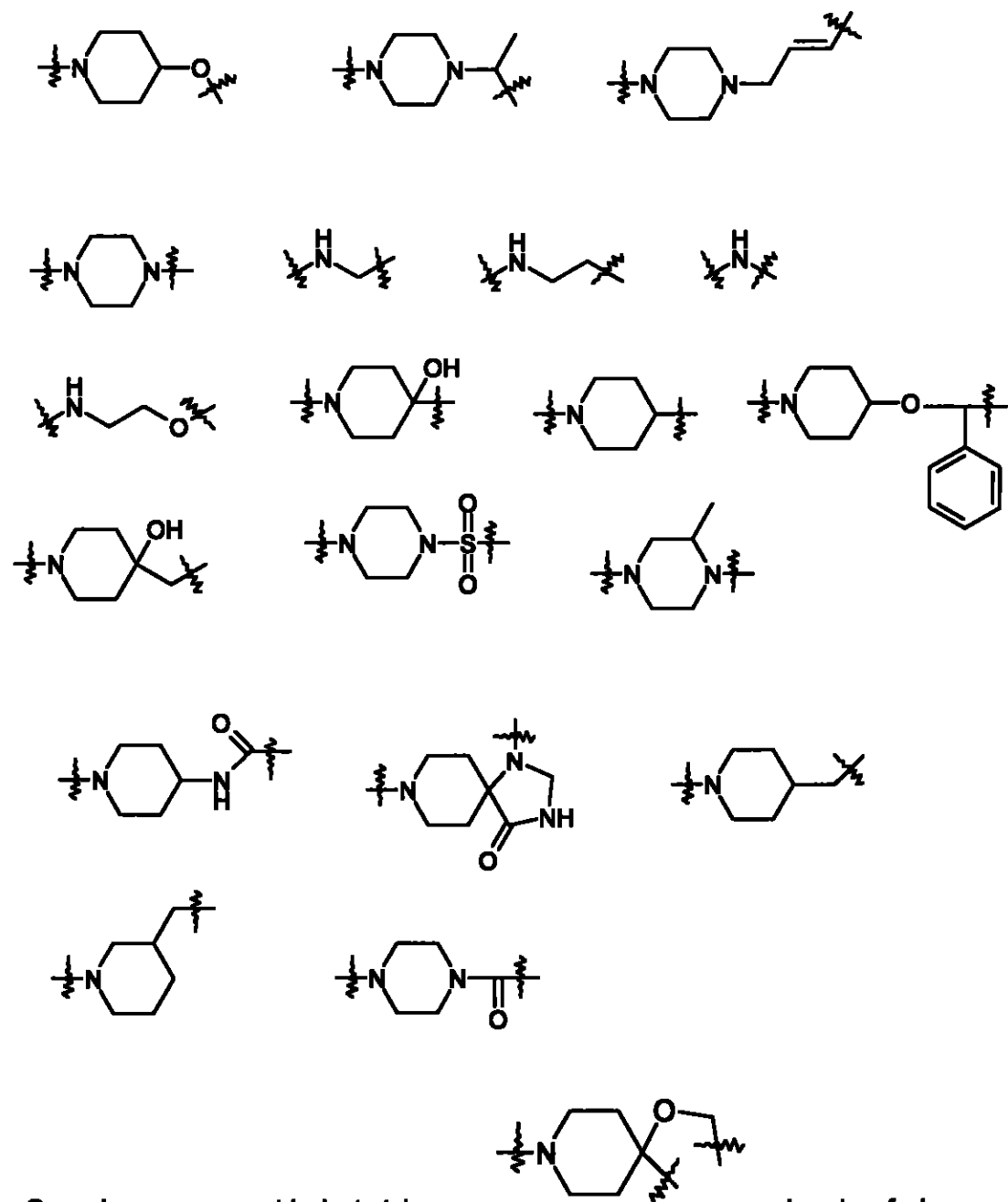
Expediente No		07 00 81 86	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIÓDICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	7	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

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

Q se selecciona de:



o Q puede ser un grupo trivalente tal como es un grupo divalente aromático tal como 1,2-fenileno. , el cual se fusiona con Ar¹, en donde Ar¹

10 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/001188

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC: ver hoja adicional

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC: C07D

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

SE, DK, FI. Ninguna clasificación como las anteriores

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

EPO-Interno, Data WPI, PAJ, Data CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	JP 58169143 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD), 5 de octubre de 1983 (05.10.1983)	1-3,9-10
X	DE 1183784 B (FUJI SHASHIN FILM KABUSHIKI KAISHA), 17 de diciembre de 1964 (17.12.1964)	1-3,9-10
X	Acta Chemica Scandinavica, Volumen 9, 1955, Richard Dahlbom, " Esteres y Amidas de 2,6-Dimetil-y 2,4,6-Acido trimetilfenilcarbámico", sidorna 1553-1556	1-3,9-10
X	WO 9924035 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 20 de mayo de 1999 (20.05.1999)	1-3,5,7,9-10

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

9 de Diciembre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

14-12-2005

Nombre y dirección del correo de ISA
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado
Eva Johansson/EO
Teléfono No. + 46 8 782 25 00

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

12

REPORTE DE BUSQUEDA NITERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/001188

CLASIFICACIÓN DE PATENTE INTERNACIONAL (IPC):

C07D 293/215 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 293/13 (2006.01)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/001188

Cañilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inserables (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 al método del tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia, también como diagnóstico.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones No.:

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

Cañilla 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:

I: las reivindicaciones 1-10 dirigidas a compuestos de fórmula I y su uso para el tratamiento de depresión.

II: Las reivindicaciones 1-8, 11-12 dirigida a compuestos de fórmula II y III y su uso en el tratamiento de depresión.

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. 1-10 (parcialmente):

- Comentario sobre Protesta** ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante y, si es el caso, el pago de un derecho de protesta.
- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de protesta que aplica no fue pagado dentro del límite de tiempo especificado en la invitación.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA NTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/SE2005/001188

CASILLA II. 1

Métodos/ Regla 39.1(iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido llevada a cabo para esta reivindicación. La búsqueda ha sido basada y llevada a cabo en los efectos alegados del compuesto composición.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/001188

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 20020045615 A1 (ALANINE ET AL), 18 de abril de 2002 (18.04.2002) ----	1-10
X	FR 1589754 A (SOCIETE ANONYME DES LABORATOIRES ROBERT & CARRIERE), 15 de mayo de 1970 (15.05.1970) ---- ---/--	1-3,5,7,9-10

15 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Informe sobre miembros de familia de patentes

26/11/2005

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/001188

JP	S8169143	A	05/10/1983	JP	1705807	C	27/10/1992
				JP	3073850	B	25/11/1991
DE	1183784	B	17/12/1964	NINGUNA			
WO	9924035	A1	20/05/1999	AU	744281	B	21/02/2002
				AU	1371999	A	31/05/1999
				BR	9814956	A	03/10/2000
				CA	2309319	A	20/05/1999
				CN	1290165	A,T	04/04/2001
				EP	1037632	A	27/09/2000
				HU	0102101	A	28/11/2001
				ID	24289	A	08/00/0000
				IL	135176	D	00/00/0000
				JP	2001522800	T	20/11/2001
				NO	20002121	A	09/05/2000
				NZ	503491	A	28/08/2002
				PL	340727	A	26/02/2001
				RU	2212407	C	20/09/2003
				TR	200001312	T	00/00/0000
				TV	510898	B	00/00/0000
				US	6825355	B	30/11/2004
				US	20020123484	A	05/09/2002
				ZA	9810219	A	22/06/2000
US	20020045615	A1	18/04/2002	AU	8181701	A	02/01/2002
				BR	0112395	A	08/07/2003
				CA	2413086	A	27/12/2001
				CN	1437471	A,T	20/08/2003
				CZ	20030182	A	18/06/2003
				EP	1303272	A	23/04/2003
				HR	20020962	A	28/02/2005
				HU	0301315	A	28/08/2003
				IL	153278	D	00/00/0000
				JP	2003535887	T	02/12/2003
				MX	PA02012596	A	10/04/2003
				NO	20025978	A	12/12/2002
				NZ	522928	A	27/05/2005
				PL	360697	A	20/09/2004
				US	6521754	B	18/02/2003
				US	6835732	B	28/12/2004
				US	20030125318	A	03/07/2003
				US	20030176695	A	18/09/2003
				US	20050026906	A	03/02/2005
				WO	0197786	A	27/12/2001
				ZA	200209730	A	01/03/2004
FR	1589754	A	15/05/1970	NINGUNA			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/001188

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: 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 bases consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 58169143 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD), 5 October 1983 (05.10.1983) ---	1-3,9-10
X	DE 1183784 B (FUJI SHASHIN FILM KABUSHIKI KAISHA), 17 December 1964 (17.12.1964) ---	1-3,9-10
X	Acta Chemica Scandinavica, Volume 9, 1955, Richard Dahlbom, "Esters and Amides of 2,6-Dimethyl- and 2,4,6-Trimethylphenylcarbamic Acid", sidorna 1553-1556 ---	1-3,9-10
X	WO 9924035 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 20 May 1999 (20.05.1999) ---	1-3,5,7,9-10

☒ 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
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 December 2005

Date of mailing of the international search report

14-12-2005

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/EB
Telephone No. +46 8 782 25 00

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001188

INTERNATIONAL PATENT CLASSIFICATION (IPC):

C07D 295/215 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)
C07D 295/13 (2006.01)

12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001188

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

I: Claims 1-10 directed to compounds of formula I and their use for the treatment of depression.

II: Claims 1-8, 11-12 directed to compounds of formula II and III and their use for the treatment of depression.

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.: 1-10 (partially)

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001188

Box II.1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/001188

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 20020045615 A1 (ALANINE ET AL), 18 Apr 11 2002 (18.04.2002) --	1-10
X	FR 1589754 A (SOCIETE ANONYME DES LABORATOIRES ROBERT & CARRIERE), 15 May 1970 (15.05.1970) -----	1-3,5,7,9-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

26/11/2005

International application No.

PCT/SE 2005/001188

JP	58169143	A	05/10/1983	JP	1705807	C	27/10/1992
				JP	3073850	B	25/11/1991
DE	1183784	B	17/12/1964	NONE			
WO	9924035	A1	20/05/1999	AU	744281	B	21/02/2002
				AU	1371999	A	31/05/1999
				BR	9814956	A	03/10/2000
				CA	2309319	A	20/05/1999
				CN	1290165	A,T	04/04/2001
				EP	1037632	A	27/09/2000
				HU	0102101	A	28/11/2001
				ID	24289	A	00/00/0000
				IL	135176	D	00/00/0000
				JP	2001522800	T	20/11/2001
				NO	20002121	A	09/05/2000
				NZ	503491	A	28/08/2002
				PL	340727	A	26/02/2001
				RU	2212407	C	20/09/2003
				TR	200001312	T	00/00/0000
				TW	510898	B	00/00/0000
				US	6825355	B	30/11/2004
				US	20020123484	A	05/09/2002
				ZA	9810219	A	22/06/2000
US	20020045615	A1	18/04/2002	AU	8181701	A	02/01/2002
				BR	0112395	A	08/07/2003
				CA	2413086	A	27/12/2001
				CN	1437471	A,T	20/08/2003
				CZ	20030182	A	18/06/2003
				EP	1303272	A	23/04/2003
				HR	20020962	A	28/02/2005
				HU	0301315	A	28/08/2003
				IL	153278	D	00/00/0000
				JP	2003535887	T	02/12/2003
				MX	PA02012596	A	10/04/2003
				NO	20025978	A	12/12/2002
				NZ	522928	A	27/05/2005
				PL	360697	A	20/09/2004
				US	6521754	B	18/02/2003
				US	6835732	B	28/12/2004
				US	20030125318	A	03/07/2003
				US	20030176695	A	18/09/2003
				US	20050026906	A	03/02/2005
				WO	0197786	A	27/12/2001
				ZA	200209730	A	01/03/2004
FR	1589754	A	15/05/1970	NONE			

22

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

9 de Febrero de 2006 (09.02.2006)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2006/014135 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 295/215, A61K 31/44, 31/496, A61P25/24, C07D277/82, 295/13, 277/42

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2005/001188

(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:
0401970-9 2 de Agosto de 2004 (02.08.2004) SE

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente):
FOLMER, James [US/US]; AstraZeneca Wilmington, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). HUNT, Simon Fraser [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire, LE 11 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, Delaware 19850-5437 (US).

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

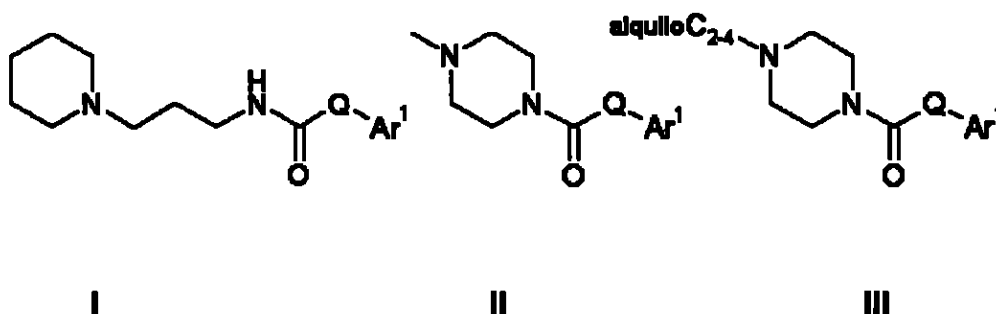
Publicado:

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

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

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

(54) Título: NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H3 PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESION



(57) Resumen: Compuestos de fórmula (I) 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.

24

(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)

(10) International Publication Number
WO 2006/014135 A1

(51) International Patent Classification: C07D 295/215, A61K 31/44, 31/496, A61P 25/24, C07D 277/82, 295/13, 277/42

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

(21) International Application Number:
PCT/SE2005/001188

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AU, 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.

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0401970-9 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, TG).

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

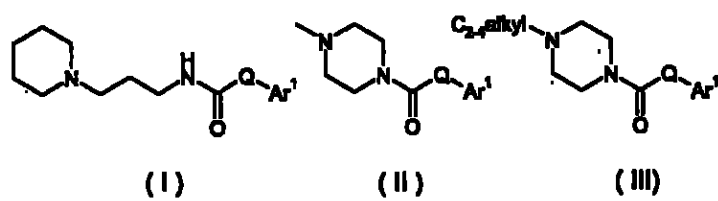
(72) Inventors; and

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

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

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

(54) Title: NOVEL PIPERIDINE DERIVATIVES AS HISTAMINE H3 RECEPTOR LIGANDS FOR TREATMENT OF DEPRESSION



(57) Abstract: Compounds of formula (I) wherein Ar¹ and Q are as defined in the specification, as well as salts, enantiomers thereof and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the treatment of depression.

WO 2006/014135 A1

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

NOTIFICACION DE REGISTRO
DE UN CAMBIO

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

Para:

ASTRAZENECA AB
Global Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
Suecia

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
05 de Diciembre de 2006 (05.12.2006)

Archivo de referencia del solicitante o agente
101518-1 WO

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.

PCT/SE2005/001188

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, LE 11 5 RH
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
GB

País de Residencia
GB

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

Framingham, MA 01701
Estados Unidos de América

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, LE 11 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

☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional

☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional

☒ las Oficinas designadas relacionadas

☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas

☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No. +4122 338 8270

Funcionario autorizado

Nicolo Laurencel

Facsímile No. +41 22 338 70 90

Teléfono No. +41 22 338 99 49

25

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year)

05 December 2006 (05.12.2006)

Applicant's or agent's file reference

101518-1 WO

International application No.

PCT/SE2005/001188

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

27 July 2005 (27.07.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

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

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

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

State of Nationality

GB

State of Residence

GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

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

Authorized officer

Nicolo Laurence

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Telephone No. +41 22 338 99 49

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



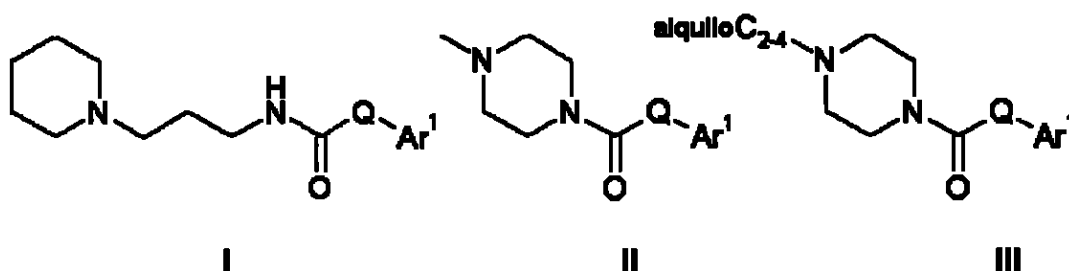
/

26

Lo que se reivindica es:

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

5

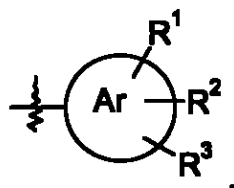


en donde

10 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} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-R$, $-NO_2$, $-OR$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(=O)R$, $-C(=O)OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-NHR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SO_3H$, $-SO_2R$, $-SO_2NR$, $-S(=O)R$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR_2$, $-NRC(=O)R$, y $-NRC(=O)-OR$, en donde R es,

15 independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{3-8} , fenilo, bencilo, alquilo C_{1-8} o alquenilo C_{2-8} y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de metil, metoxi, hidroxí y halógeno; y

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



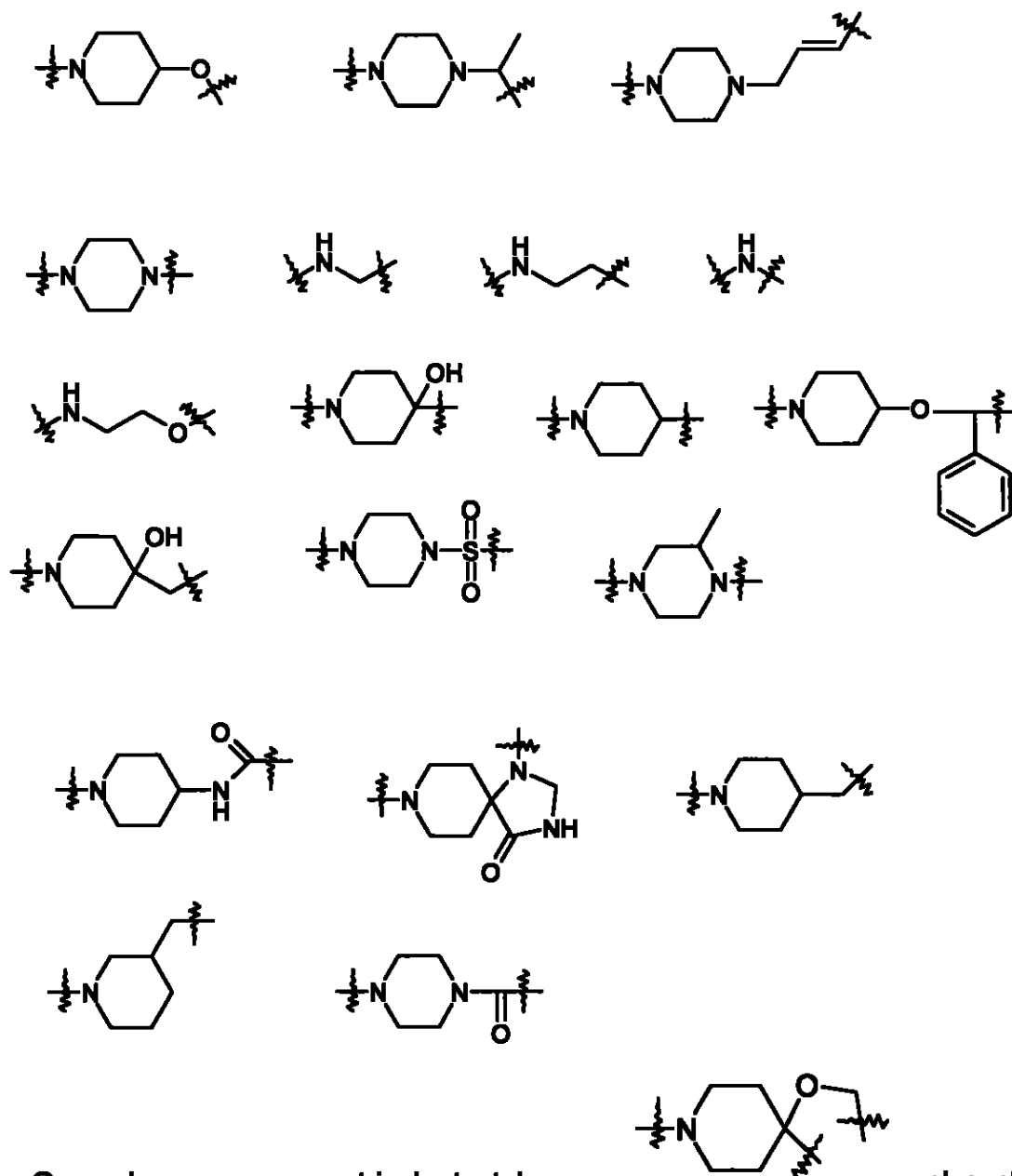
25

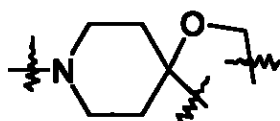
en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo; tienilo, furilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; quinolilo; isoquinolilo; indolilo; pirroilo,

30 benzotriazolilo; benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo; 2,3-dihidro-isoindol-1-on-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y
 5 -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₅, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₄ o alquenilo C₂₋₄, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de metilo, metoxi, hidroxi y halógeno;

10 Q se selecciona de:

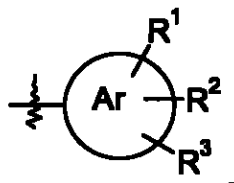


o Q puede ser un grupo trivalente tal como , el cual se fusiona con Ar¹, en donde Ar¹ es un grupo divalente aromático tal como 1,2-fenileno.

15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

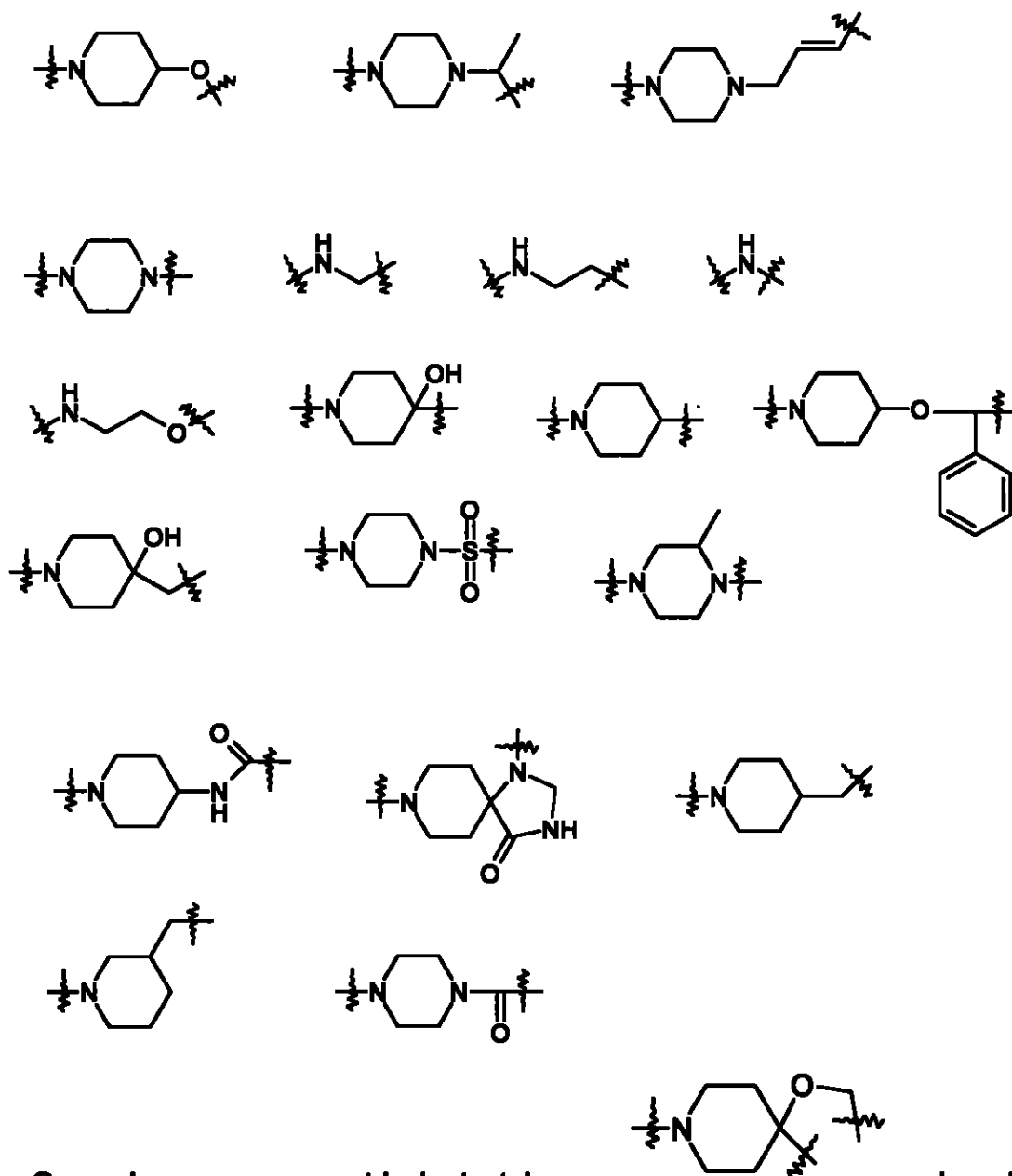
en donde Ar^1 está representado por

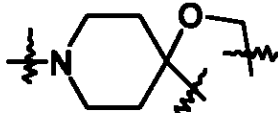


en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo; tienilo, furilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-
 5 c]piridinilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; quinolilo; isoquinolilo; indolilo; pirroilo, benzotriazolilo; benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo;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

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -
 10 Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₅, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₄ o alquenilo C₂₋₄, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos
 15 seleccionado de metilo, metoxi, hidroxilo y halógeno;

Q se selecciona de:



o Q puede ser un grupo trivalente tal como , el cual se fusiona con Ar¹, en donde Ar¹ es un grupo divalente aromático tal como 1,2-fenileno.

5

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde Ar¹ se selecciona de fenilo, 2-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, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar¹ es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄,

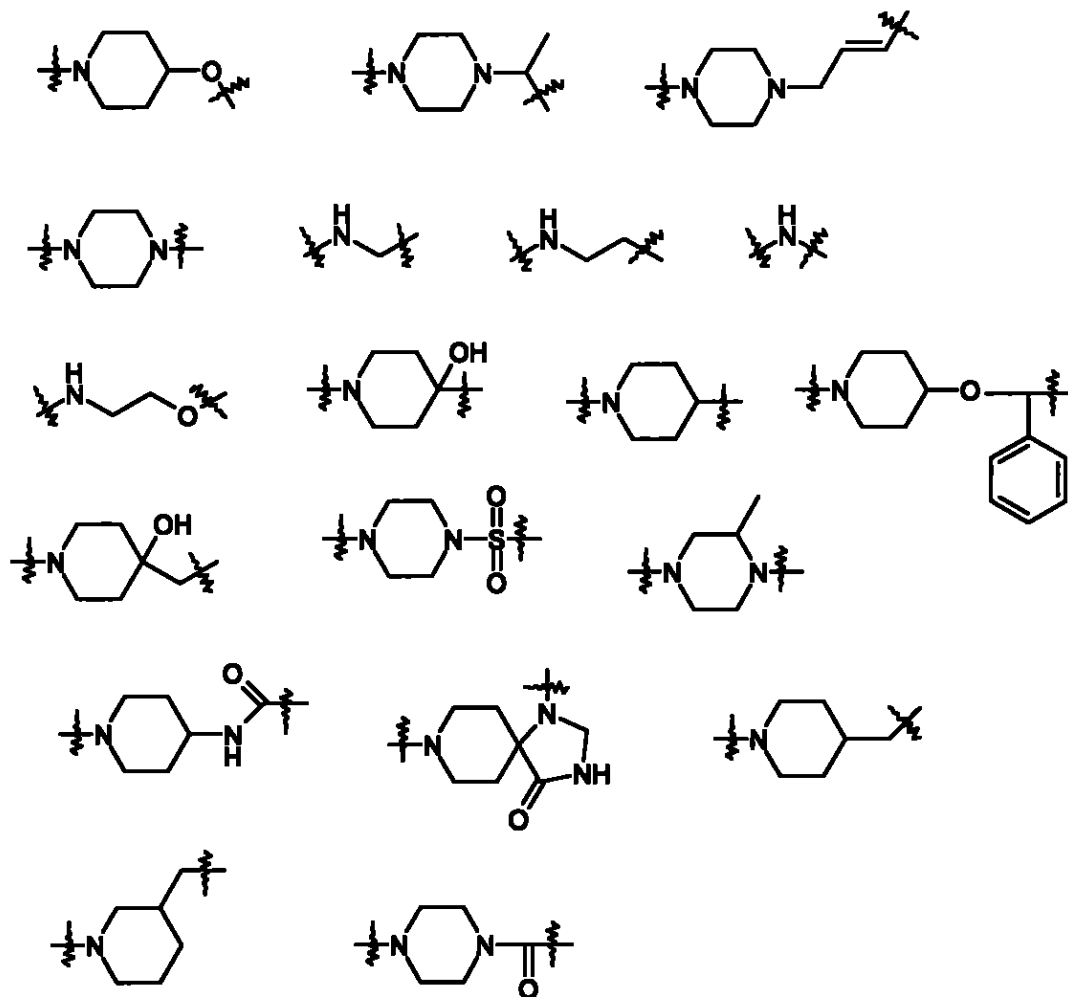
10

15

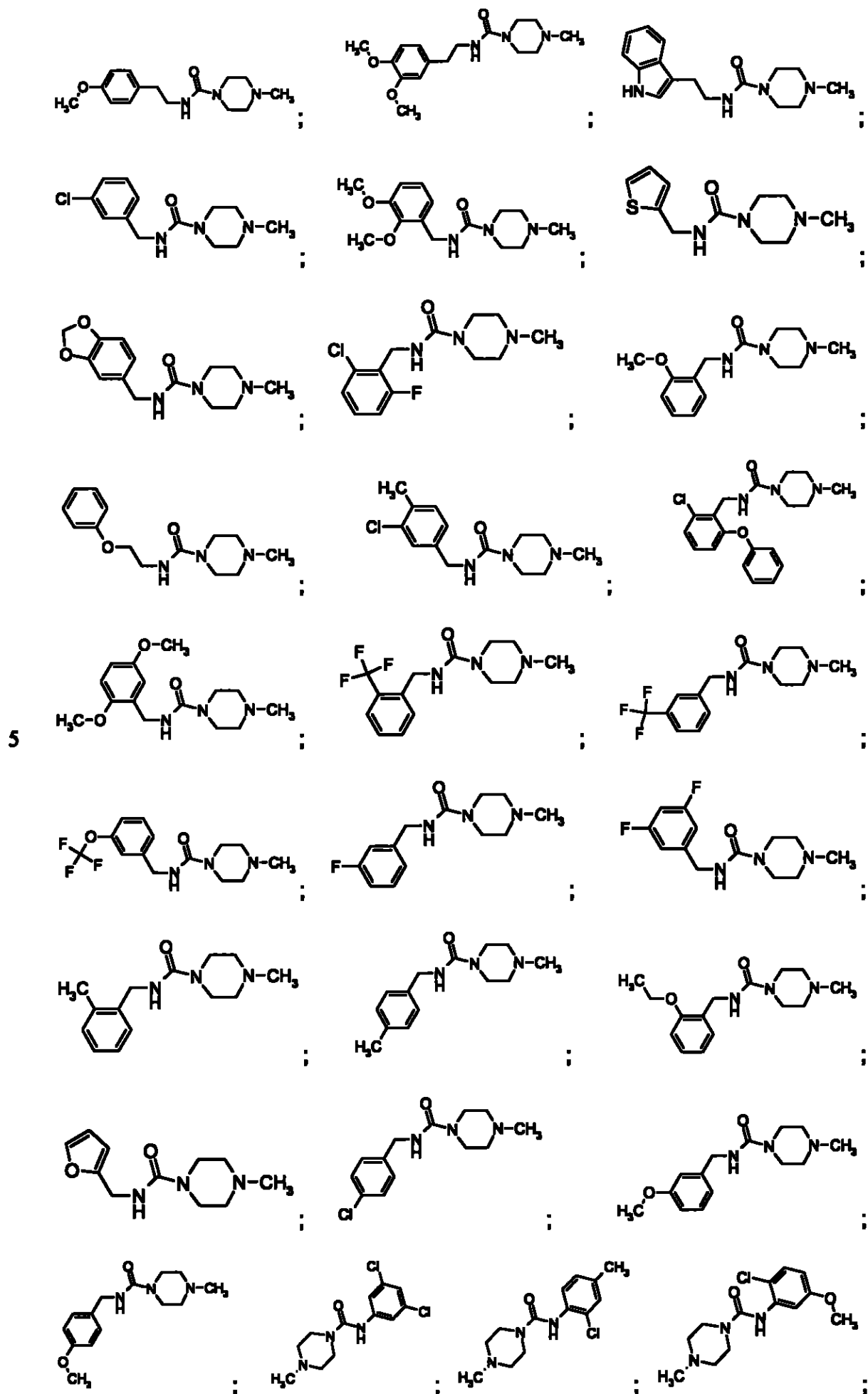
- alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₁₋₄, fenoxi, 4-metoxifenoxi, bencilo, acetoamino, metilsulfonilo, metoxicarbonilo, nitro, cloro, fluoro, bromo, yodo, 1-pirrolilo, 2-metil-pirro-1-ilo, amino, fenilsulfonilo, aceto, 1-piperidinilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 4-morfolinilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxil, 5 metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, fenoxi, bencilo, 4-hidroxil-fenilo, dietilamino, metilsulfonilo, 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

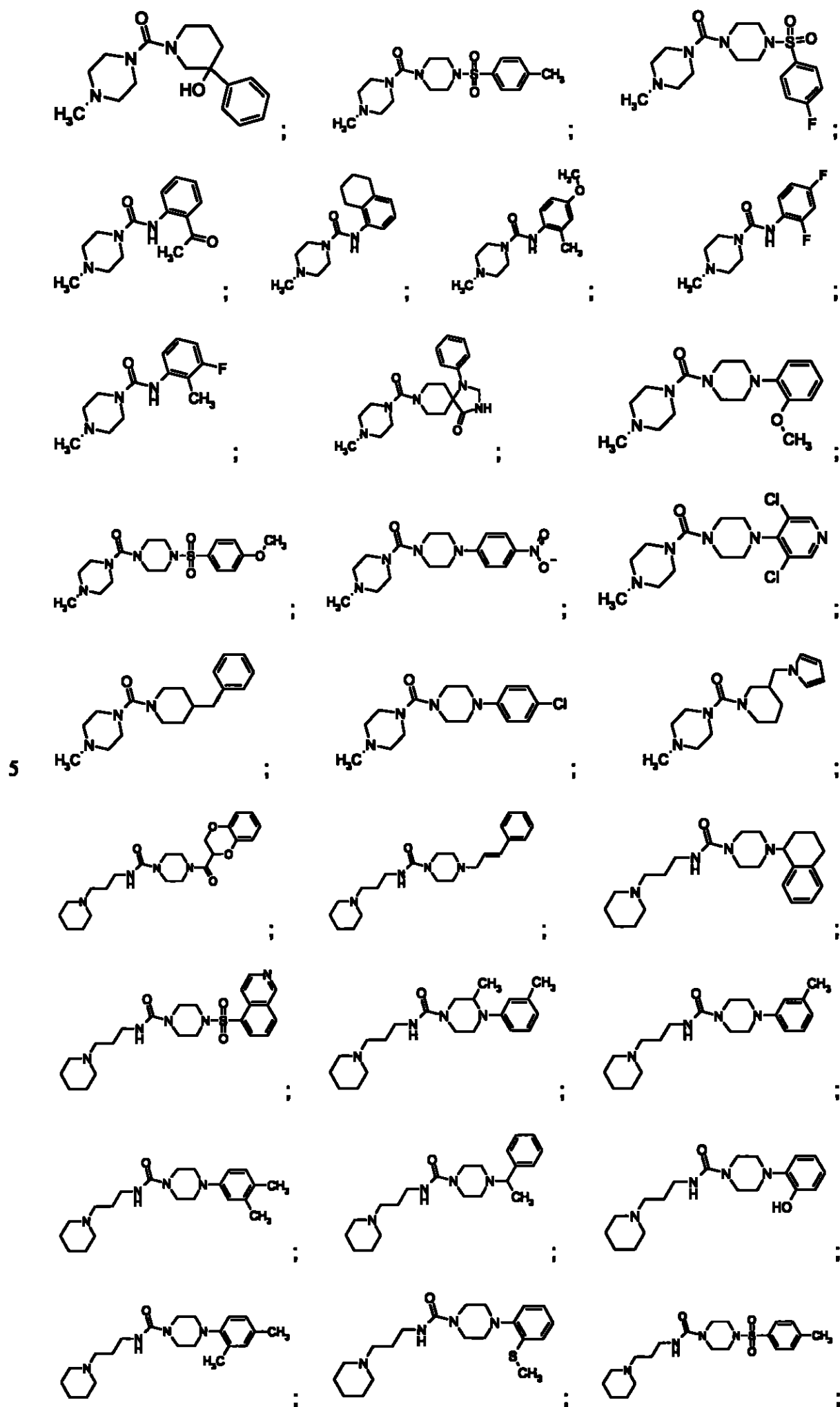
10

Q se selecciona de

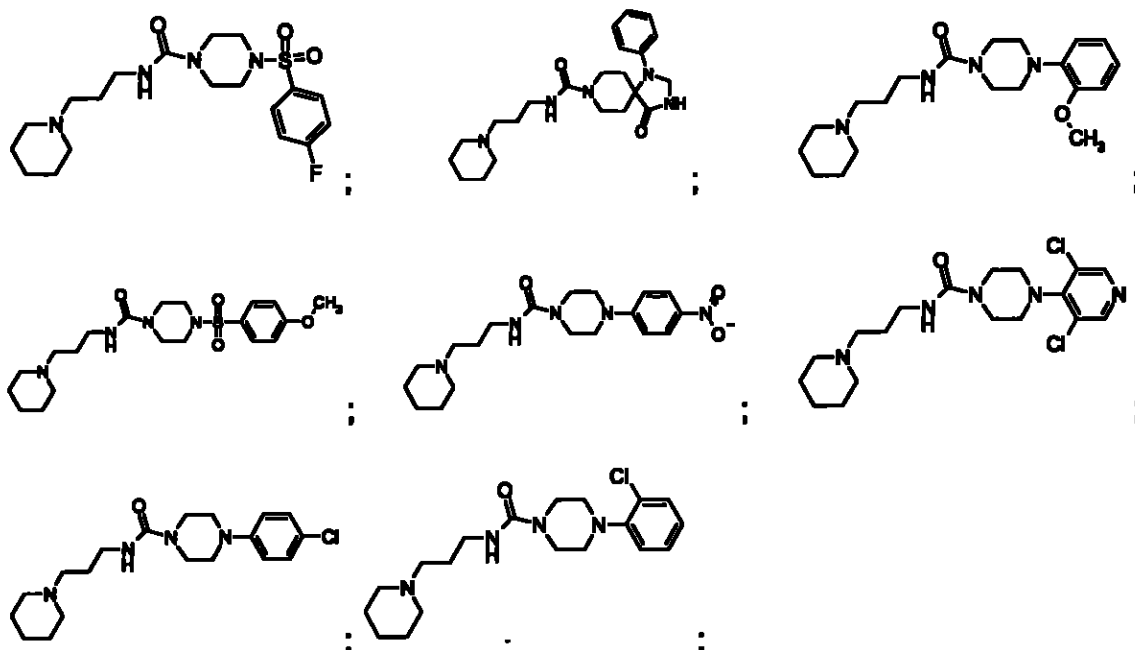


4. Un compuesto seleccionado de:





[Handwritten mark]



y sales farmacéuticamente estables de los mismos.

5

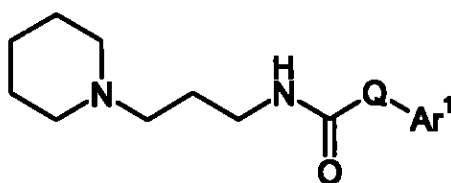
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso como un medicamento.

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.

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

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

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



25

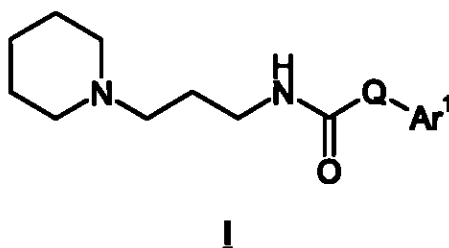
I

hacer reaccionar $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$ con 3-(1-piperidino)propilamina y un haloformato,

Ar^1 se selecciona de arilo C_{8-10} y heteroarilo C_{2-9} , en donde dicho arilo C_{8-10} y heteroarilo C_{2-9} son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-\text{R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{NR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, y $-\text{NRC}(=\text{O})\text{-OR}$, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{3-6} , fenilo, bencilo, alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de metilo, metoxi, hidroxilo y halógeno;

Q es un grupo divalente o trivalente que conecta el carbonilo con 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^1 ; y dicho Q-H de $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$ forma un grupo amino.

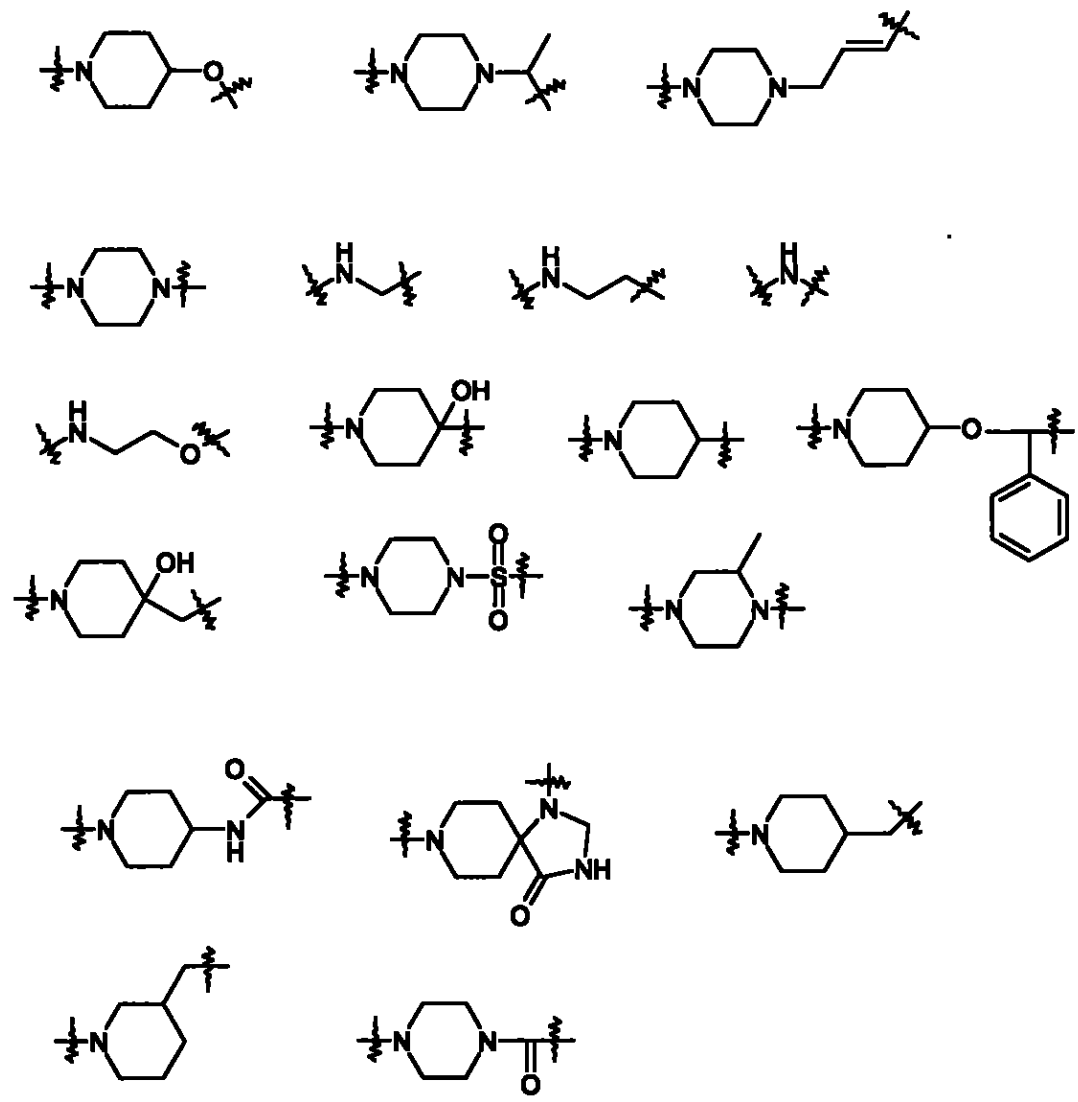
10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, que comprende:



combinar $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$ con 3-(1-piperidino)propilamina y un haloformato, en donde Ar^1 se selecciona de fenilo, 2-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, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar^1 es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueniloxi C_{1-4} , 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, hidroxil,
metilaminosulfonilo, trifluorometil, trifluorometoxi, fenilo, fenoxi, bencilo, 4-
5 hidroxil-fenilo, dietilamino, metilsulfonilo, 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

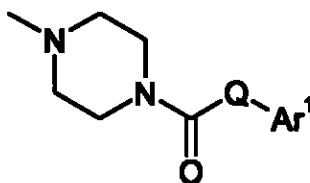


10

y en donde el átomo de nitrógeno del lado izquierdo en las estructuras de Q
anteriormente identificadas se conecta al H en Ar¹-Q-H para formar un grupo
amino.

15

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula II, que
comprende:



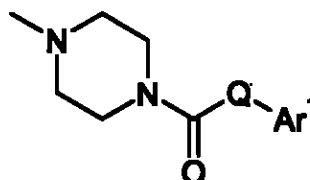
II

hacer reaccionar $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$ con N-metil piperazina y un haloformato,

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, $-\text{NO}_2$, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, -SH, -NHR, $-\text{NR}_2$, -SR, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{NR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, -CN, -OH, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, y $-\text{NRC}(=\text{O})\text{-OR}$, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C_{3-8} , heterociclilo C_{3-8} , fenilo, bencilo, alquilo C_{1-8} o alquenilo C_{2-8} y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, metoxi, hidroxí y halógeno;

Q es un grupo divalente o trivalente que conecta el carbonilo con 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^1 ; y dicho Q-H de $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$ forma un grupo amino.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula II, que comprende:



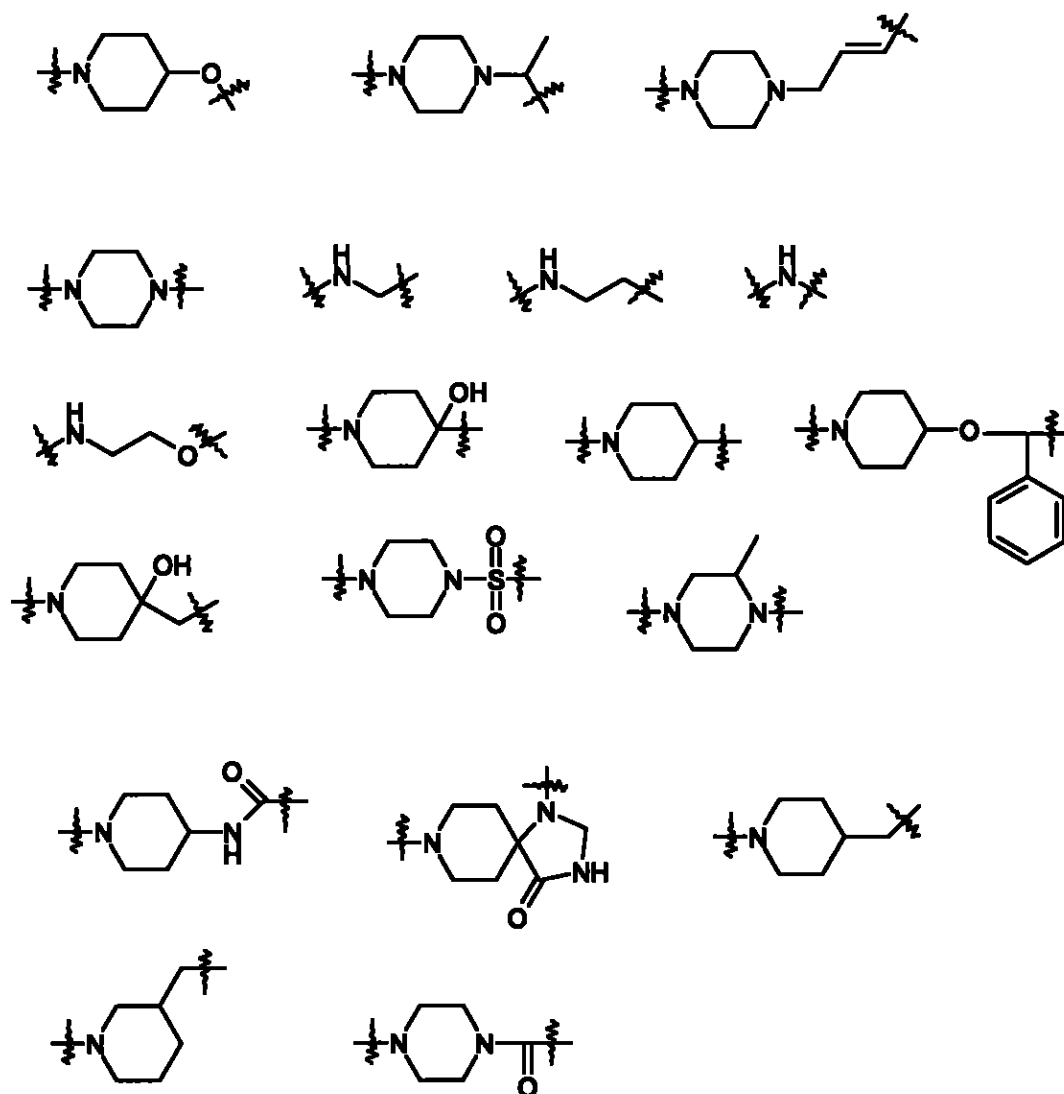
II

combinar $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$ con N-metil piperazina y un haloformato,

en donde Ar^1 se selecciona de fenilo, 2-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, y 4H-

- benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar^1 es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alqueniloxi C_{1-4} , 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, hidroxil, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, fenoxi, bencilo, 4-hidroxil-fenilo, dietilamino, metilsulfonilo, 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

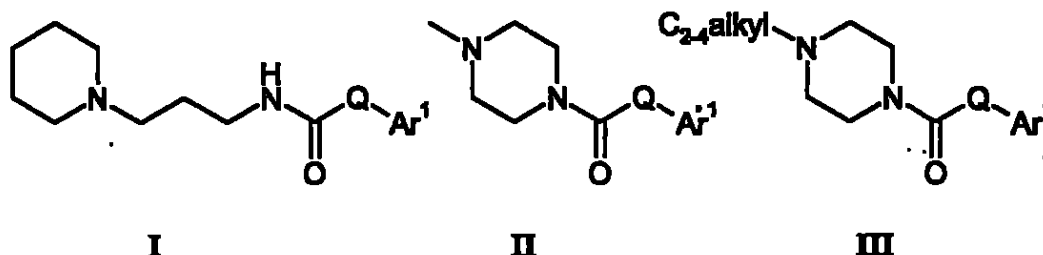


- y en donde el átomo de nitrógeno del lado izquierdo en las estructuras de Q anteriormente identificadas se conecta al H en Ar^1 -Q-H para formar un grupo amino.

41

What is claimed is :

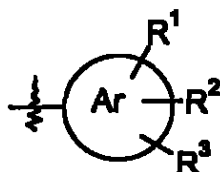
1. A compound of formula I, II or III, a pharmaceutically acceptable salt thereof,
 5 diastereomers, enantiomers, or mixtures thereof:



wherein

- Ar¹ is selected from C₆₋₁₀aryl and C₂₋₉heteroaryl, wherein said C₆₋₁₀aryl and
 10 C₂₋₉heteroaryl are optionally substituted with one or more groups selected from -R, -NO₂,
 -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -OCF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR,
 -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and
 -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₄heterocyclyl,
 phenyl, benzyl, C₁₋₆alkyl or C₂₋₆alkenyl and wherein said R is further optionally substituted
 15 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 Ar¹, wherein said
 divalent or trivalent group contains at least one nitrogen, said nitrogen is directly connected
 to the carbonyl group of formula I, II or III to form an amide bond therebetween, and said
 trivalent group is fused with Ar¹, or Ar¹ is represented by



20

- 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;
 25 benzo[1,2,3]thiadiazolyl, benzothiazolyl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-yl;

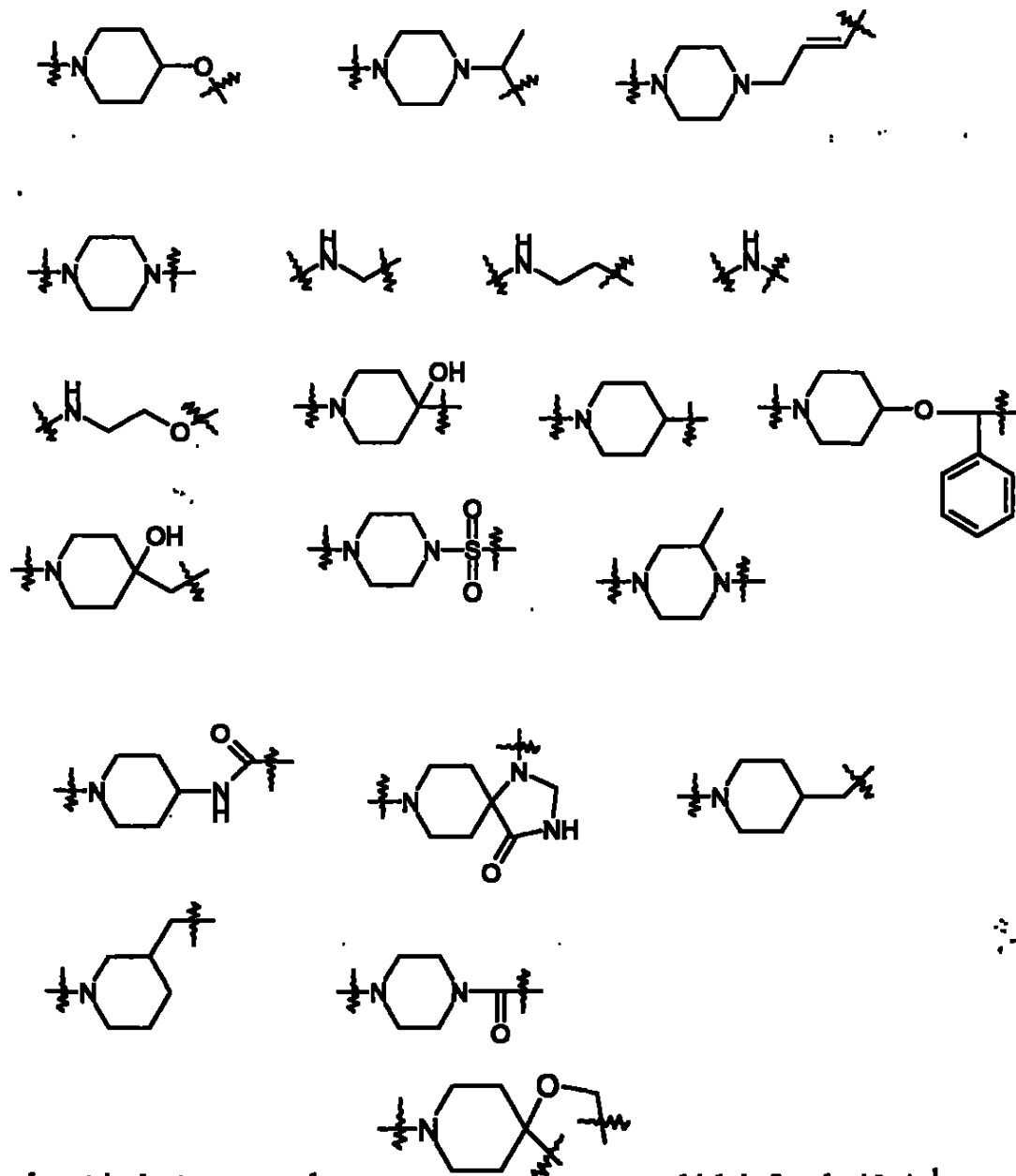
R¹, R² and R³ are independently selected from -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃,
 -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN,

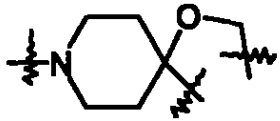
43

42

-OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₅heterocyclyl, phenyl, benzyl, C₁₋₄alkyl or C₂₋₄alkenyl, and wherein said R is further optionally substituted with one or more groups selected from methyl, methoxy, hydroxy and halogen;

5 Q is selected from:

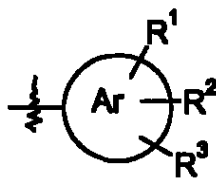


or Q may be a trivalent group such as , which is fused with Ar¹, wherein Ar¹ is a divalent aromatic group such as 1,2-phenylene.

- 10 2. A compound according to claim 1,
wherein Ar¹ is represented by

48

73

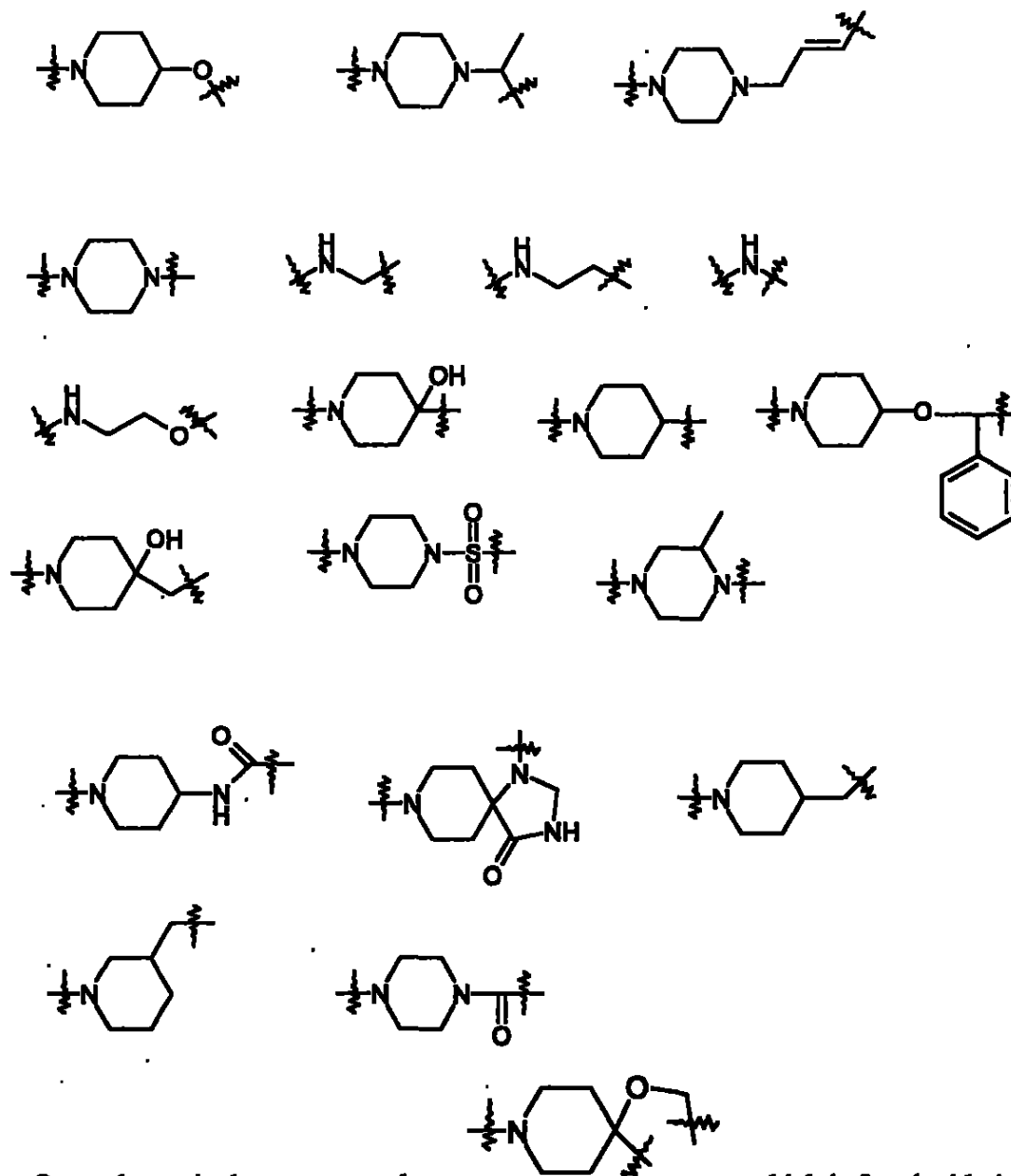


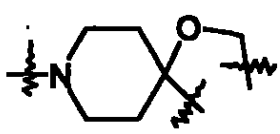
wherein Ar is selected from phenyl, pyridyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl; thienyl, furyl, thiazolyl, benzo[1,3]dioxolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridinyl; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl; quinolyl; isoquinolyl; indolyl; pyrrolyl, benzotriazolyl; 5 benzoimidazolyl, 2,3-dihydro-benzofuranyl;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

R^1 , R^2 and R^3 are independently selected from -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is,

10 independently, a hydrogen, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₃heterocyclyl, phenyl, benzyl, C₁₋₄alkyl or C₂₋₄alkenyl, and wherein said R is further optionally substituted with one or more groups selected from methyl, methoxy, hydroxy and halogen;

Q is selected from:



or Q may be a trivalent group such as , which is fused with Ar¹, wherein Ar¹ is a divalent aromatic group such as 1,2-phenylene.

5

3. A compound according to claim 1,

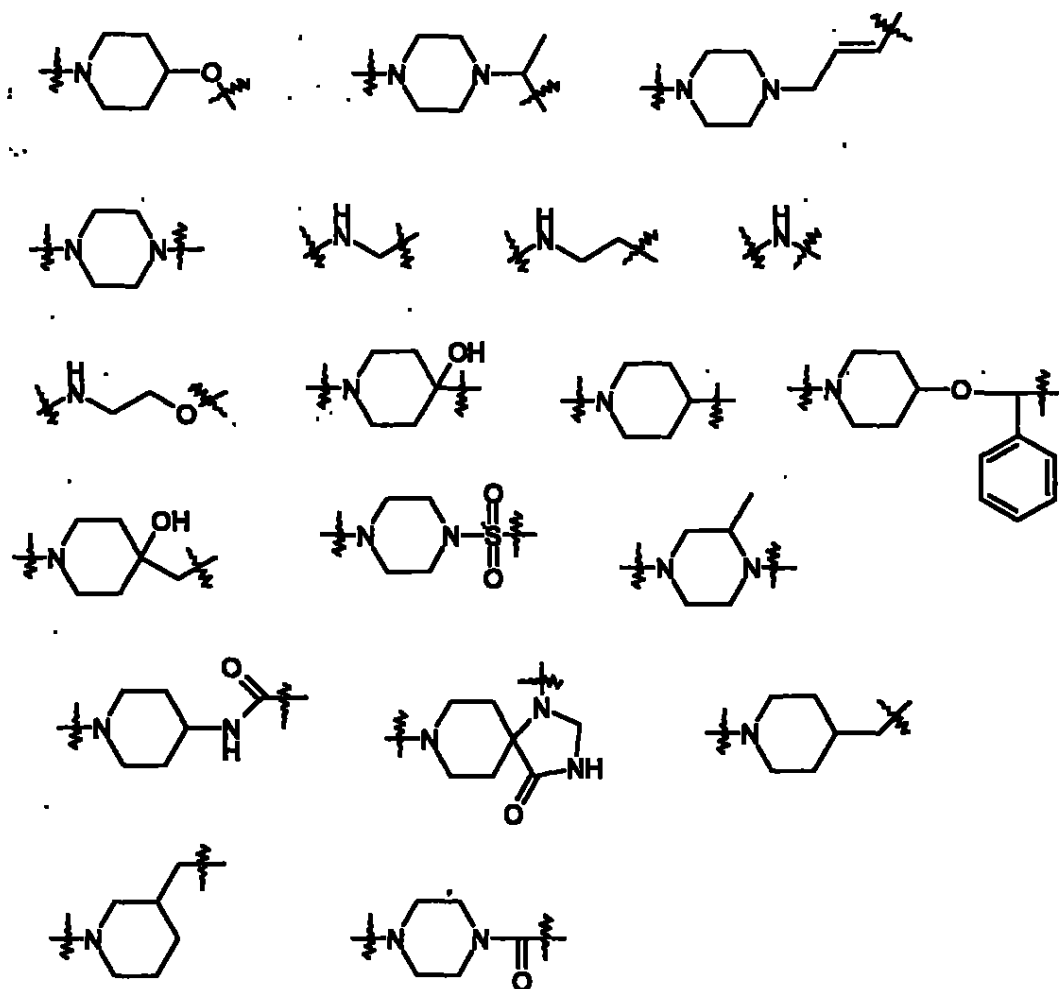
wherein Ar¹ is selected from phenyl, 2-pyridyl, 4-pyridyl; 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl; 1,2,3,4-tetrahydro-naphth-5-yl; 2-thienyl, 3-thienyl, 2-furyl, 2-thiazolyl, benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin-2-yl; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl; 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl; 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-

10

45

benzoimidazol-5-yl, 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-isindol-1-on-2-yl;
 benzo[1,2,3]thiadiazol-5-yl, benzo[1,2,3]thiadiazol-6-yl, benzothiazol-6-yl, benzothiazol-2-
 yl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-yl, wherein Ar¹ is further optionally substituted with one
 or more groups selected from C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkenyloxy, phenoxy, 4-
 5 methoxyphenoxy, benzyl, acetoamino, methylsulfonyl, methoxycarbonyl, nitro, chloro,
 fluoro, bromo, iodo, 1-pyrrolyl, 2-methyl-pyrro-1-yl, amino, phenylsulfonyl, aceto, 1-
 piperidiny, [1,2,3]thiadiazol-4-yl, 4-morpholinyl, methoxy, ethoxy, isopropoxy, methylthio,
 cyano, dimethylamino, hydroxy, methylaminosulfonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy,
 phenyl, phenoxy, benzyl, 4-hydroxyl-phenyl, diethylamino, methylsulfonyl, aminosulfonyl,
 10 cyclohexyl, 1-pyrrolyl, 1H-pyrazol-3-yl, 5-tetrazolyl, 1-piperidiny, 1-pyrazolyl,
 methylsulfonylmethyl, 3,5-dimethyl-pyrazolyl, pyrrolidin-2-on-1-yl; and

Q is selected from

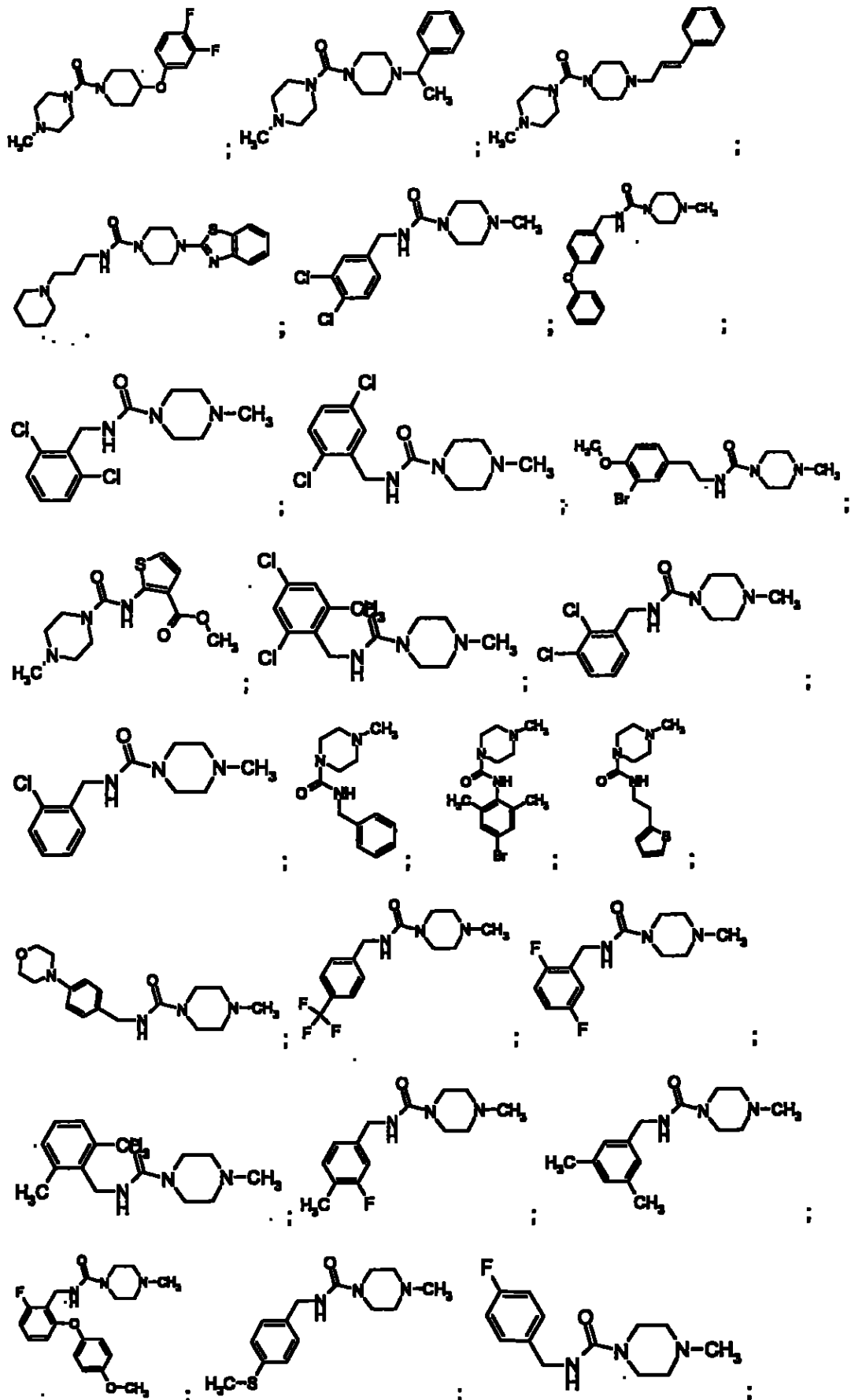


15 4. A compound selected from:

46

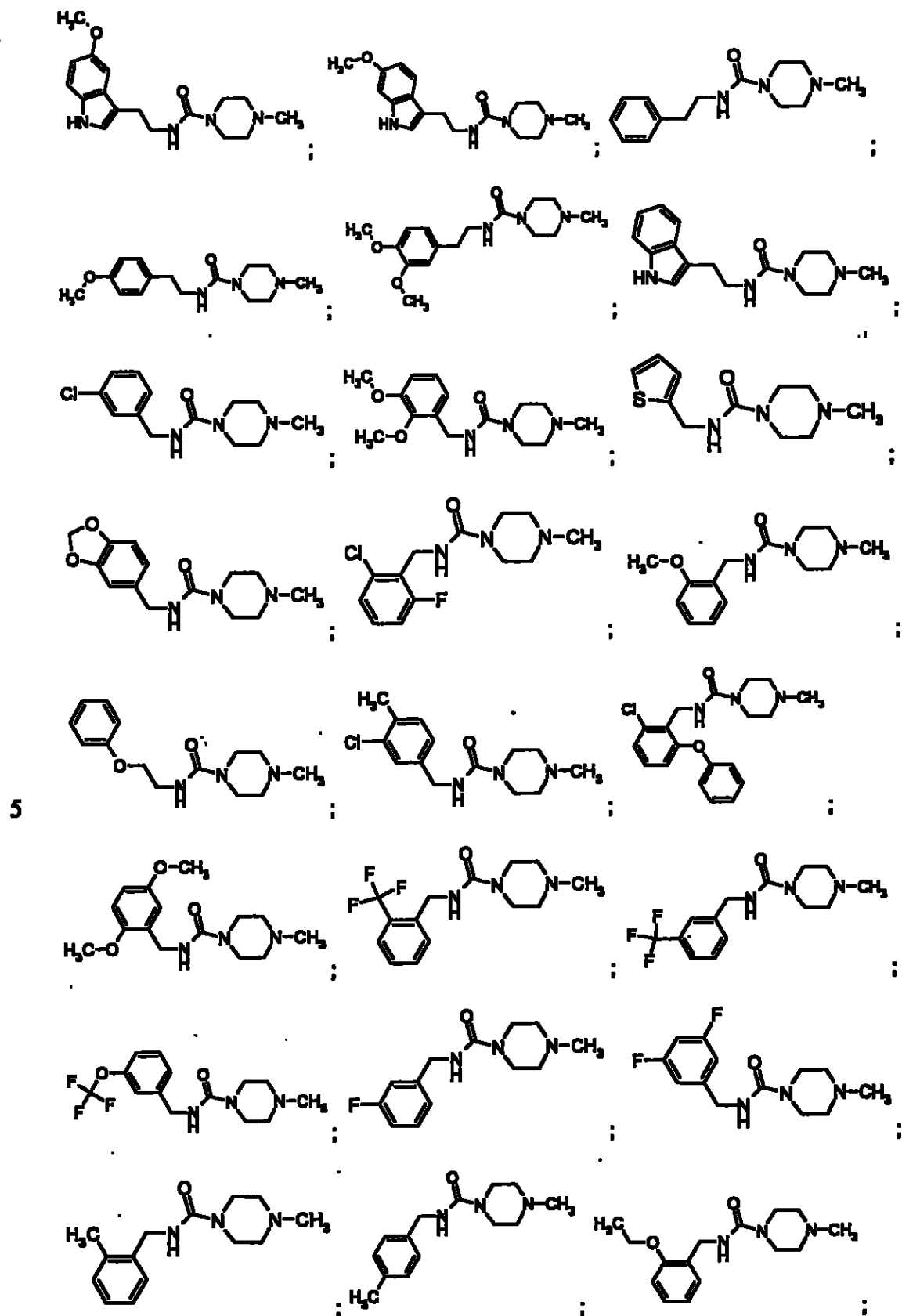
51

26



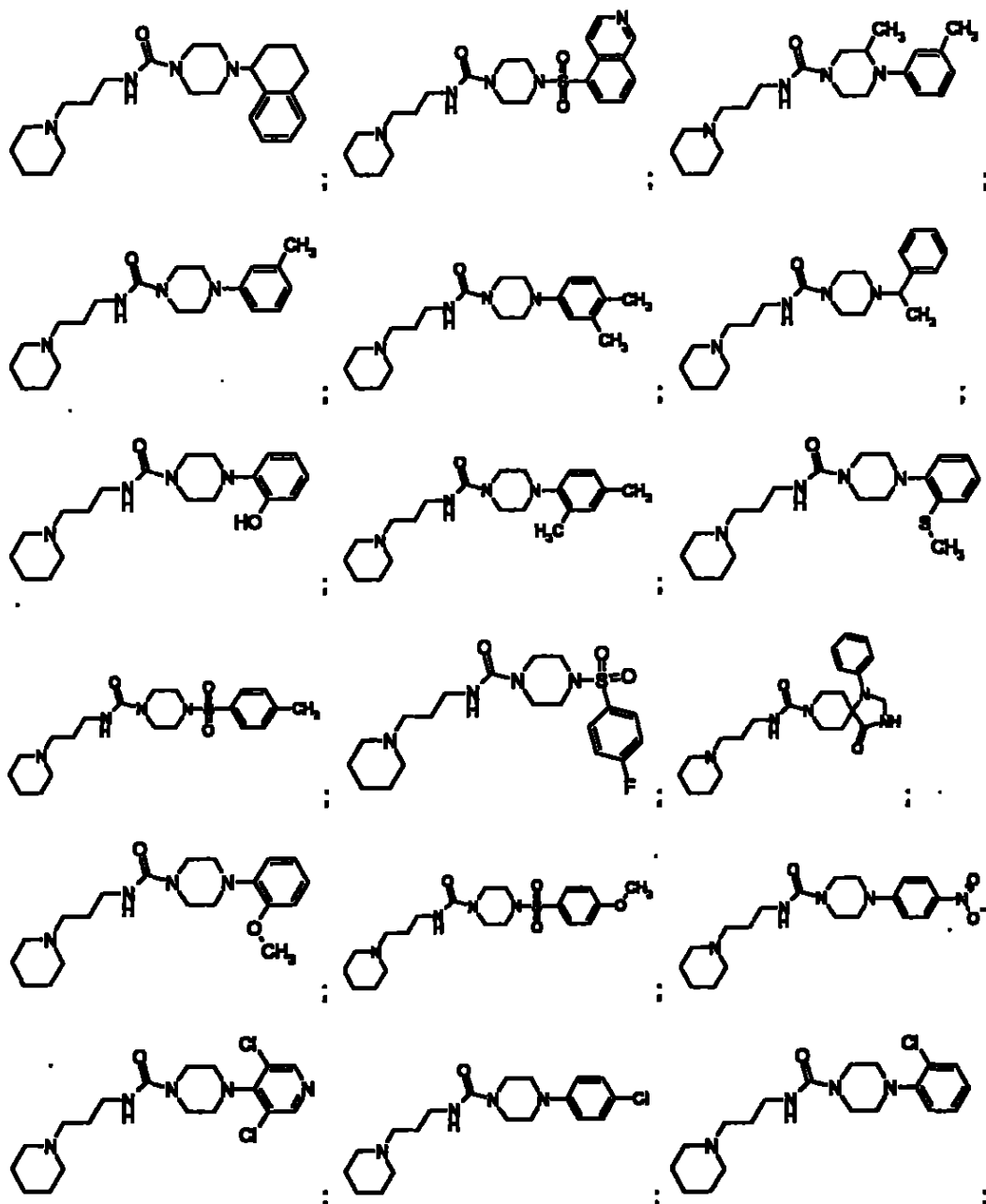
5

48



55

50



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

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

10

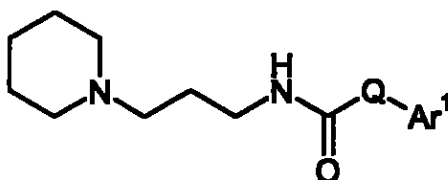
6. The use of a compound according to any one of claims 1-4 in the manufacture of a medicament for the therapy of depression.

50

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
5 step of administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-4.

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



10

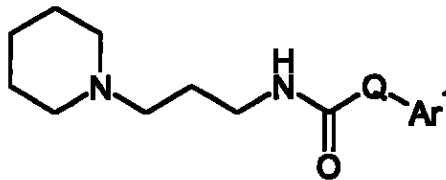
I

reacting $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$ with 3-(1-piperidino)propylamine and a haloformate,

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

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

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



25

I

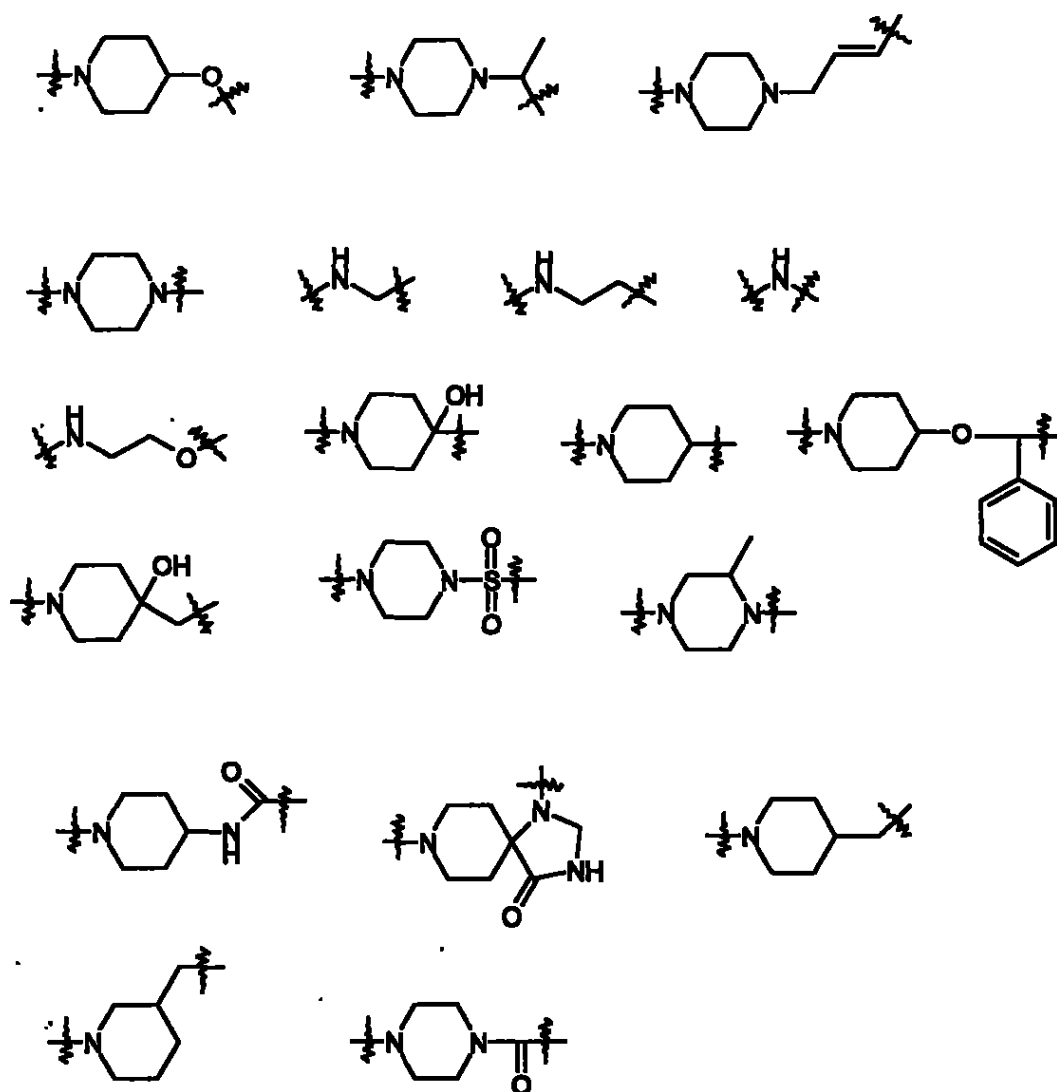
combining $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$ with 3-(1-piperidino)propylamine and a haloformate,

52

wherein Ar¹ is selected from phenyl, 2-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; benzo[1,2,3]thiadiazol-5-yl, benzo[1,2,3]thiadiazol-6-yl, benzothiazol-6-yl, benzothiazol-2-yl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-yl, wherein Ar¹ is further optionally substituted with one or more groups selected from C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkenyloxy, phenoxy, 4-methoxyphenoxy, benzyl, acetoamino, 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, isopropylloxy, methylthio, cyano, dimethylamino, hydroxy, methylaminosulfonyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, phenyl, phenoxy, benzyl, 4-hydroxyl-phenyl, diethylamino, methylsulfonyl, aminosulfonyl, cyclohexyl, 1-pyrrolyl, 1H-pyrazol-3-yl, 5-tetrazolyl, 1-piperidinyl, 1-pyrazolyl, methylsulfonylmethyl, 3,5-dimethyl-pyrazolyl, pyrrolidin-2-on-1-yl; and

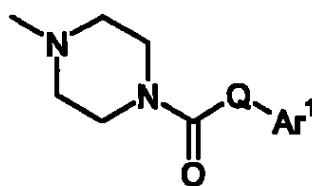
Q is selected from

1/4



and wherein the left side nitrogen atom in the above-identified structures of Q is connected to the H in Ar¹-Q-H to form an amino group.

- 5 11. A process for preparing a compound of formula II, comprising:



II

reacting Ar¹-Q-H with N-methyl piperazine and a haloformate,

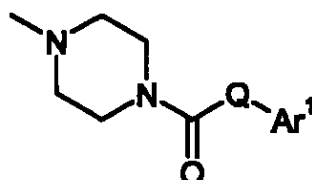
Ar¹ is selected from C₆₋₁₀aryl and C₂₋₉heteroaryl, wherein said C₆₋₁₀aryl and

- 10 C₂₋₉heteroaryl are optionally substituted with one or more groups selected from -R, -NO₂,

-OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -OCF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, and -NRC(=O)-OR, wherein R is, independently, a hydrogen, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆heterocyclyl, phenyl, benzyl, C₁₋₆alkyl or C₂₋₆alkenyl and wherein said R is further optionally substituted with one or more groups selected from methyl, methoxy, hydroxy and halogen;

Q is a divalent or trivalent group that connects the carbonyl with Ar¹, wherein said divalent or trivalent group contains at least one nitrogen, wherein said nitrogen of Q is connected to the H in Ar¹-Q-H to form an amino, and said trivalent group is fused with Ar¹; and said Q-H of Ar¹-Q-H forms an amino group.

12. A process of preparing a compound of formula II, comprising:



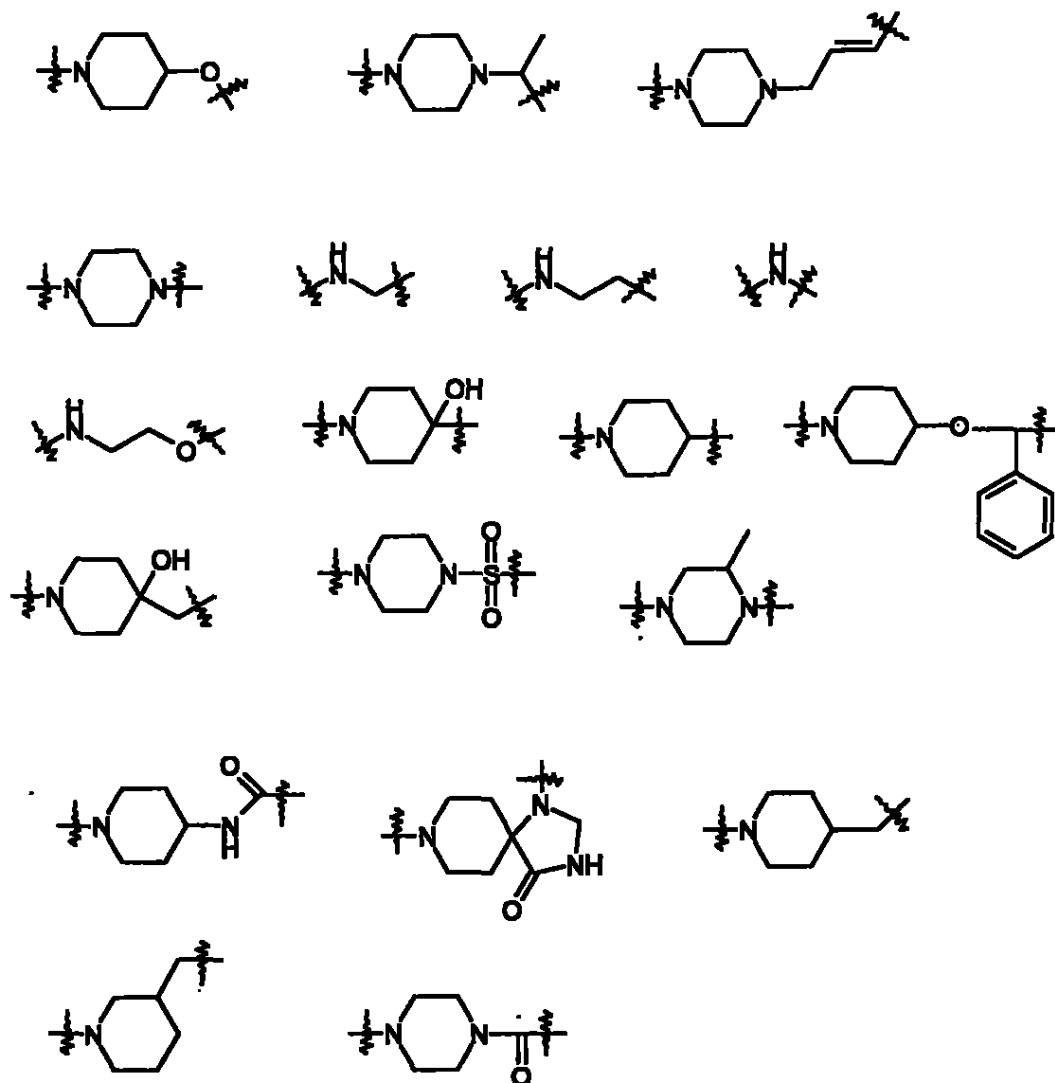
II

combining Ar¹-Q-H with N-methyl piperazine and a haloformate,

wherein Ar¹ is selected from phenyl, 2-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; benzo[1,2,3]thiadiazol-5-yl, benzo[1,2,3]thiadiazol-6-yl, benzothiazol-6-yl, benzothiazol-2-yl, and 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-yl, wherein Ar¹ is further optionally substituted with one or more groups selected from C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆alkenyloxy, phenoxy, 4-methoxyphenoxy, benzyl, acetoamino, 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, benzyl, 4-hydroxyl-phenyl, diethylamino, methylsulfonyl, aminosulfonyl, cyclohexyl, 1-pyrrolyl, 1H-pyrazol-3-yl, 5-tetrazolyl, 1-

piperidiny], 1-pyrazolyl, methylsulfonylmethyl, 3,5-dimethyl-pyrazolyl, pyrrolidin-2-on-1-yl;
and

Q is selected from



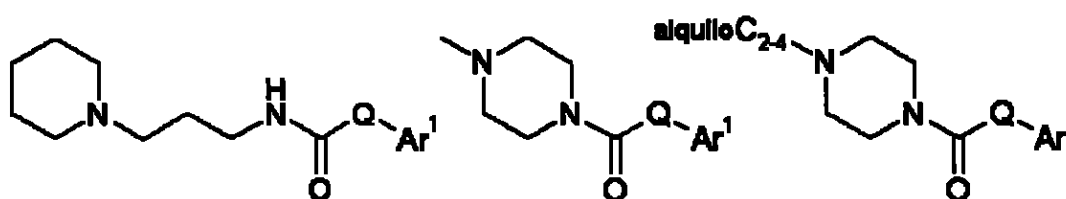
- 5 and wherein the left side nitrogen atom in the above-identified structures of Q is connected to the H in Ar¹-Q-H to form an amino group.

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.

Se preparan compuestos de las fórmulas:



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.

**NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA COMO LIGANDOS DEL
RECEPTOR DE HISTAMINA H3 PARA EL TRATAMIENTO DE LA
DEPRESION**

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

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 INVENCIÓN

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 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 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 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 con lo anterior, el receptor de histamina H3 puede ser un objetivo para nuevos terapéuticos.

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

DESCRIPCION DE LA INVENCION

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

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 "alquileo" 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 heterociclo
35 puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos fusionados generalmente se refieren a al menos dos anillos que comparten dos

átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

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

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

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

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

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

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

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.

10

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.

15

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.

20

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.

35

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.

5

El heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, dioxolano, sulfolano 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, 10 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.

15

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.

20

Adicionalmente, heterociclo abarca heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahydroquinolina, isoquinolina, tetrahydroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, 25 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, acridina, pirolizidina, y quinolizidina.

30

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 35 puenteados incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

Heterociclilo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos, tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, 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-1H-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo, y oxidilo de hexametileno.

10

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

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

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

30

35

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.

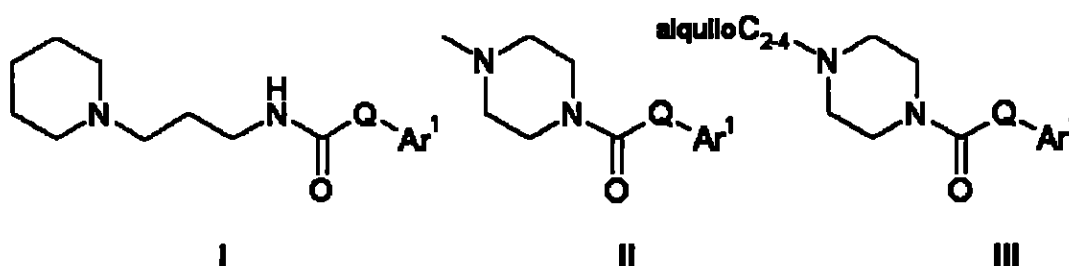
El término "amina" o "amino" utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general $-NRR'$, en donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o un radical hidrocarburo.

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, II ó III, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros del mismo, enantiómeros del mismo, y mezclas del mismo:



en donde

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

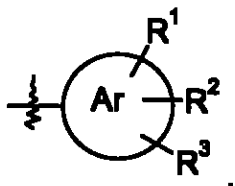
30

Q es un grupo divalente o trivalente que conecta el carbonilo con Ar^1 , en donde dicho grupo divalente o trivalente contiene al menos un nitrógeno, dicho nitrógeno está directamente conectado al grupo carbonilo de la fórmula I, II ó III

67

para formar un enlace amida entre ellos, y dicho grupo trivalente se fusiona con Ar¹.

En una realización, el compuesto de la presente invención puede ser un
5 compuesto de fórmula I, en donde Ar¹ está representado por

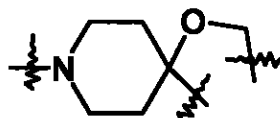


en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-
naftilo; tienilo, furilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-
c]piridinilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; quinolilo; isoquinolilo; indolilo; pirroilo,
10 benzotriazolilo; benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo;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

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -
Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -
15 SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y
-NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo
C₅₋₈, heterociclilo C₃₋₅, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₄ o alquenilo C₂₋₄, y en donde
dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos
seleccionados de metilo, metoxi, hidroxilo y halógeno;

20

Q se selecciona de:

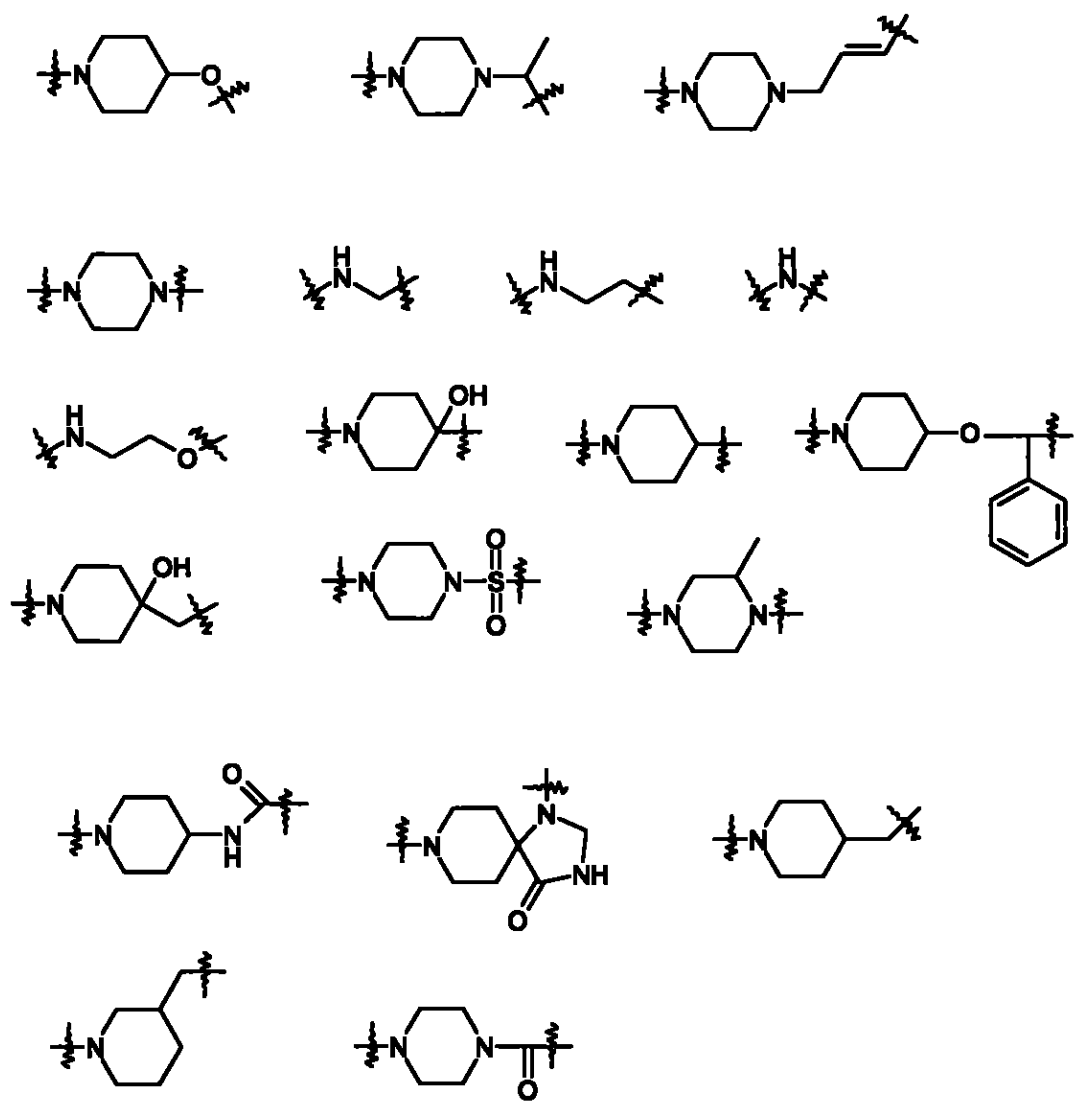


5

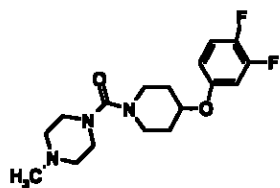


de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, fenoxi, 4-metoxifenoxi, bencilo, acetoamino, metilsulfonilo, metoxicarbonilo, nitro, cloro, fluoro, bromo, yodo, 1-pirroilo, 2-metil-pirro-1-ilo, amino, fenilosulfonilo, aceto, 1-piperidinilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 4-morfolinilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxil, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, 4-hidroxil-fenilo, dietilamino, aminosulfonilo, ciclohexilo, 1-pirrolilo, 1H-pirazol-3-ilo, 5-tetrazolilo, 1-piperidinilo, 1-pirazolilo, metilsulfonilmetilo, 3,5-dimetil-pirazolilo, pirrolidin-2-on-1-ilo; y

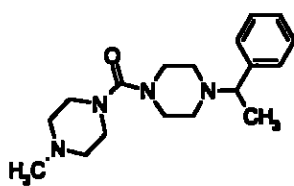
10 Q se selecciona de



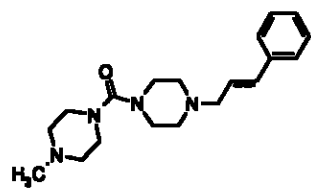
En una realización adicional, los compuestos de la presente invención se seleccionan de



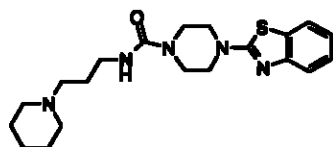
;



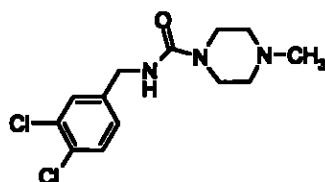
;



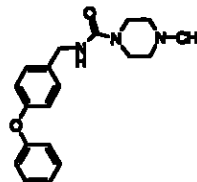
;



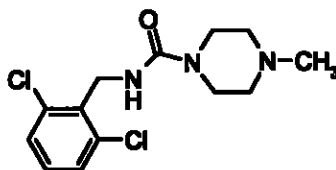
;



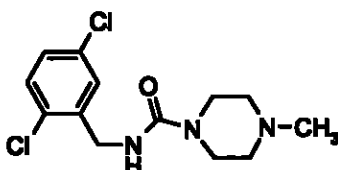
;



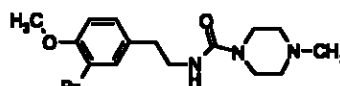
;



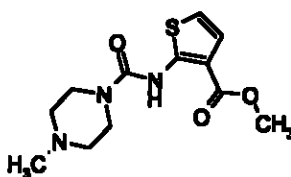
;



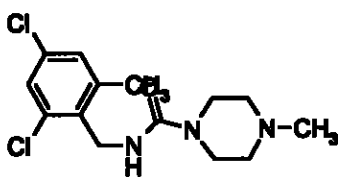
;



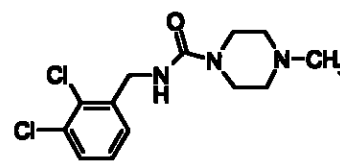
;



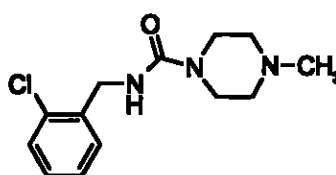
;



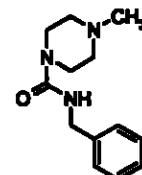
;



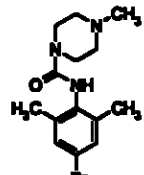
;



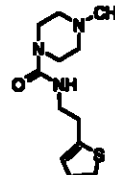
;



;

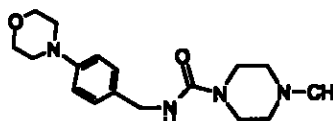


;

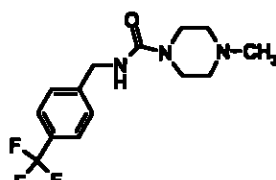


;

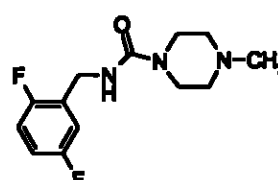
5



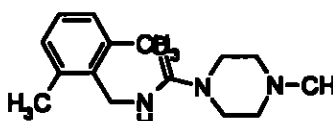
;



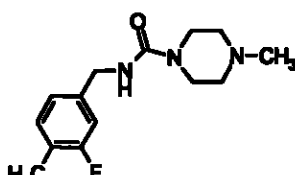
;



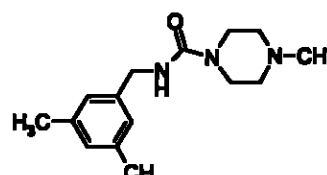
;



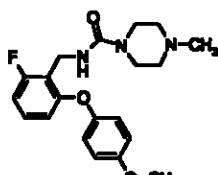
;



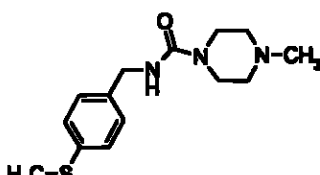
;



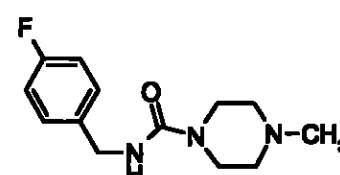
;



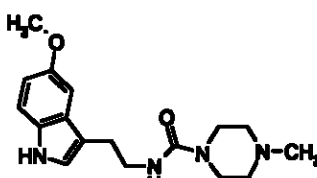
;



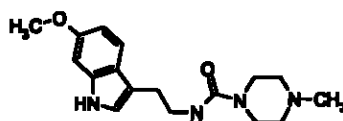
;



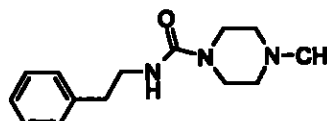
;



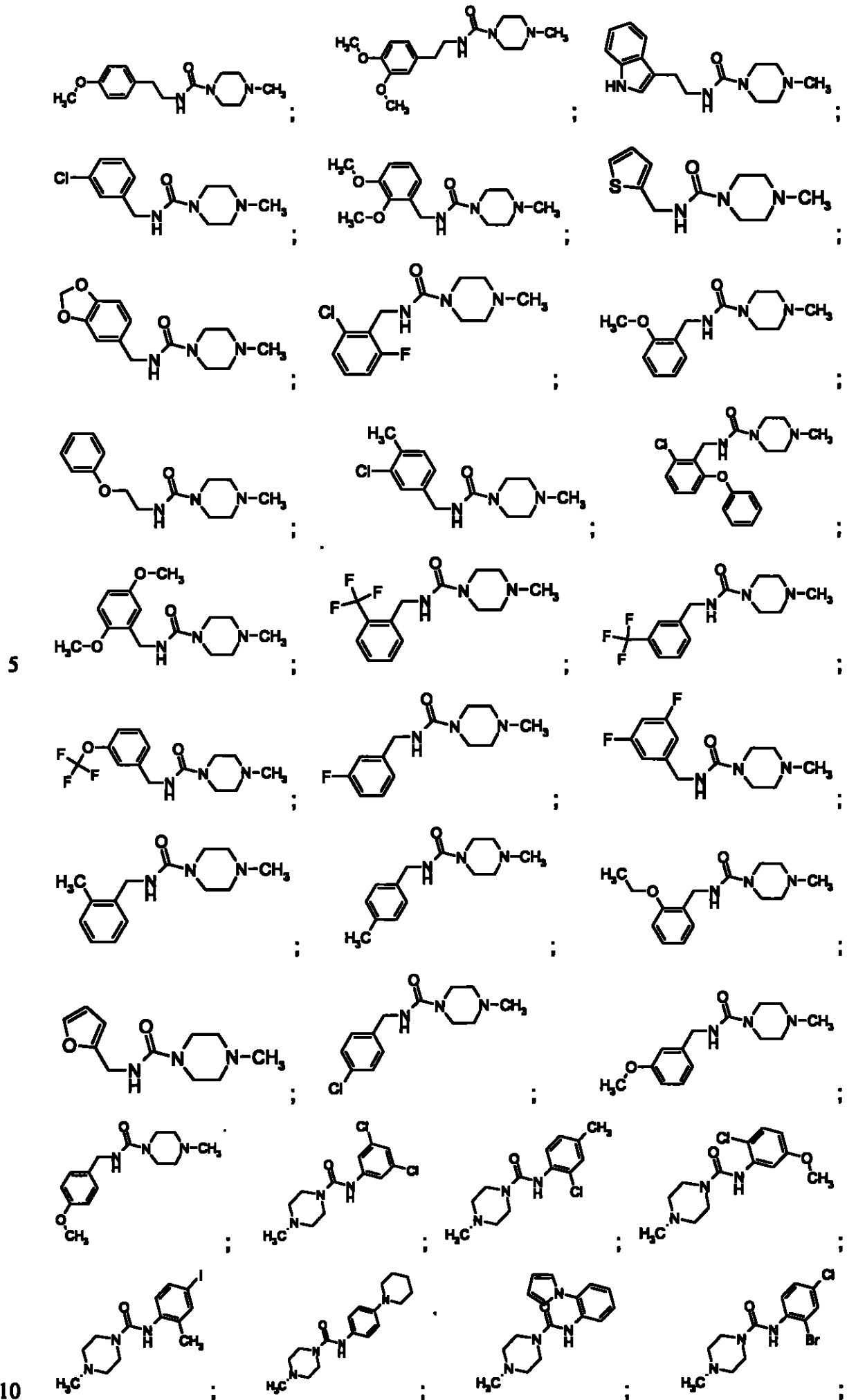
;

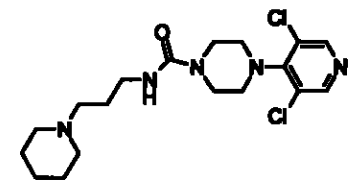
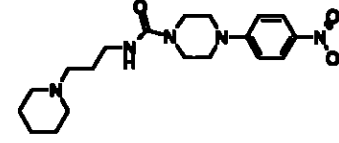
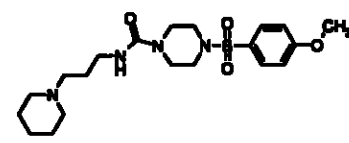
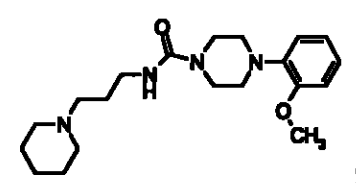
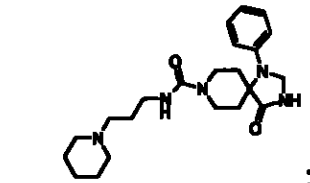
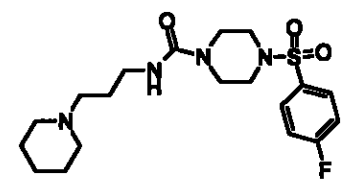
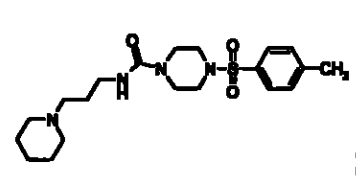
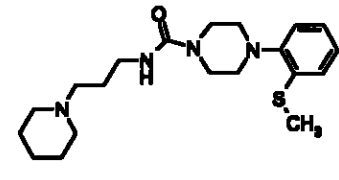
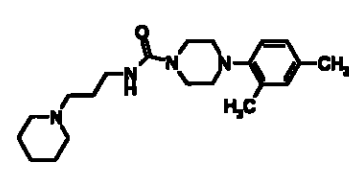
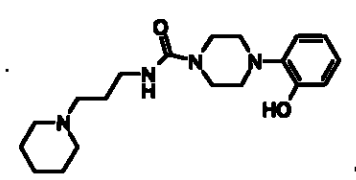
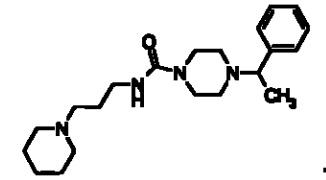
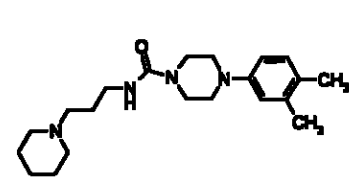
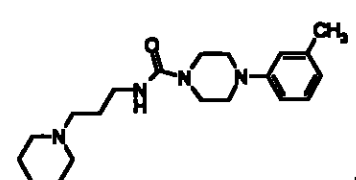
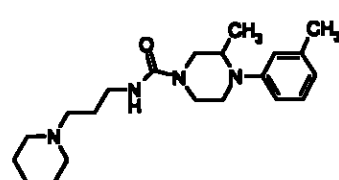
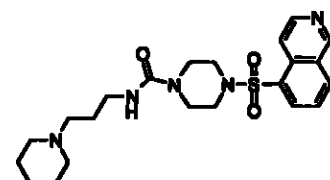
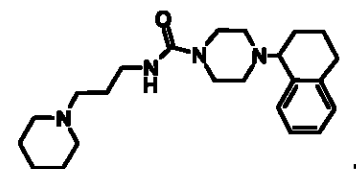
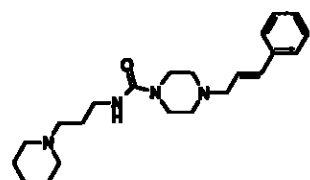
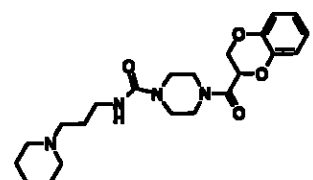
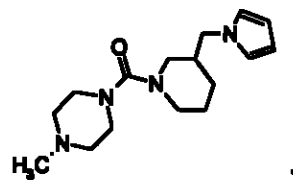
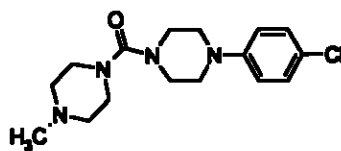
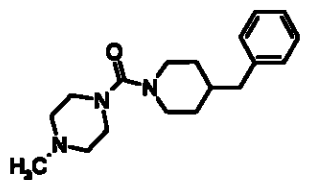
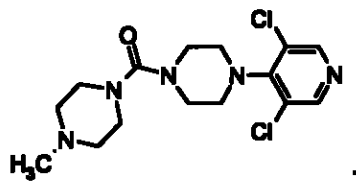
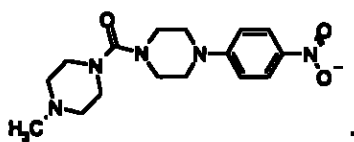
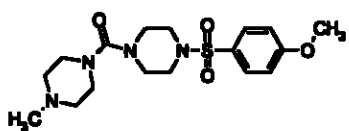
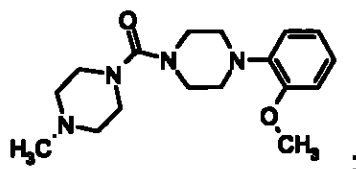
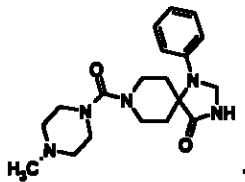
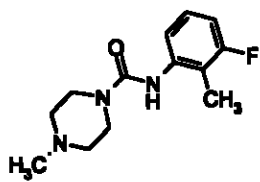


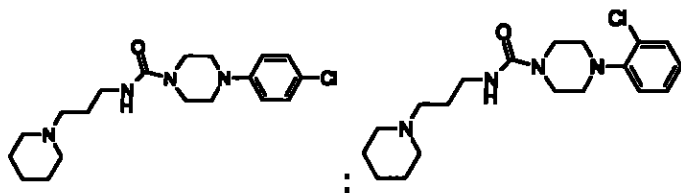
;



;







; y sales farmacéuticamente estables de los mismos.

Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención 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 ó II. Las formas 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 ó II. Se entenderá adicionalmente que la presente invención abarca tautómeros de los compuestos de la fórmula I, II ó III.

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

Dentro del alcance de la invención también están las sales de los compuestos de la fórmula I, II ó III. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden obtenerse utilizando procedimientos estándar bien conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo mediante la reacción de un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una amina de alquilo con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl o ácido acético, para proporcionar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible producir una sal de metal alcalino (tal como sodio, potasio, o litio) o una sal de metal alcalinotérreo (tal como una de calcio) correspondiente tratando un compuesto de la presente invención que tenga un protón ácido

adecuado, tal como un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo (tal como el etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación
5 convencionales.

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

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de un amplio rango de condiciones y trastornos en los cuales una interacción con
15 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.

20 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
25 injertos de piel, trasplantes de órgano y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades de colágeno, varias alergias, para uso como agentes anti-tumor y agentes anti virales.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la
30 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
35 psiquiátricas, depresión, esclerosis múltiple, ansiedad, trastorno bipolar, ataque, 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.

5

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

10

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, II ó III anterior, a un paciente en necesidad de tal tratamiento.

15

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

20

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, II ó III, 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.

25

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.

30

35

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.

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

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

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

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

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, el cual está en una
25 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.

30 Para la preparación de composiciones de supositorio, se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de gliceridos 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 enfríe y solidifique.

35 Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil

celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

5 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 portadores) está rodeado por un portador el cual está por tanto en asociación con él. Similarmente, se incluyen los sellos.

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

15 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 acuosa de polietilen glicol.

20 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 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.

30 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.

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

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

- 5 También dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de fórmula I, II ó III para la fabricación de un medicamento para la terapia de la depresión.

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

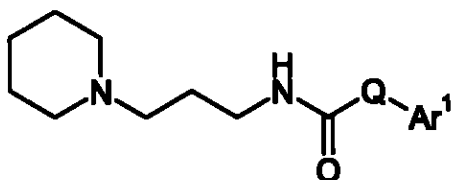
- 15 Un aspecto adicional de la invención es el método para terapia de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, según el cual se administra una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, II ó III anteriores, a un paciente en necesidad de tal terapia.

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

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

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

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



I

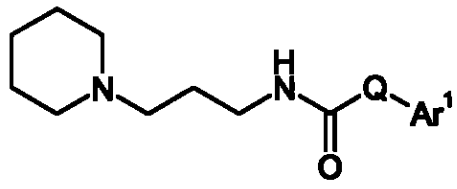
hacer reaccionar $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$ con 3-(1-piperidino)propilamina y un haloformato,

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

15 Q es un grupo divalente o trivalente que conecta el carbonilo con 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^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:

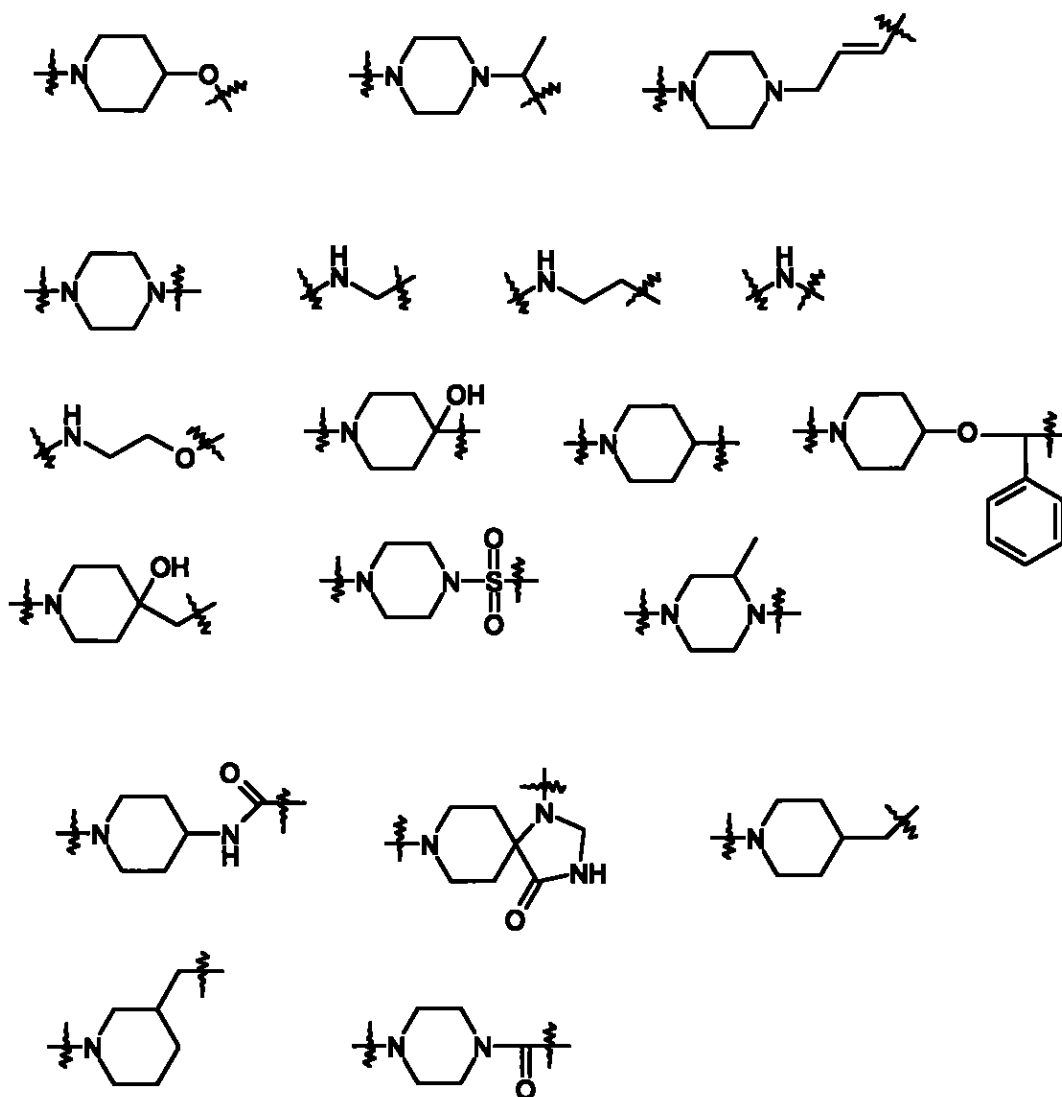


I

25 combinar $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$ con 3-(1-piperidino)propilamina y un haloformato, en donde Ar^1 se selecciona de fenilo, 2-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, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar^1 es adicionalmente opcionalmente
30 sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} ,
35

alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₁₋₄, 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, isopropiloxi, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxil, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, 4-hidroxil-fenilo, dietilamino, aminosulfonilo, ciclohexilo, 1-pirrolilo, 1H-pirazol-3-ilo, 5-tetrazolilo, 1-piperidinilo, 1-pirazolilo, metilsulfonilmetilo, 3,5-dimetil-pirazolilo, pirrolidin-2-on-1-ilo; y

10 Q se selecciona de

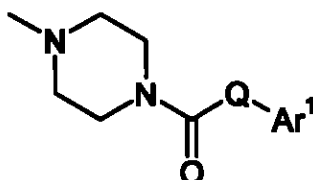


15 y en donde el átomo de nitrógeno del lado izquierdo en las estructuras de Q anteriormente identificadas se conecta al H en Ar¹-Q-H para formar un grupo amino.

En una realización particular, el paso de combinar Ar¹-Q-H con 3-(1-piperidino)propilamina 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.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para la
5 preparación de un compuesto de fórmula II, que comprende:



II

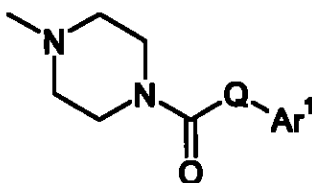
hacer reaccionar Ar¹-Q-H con N-metil piperazina y un haloformato,

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

20 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, en donde dicho nitrógeno de Q se conecta al H en Ar¹-Q-H para formar un amino, y dicho grupo trivalente se fusiona con Ar¹; y dicho Q-H de Ar¹-Q-H forma un grupo amino.

25

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

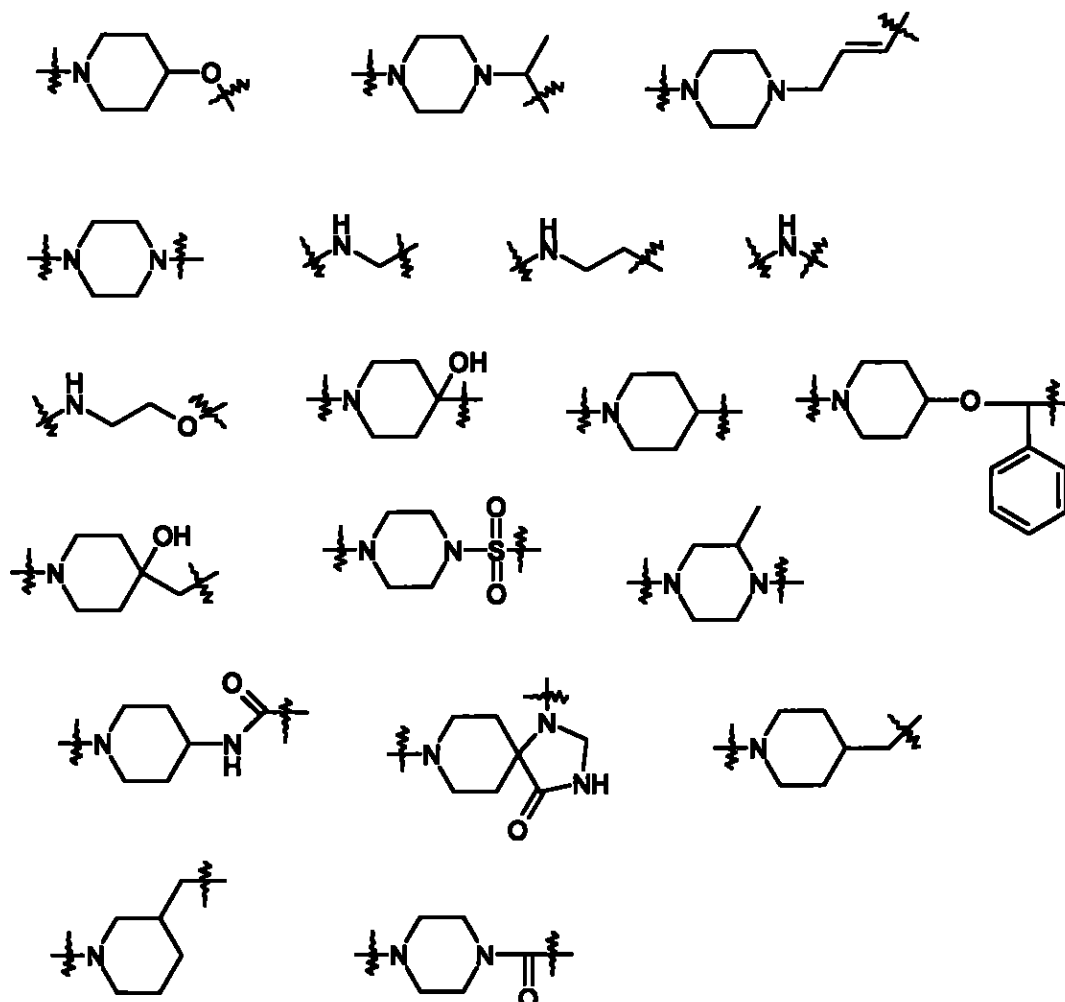


II

30 combinar Ar¹-Q-H con N-metil piperazina y un haloformato,
en donde Ar¹ se selecciona de fenilo, 2-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-
 5 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, y 4H-
 benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar¹ es adicionalmente opcionalmente
 sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄,
 alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₁₋₄, fenoxi, 4-metoxifenoxi, bencilo, acetoamino,
 10 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-hidroxil-fenilo,
 dietilamino, aminosulfonilo, ciclohexilo, 1-pirrolilo, 1H-pirazol-3-ilo, 5-tetrazolilo,
 15 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 Ar¹-Q-H para formar un grupo amino.

- 5 En una realización particular, el paso de combinar Ar¹-Q-H con 3-(1-piperidino) propilamina 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.

- 15 Particularmente se encontró que los compuestos de la invención son ligandos efectivos del receptor H3. Los ensayos *in vitro*, *infra*, demostraron estas sorprendentes actividades. Estas actividades pueden relacionarse a 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
- 20 hacia los receptores H3 y se obtuvo la pIC₅₀ para determinar la 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 Ca²⁺ en células CHO-K1 transfectadas del receptor H3 humano. Puede medirse este aumento en Ca²⁺ utilizando el lector de placa de imagen fluorométrica (FLIPR) empleando células transfectadas del receptor

30 cargadas con H3Fluo-3AM. Se cultivaron células transfectadas CHO-H3-Gα16 en frascos de cultivo de tejido T225 cm² 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

35 atmósfera humidificada de CO₂ al 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.

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 μ L 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 1.0×10^4 células por pozo 18-24 horas antes del experimento. Se removió el medio de las células mediante inclinación y las placas se secaron suavemente sobre papel para remover cualquier exceso de medio. Se
- 30 adicionaron 30 μ L de solución amortiguadora de carga durante 90 min a 37 °C a todos los pozos.

- 35 Se hizo una placa de EC50 de histamina de 96 pozos y posteriormente se señalaron 40 μ L en 4 cuadrantes en una placa de 384 pozos. Se hicieron placas de vehículo de compuesto de 96 pozos y se señalaron en un cuadrante de una placa de 384 pozos. Se transfirieron las placas al FLIPR y se puso en

marcha utilizando un protocolo estándar. Los resultados se utilizaron para calcular una EC50 para histamina.

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

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

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

30

Se determinaron los valores de pIC₅₀ para los compuestos de la invención con un ensayo de enlace que permite la identificación de los inhibidores de [^{3} H]-histamina mediante el enlace a membranas de células CHO que sobre expresan los receptores H4 recombinantes humanos. Las células adecuadas para llevar a cabo este ensayo son comercialmente disponibles, por ejemplo de Euroscreen como número de catálogo 1220; la [^{3} 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 [³H]-histamina en un volumen final de 200 µl. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Los contenidos de los pozos se capturaron sobre filtros, se lavaron 2 x 1 mL con solución amortiguadora de lavado Tris/EDTA. Los filtros se secaron durante aproximadamente 2 hrs a 60 °C y se determinó el [³H] mediante conteo de centelleo.

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

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

30

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

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

5 Proceso General:

ac.: acuoso;

atm: presión atmosférica;

BOC: 1,1-dimetiletoxicarbonilo;

ACN: acetonitrilo;

10 DCM: diclorometano;

DMR: N,N-dimetilformamida;

DMSO: dimetil sulfóxido;

EtOH: etanol;

Et₂O: dietil éter;

15 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;

20 MeOH: metanol;

min: minutos;

EM: espectro de masas;

RMN: resonancia magnética nuclear;

psi: libras por pulgadas cuadrada;

25 TA: temperatura ambiente;

sat.: saturado;

TEA: trietilamina;

TFA: ácido trifluoroacético;

THF: tetrahidrofurano.

30

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).

35

La cromatografía significa cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice a menos de que se anote de otra manera. Las composiciones de



84

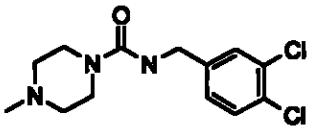
mezcla de solvente se dan como porcentajes de volumen o proporciones de volumen.

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

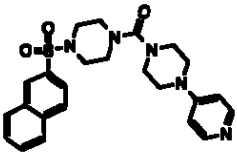
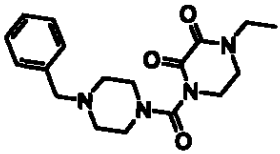
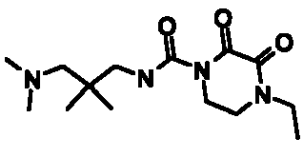
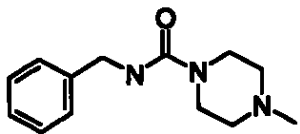
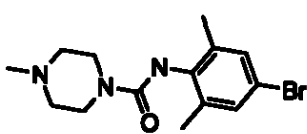
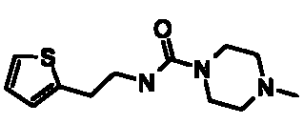
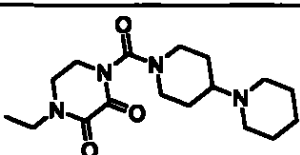
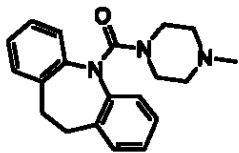
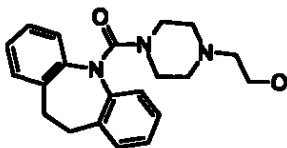
Ejemplo 1: N-(3,4-diclorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida

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 adicionó N-metil piperazina (0.442 g, 4.42 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 removió el solvente bajo presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía de fluido supercrítico (21 mm x 150 mm SiO₂ diol-enlazado (tamaño de partícula 6 µm), método isocrático, MeOH 25% (que contiene isopropil amina 0.5%) en CO₂) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.245 g, 73%). EM m/z 302.2 (M+H)⁺; RMN ¹H (300.1 MHz, DMSO-d₆) δ 2.17 (s, 3H), 2.22-2.26 (m, 4H), 3.25-3.31 (m, 4H), 4.20 (d, J = 5.8Hz, 2H), 7.12 (t, J = 5.8Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2Hz, 1H).

Puede utilizarse el procedimiento anterior para sintetizar los siguientes compuestos:

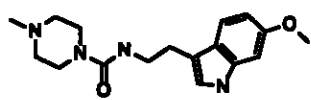
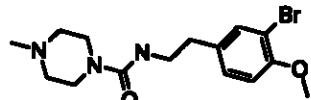
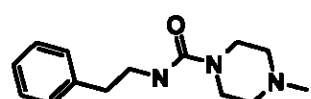
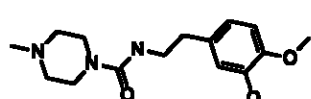
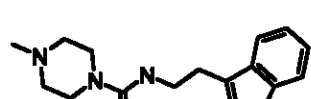
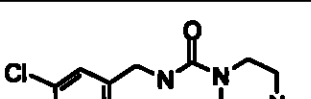
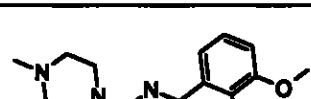
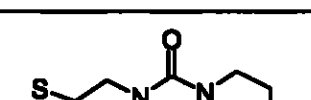
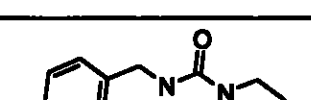
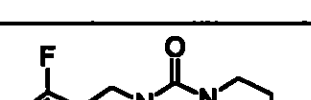
Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
1.		N-(3,4-diclorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	302.2	301.1	302.1

96

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
2.		1-((4-(naftalen-2-ilosulfonil)piperazin-1-il)(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metanona	465.58	465.2	466.2
3.		1-(4-bencilopiperazin-1-carbonil)-4-etilpiperazin-2,3-diona	344.41	344.2	345.2
4.		N-(3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil)-4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-carboxamida	298.38	298.2	299.2
5.		N-bencil-4-metilpiperazin-1-carboxamida	233.31	233.2	234.2
6.		N-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	326.24	325.1	326.1
7.		4-metil-N-(2-(tiofen-2-il)etil)piperazin-1-carboxamida	253.37	253.1	254.1
8.		1-(1,4'-bipiperidina-1'-carbonil)-4-etilpiperazin-2,3-diona	336.43	336.2	337.2
9.		5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina	321.42	321.2	322.2
10.		2-[4-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-ilcarbonil)piperazin-1-il]etanol	351.45	351.2	352.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
11.		bis(4-metilpiperazin-1-il)metanona	226.32	226.2	227.2
12.		(4-(7-bromoquinolin-3-il) sulfonil)piperazin-1-il)(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metanona	545.46	544.1	545.1
13.		(4-(4-bromobencil)piperazin-1-il)(4-(2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)metanona	459.39	458.1	459.2
14.		(4-bromofenil)(4-(4-(piridin-4-il)piperazin-1-carbonil)piperazin-1-il)metanona	458.36	457.1	458.1
15.		(4-(4-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-(piridin-4-il)piperazin-1-il)metanona	433.51	433.2	434.2
16.		2-[4-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)carbonil]piperazin-1-ilo]etanol	349.43	349.2	350.2
17.		4-metil-N-(4-morfolinbencil)piperazin-1-carboxamida	318.42	318.2	319.2
18.		4-metil-N-(4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxamida	301.31	301.1	302.1
19.		N-(2,5-difluorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	269.29	269.1	270.1

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
20.		N-(2,6-dimetilbencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	261.37	261.2	262.2
21.		N-(3-fluoro-4-metilbencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	265.33	265.2	266.2
22.		N-(2,4-dicloro-6-metilbencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	316.23	315.1	316.1
23.		N-(3,5-dimetilbencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	261.37	261.2	262.2
24.		N-(2-fluoro-6-(4-metoxifenoxi)bencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	373.43	373.2	374.2
25.		4-metil-N-(4-(metiltio)bencil)piperazin-1-carboxamida	279.41	279.1	280.1
26.		4-metil-N-(4-fenoxibencil)piperazin-1-carboxamida	325.41	325.2	326.2
27.		N-(2-(4-metoxifenoxi)etil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	293.37	293.2	294.2
28.		N-(4-fluorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	251.3	251.1	252.2
29.		N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	316.4	316.2	317.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
30.		N-(2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	316.4	316.2	317.2
31.		N-(3-bromo-4-metoxifenetil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	356.26	355.1	356.1
32.		4-metil-N-fenetilpiperazin-1-carboxamida	247.34	247.2	248.2
33.		N-(3,4-dimetoxifenetil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	307.39	307.2	308.2
34.		N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	286.38	286.2	287.2
35.		N-(3-clorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	267.76	267.1	268.1
36.		N-(2,3-dimetoxibencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	293.37	293.2	294.2
37.		4-metil-N-(tiofen-2-ilometil)piperazin-1-carboxamida	239.34	239.1	240.1
38.		N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilometil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	277.32	277.1	278.2
39.		N-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	285.75	285.1	286.1

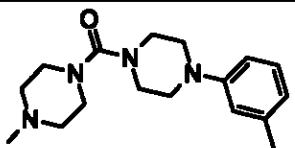
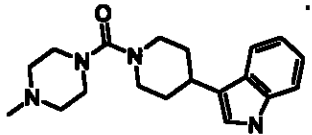
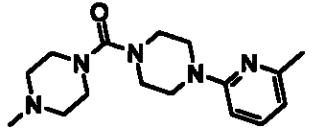
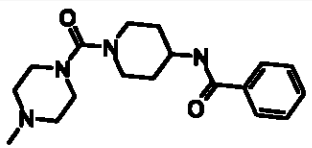
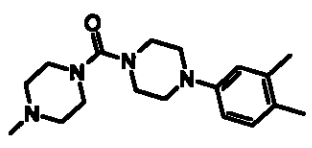
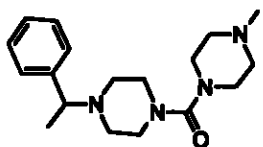
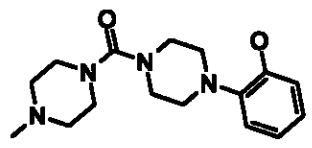
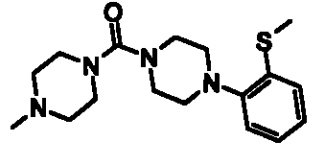
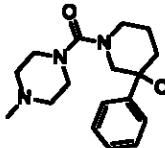
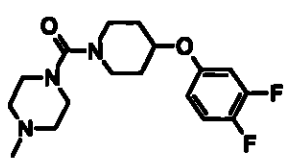
Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
40.		N-(2,3-diclorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	302.2	301.1	302.1
41.		N-(2,5-diclorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	302.2	301.1	302.1
42.		N-(2-metoxibencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	263.34	263.2	264.2
43.		4-metil-N-(2-fenoxietil)piperazin-1-carboxamida	263.34	263.2	264.2
44.		N-(3-cloro-4-metilbencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	281.79	281.1	282.1
45.		N-(2-cloro-6-fenoxibencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	359.86	359.1	360.1
46.		N-(2,5-dimetoxibencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	293.37	293.2	294.2
47.		N-(2,6-diclorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	302.2	301.1	302.1
48.		4-metil-N-(2-(trifluorometil)bencil)piperazi n-1-carboxamida	301.31	301.1	302.1
49.		4-metil-N-(3-(trifluorometil)bencil)piperazi n-1-carboxamida	301.31	301.1	302.1

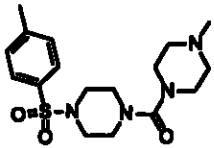
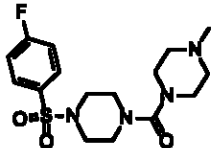
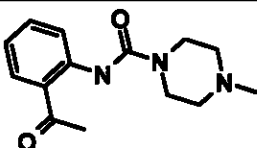
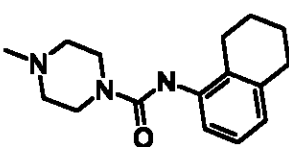
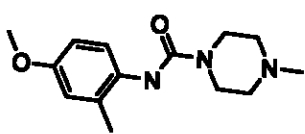
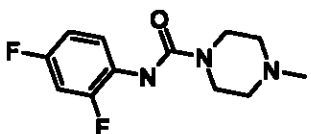
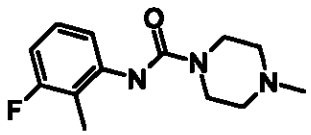
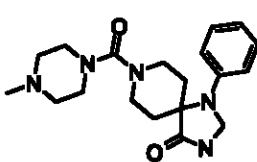
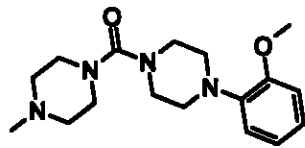
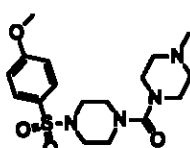
Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
50.		4-metil-N-(3-(trifluorometoxi)encil)piperazin-1-carboxamida	317.31	317.1	318.1
51.		N-(3-fluorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	251.3	251.1	252.2
52.		N-(3,5-difluorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	269.29	269.1	270.1
53.		4-metil-N-(2-metilbencil)piperazin-1-carboxamida	247.34	247.2	248.2
54.		4-metil-N-(4-metilbencil)piperazin-1-carboxamida	247.34	247.2	248.2
55.		N-(2-etoxibencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	277.37	277.2	278.2
56.		N-(furan-2-ilometil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	223.27	223.1	224.1
57.		N-(4-clorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	267.76	267.1	268.1
58.		N-(2-clorobencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	267.76	267.1	268.1
59.		N-(3-metoxibencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	263.34	263.2	264.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
60.		N-(4-metoxibencil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	263.34	263.2	264.2
61.		N-(3,5-diclorofenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	288.18	287.1	288.1
62.		N-(2-cloro-4-metilfenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	267.76	267.1	268.1
63.		N-(2-cloro-5-metoxifenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	283.76	283.1	284.1
64.		N-(4-yodo-2-metilfenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	359.21	359.0	360.1
65.		4-metil-N-(4-(piperidin-1-il)fenil)piperazin-1-carboxamida	302.42	302.2	303.2
66.		N-(2-(1H-pirrol-1-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	284.36	284.2	285.2
67.		N-(2-bromo-4-clorofenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	332.63	331.0	332.0
68.		N-(2-fluoro-5-metilfenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	251.3	251.1	252.2
69.		N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	312.21	311.1	312.1

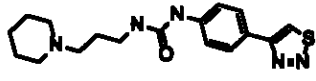
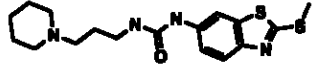
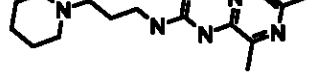
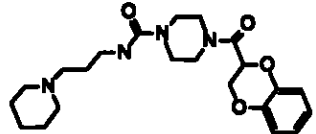
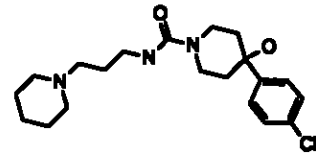
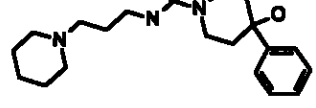
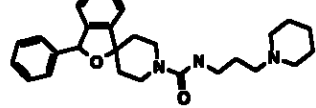
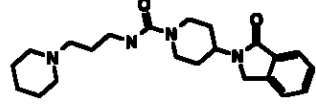
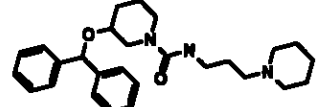
Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
70.		4-metil-N-(5-metiltiazol-2-il)piperazin-1-carboxamida	240.33	240.1	241.1
71.		N-(4-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	306.39	306.1	307.1
72.		N-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	303.39	303.1	304.1
73.		N-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)fenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	312.42	312.2	313.2
74.		4-metil-N-(2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)piperazin-1-carboxamida	322.46	322.1	323.1
75.		N-(4-amino-2,5-dimetilfenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	262.36	262.2	263.2
76.		4-metil-N-(4-(fenilsulfonil)tiofen-3-il)piperazin-1-carboxamida	365.48	365.1	366.1
77.		2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]amino}tiofeno-3-carboxilato de metilo	283.35	283.1	284.1
78.		N-(3-ciano-6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	319.43	319.1	320.2
79.		N-(5-aminonaftalen-1-il)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	284.36	284.2	285.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
80.		(4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	337.85	337.2	338.2
81.		2-(1-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)isoindolin-1-ona	342.44	342.2	343.2
82.		(3-(bencihidriloxi)piperidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	393.53	393.2	394.2
83.		(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	317.43	317.2	318.2
84.		(E)-(4-cinamilpiperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	328.46	328.2	329.2
85.		(4-metilpiperazin-1-il)(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il)metanona	315.41	315.2	316.2
86.		(4-metilpiperazin-1-il)(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-il)metanona	342.48	342.2	343.2
87.		(4-(isoquinolin-5-ilsulfonil)piperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	403.5	403.2	404.2
88.		(3-metil-4-m-tolilpiperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	316.45	316.2	317.2
89.		(4-(3-hidroxifenil)piperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	304.39	304.2	305.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
90.		(4-metilpiperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	302.42	302.2	303.2
91.		(4-(1H-indol-3-il)piperidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	326.44	326.2	327.2
92.		(4-metilpiperazin-1-il)(4-(6-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)metanona	303.41	303.2	304.2
93.		N-(1-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piperidin-4-il)benzamida	330.43	330.2	331.2
94.		(4-(3,4-dimetilfenil)piperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	316.45	316.2	317.2
95.		(4-metilpiperazin-1-il)(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)metanona	316.45	316.2	317.2
96.		(4-(2-hidroxifenil)piperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	304.39	304.2	305.2
97.		(4-metilpiperazin-1-il)(4-(2-(metiltio)fenil)piperazin-1-il)metanona	334.49	334.2	335.2
98.		(3-hidroxi-3-fenilopiperidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	303.4	303.2	304.2
99.		(4-(3,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	339.38	339.2	340.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
100.		(4-metilpiperazin-1-il)(4-tosilpiperazin-1-il)metanona	366.48	366.2	367.2
101.		(4-(4-fluorofenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	370.45	370.1	371.2
102.		N-(2-etanoilfenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	261.32	261.1	262.2
103.		4-metil-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-carboxamida	273.38	273.2	274.2
104.		N-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	263.34	263.2	264.2
105.		N-(2,4-difluorofenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	255.27	255.1	256.1
106.		N-(3-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpiperazin-1-carboxamida	251.3	251.1	252.2
107.		8-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1-fenilo-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona	357.46	357.2	358.2
108.		(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	318.42	318.2	319.2
109.		(4-(4-metoxifenilsulfonil)piperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	382.48	382.2	383.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
		il)metanona			
110.		(4-metilpiperazin-1-il)(4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il)metanona	333.39	333.2	334.2
111.		(4-(3,5-dicloropiridin-4-il)piperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	358.27	357.1	358.1
112.		(4-bencilopiperidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	301.43	301.2	302.2
113.		(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	322.84	322.2	323.2
114.		(3-((1H-pirrol-1-il)metil)piperidin-1-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	290.41	290.2	291.2
115.		1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)urea	325.84	325.2	326.2
116.		1-(4-(piperidin-1-il)fenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)urea	344.5	344.3	345.3
117.		1-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)urea	293.41	293.2	294.2
118.		1-(5-metiltiazol-2-il)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)urea	282.41	282.2	283.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
119.		1-(4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)urea	345.47	345.2	346.2
120.		1-(2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)urea	364.54	364.1	365.1
121.		1-(3,5-dimetilpirazin-2-il)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)urea	291.4	~~291.2~~	~~292.2~~
122.		4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-2-carbonil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	416.52	416.2	417.3
123.		4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperidina-1-carboxamida	379.93	379.2	380.2
124.		4-hidroxi-4-fenil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperidina-1-carboxamida	345.48	345.2	346.2
125.		3-fenil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-carboxamida	433.59	433.3	434.3
126.		4-(1-oxoisindolin-2-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperidina-1-carboxamida	384.52	384.3	385.3
127.		3-(bencihidriloxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperidina-1-carboxamida	435.61	435.3	436.3

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
128.		4-bencil-4-hidroxi-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperidina-1-carboxamida	359.51	359.3	360.3
129.		4-cinamil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	370.54	370.3	371.3
130.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-carboxamida	384.56	384.3	385.3
131.		4-(isoquinolin-5-il sulfonil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	445.59	445.2	446.2
132.		3-metil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-m-tolilpiperazin-1-carboxamida	358.53	358.3	359.3
133.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-m-tolilpiperazin-1-carboxamida	344.5	344.3	345.3
134.		4-(1H-indol-3-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperidin-1-carboxamida	368.52	368.3	369.3
135.		4-(3,4-dimetilfenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	358.53	358.3	359.3
136.		4-(1-feniletil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	358.53	358.3	359.3

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
137.		4-(2-hidroxifenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	346.47	346.2	347.2
138.		4-(2,4-dimetilfenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	358.53	358.3	359.3
139.		4-(2-(metiltio)fenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	376.57	376.2	377.2
140.		3-hidroxi-3-fenil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperidina-1-carboxamida	345.48	345.2	346.2
141.		4-(3,4-difluorofenoxi)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperidina-1-carboxamida	381.46	381.2	382.2
142.		4-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	387.55	387.2	388.2
143.		8-metoxi-5-oxo-N-(3-(piperidin-1-ilo)propil)-1,4a,5,10b-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridina-3(4H)-carboxamida	401.5	401.2	402.2
144.		N-(3-(piperidin-1-il)propil)-4-tosilpiperazin-1-carboxamida	408.56	408.2	409.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
145.		4-(4-fluorofenilsulfonil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	412.53	412.2	413.2
146.		1-(3-(piperidin-1-il)propil)-3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)urea	315.46	315.2	316.2
147.		1-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)urea	305.42	305.2	306.2
148.		3-(3-(3-(piperidin-1-il)propil)ureido)benzoato de metilo	319.4	319.2	320.2
149.		4-oxo-1-fenilo-N-(3-(piperidin-1-il)propil)-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida	399.54	399.3	400.3
150.		1-(4-ciano-5-(metiltio)-1H-pirazol-3-il)-3-(3-(piperidin-1-il)propil)urea	322.44	322.2	323.2
151.		4-(2-metoxifenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	360.5	360.3	361.3
152.		4-(4-metoxifenilsulfonil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	424.56	424.2	425.2
153.		4-(4-nitrofenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	375.47	375.2	376.2

Ejemplo No.	ESTRUCTURA	Nombre	PM	Masa Exacta	MH+
154.		4-(3,5-dicloropiridin-4-il)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	400.35	399.2	400.2
155.		4-bencil-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperidina-1-carboxamida	343.51	343.3	344.3
156.		4-(4-clorofenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	364.92	364.2	365.2
157.		4-(2-clorofenil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperazin-1-carboxamida	364.92	364.2	365.2
158.		3-((1H-pirrol-1-il)metil)-N-(3-(piperidin-1-il)propil)piperidina-1-carboxamida	332.49	332.3	333.3
159.		4-metil-N-(2-(3-(prop-1-en-2-il)fenil)propan-2-il)piperazin-1-carboxamida	301.43	301.2	302.2
160.		N-(3,4-diclorobencil)-4-etilpiperazin-1-carboxamida	316.23	315.1	316.1
161.		N-(3,4-diclorobencil)-4-isopropilpiperazin-1-carboxamida	330.26	329.1	330.1

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

modificador. El experimento se desarrolló utilizando el accesorio de bloqueo de spray con reserpina como el compuesto de bloqueo de masa.

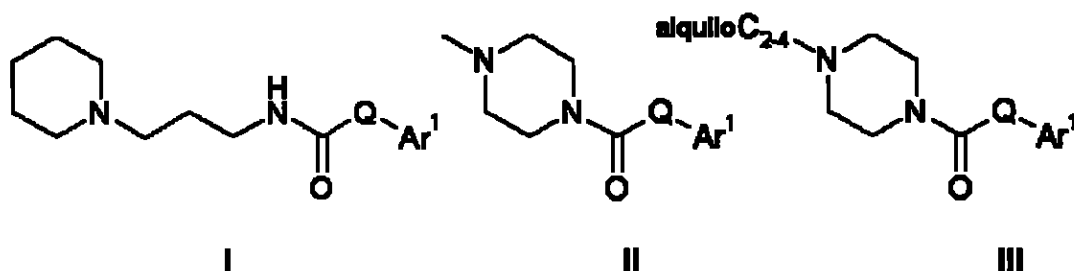
Adicionalmente, el procedimiento del Ejemplo 1 puede ser utilizado para
5 preparar todos los compuestos descritos anteriormente en la presente descripción.

107

Lo que se reivindica es:

- 1. Un compuesto de fórmula I, II ó III, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas del mismo:**

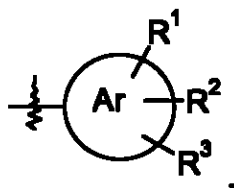
5



en donde

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

- 20 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, II ó III para formar un enlace amida entre ellos, y dicho grupo trivalente se fusiona con Ar¹, o Ar¹ está representado por



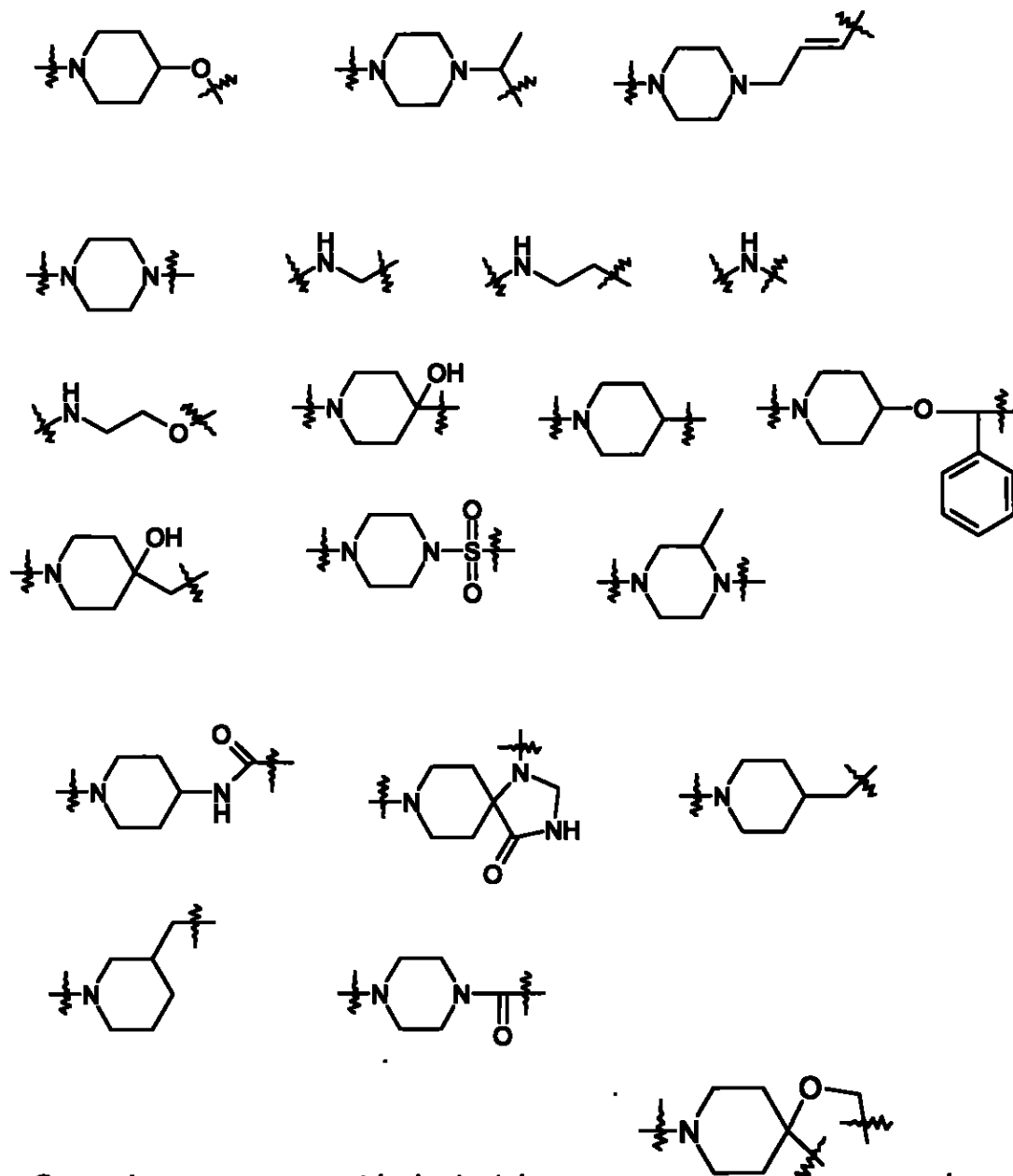
25

- 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, 30 benzotriazolilo; benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo; 2,3-dihidro-isoindol-1-on-ilo; benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzotiazolilo, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-ilo;

6/9

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y
 5 -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₆, heterociclilo C₃₋₅, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₄ o alquenilo C₂₋₄, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de metilo, metoxi, hidroxi y halógeno;

10 Q se selecciona de:

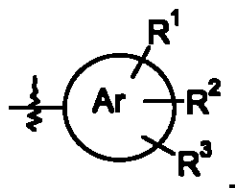


o Q puede ser un grupo trivalente tal como , el cual se fusiona con Ar¹, en donde Ar¹ es un grupo divalente aromático tal como 1,2-fenileno.

15

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

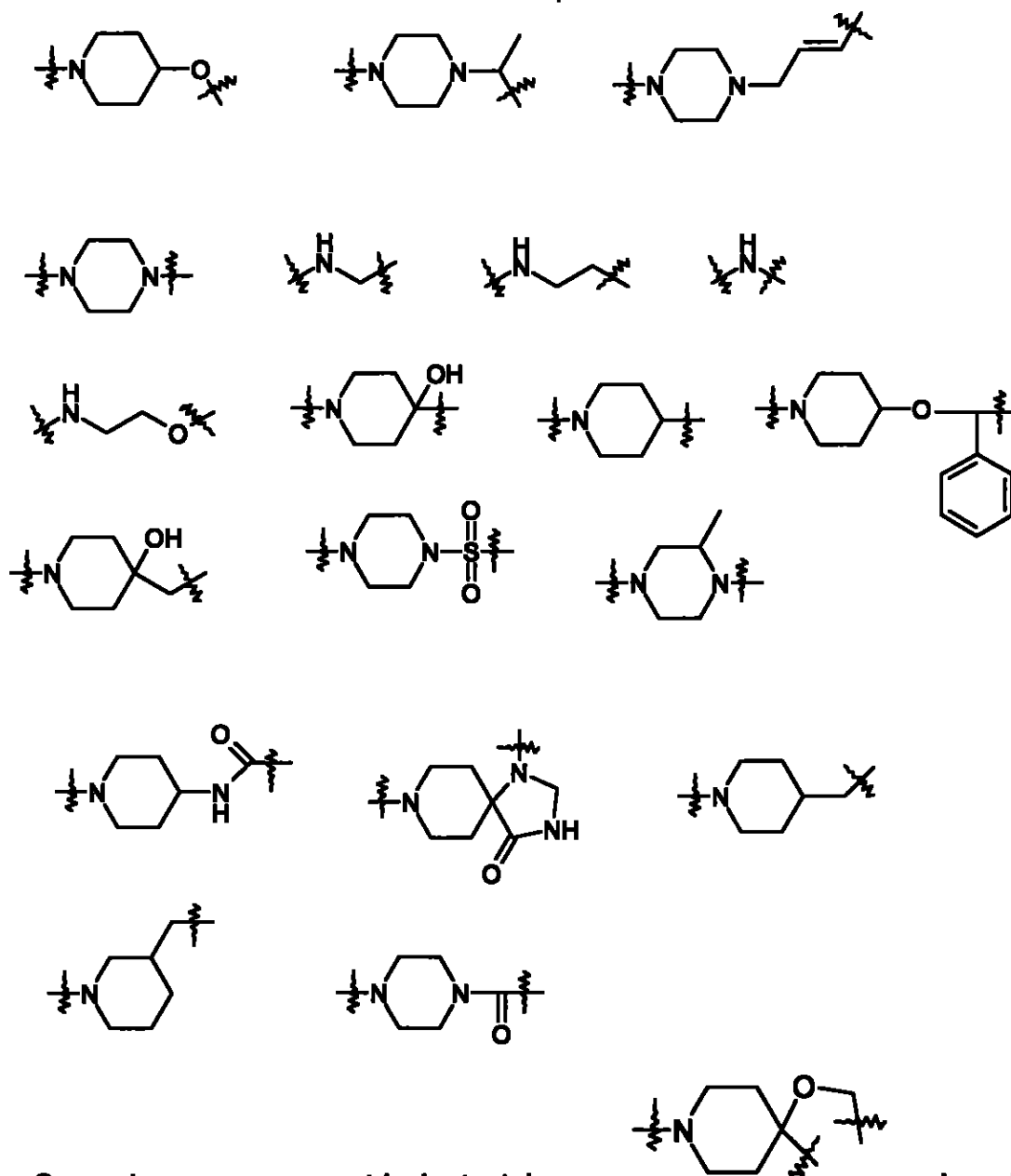
en donde Ar^1 está representado por

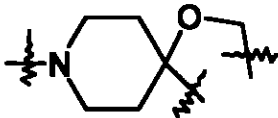


en donde Ar se selecciona de fenilo, piridilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo; tienilo, furilo, tiazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-
 5 c]piridinilo; 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo; quinolilo; isoquinolilo; indolilo; pirroilo, benzotriazolilo; benzoimidazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo;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

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -
 10 Br, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₅, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₄ o alquenilo C₂₋₄, y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos
 15 seleccionado de metilo, metoxi, hidroxilo y halógeno;

Q se selecciona de:



o Q puede ser un grupo trivalente tal como , el cual se fusiona con Ar¹, en donde Ar¹ es un grupo divalente aromático tal como 1,2-fenileno.

5

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde Ar¹ se selecciona de fenilo, 2-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, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar¹ es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄,

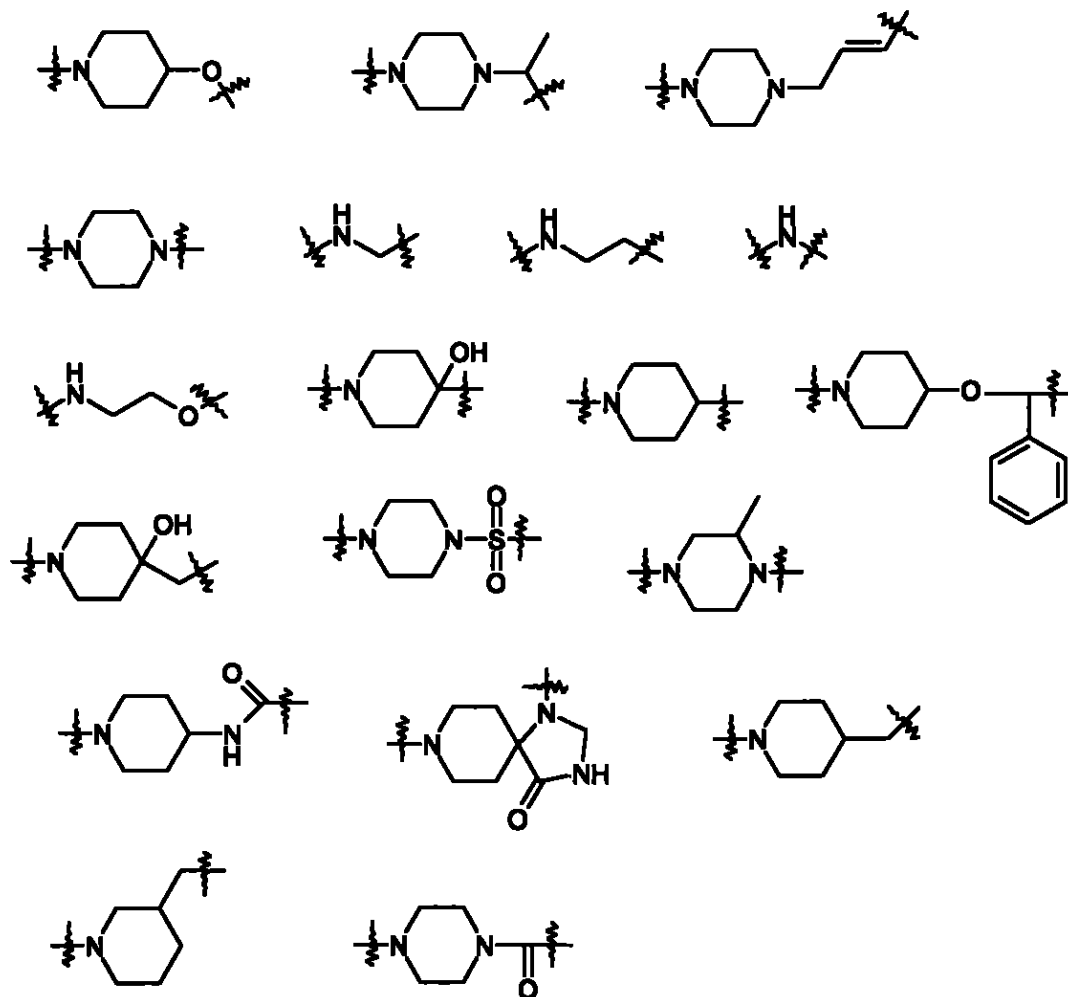
10

15

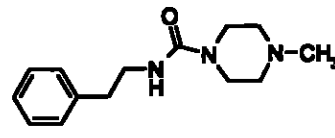
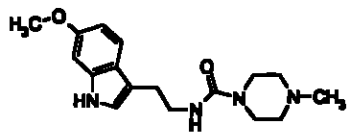
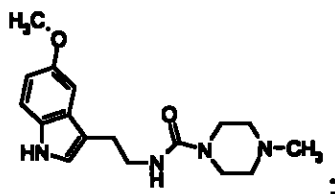
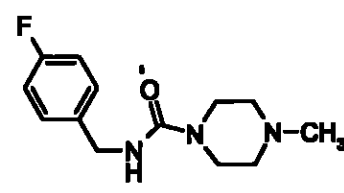
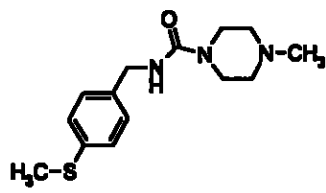
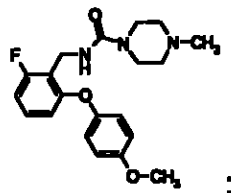
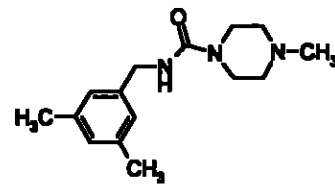
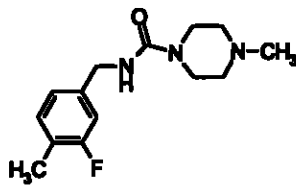
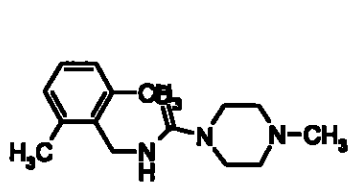
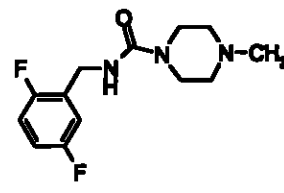
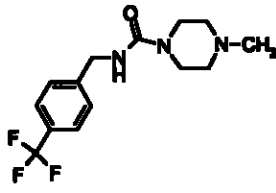
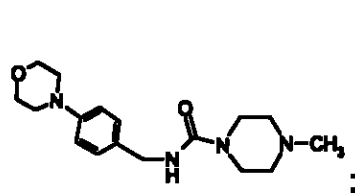
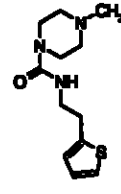
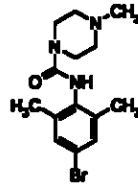
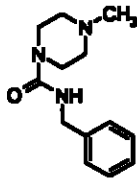
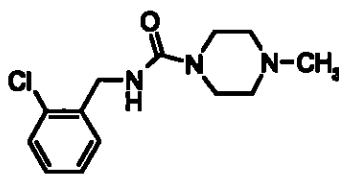
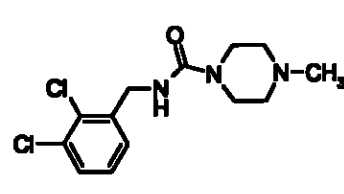
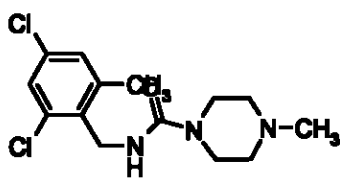
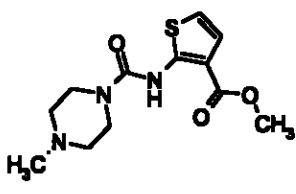
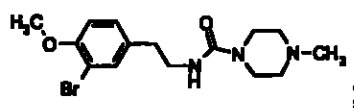
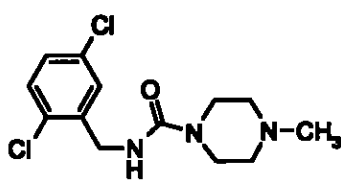
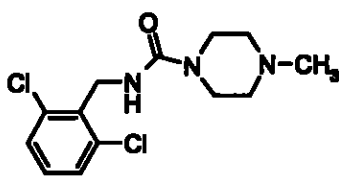
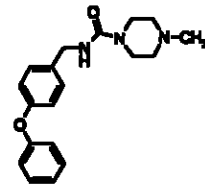
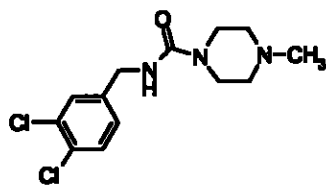
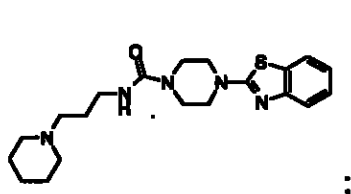
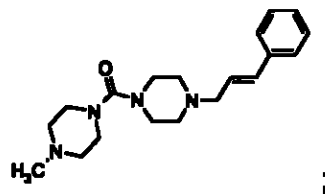
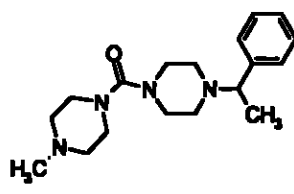
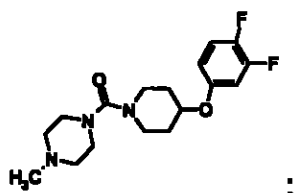
112

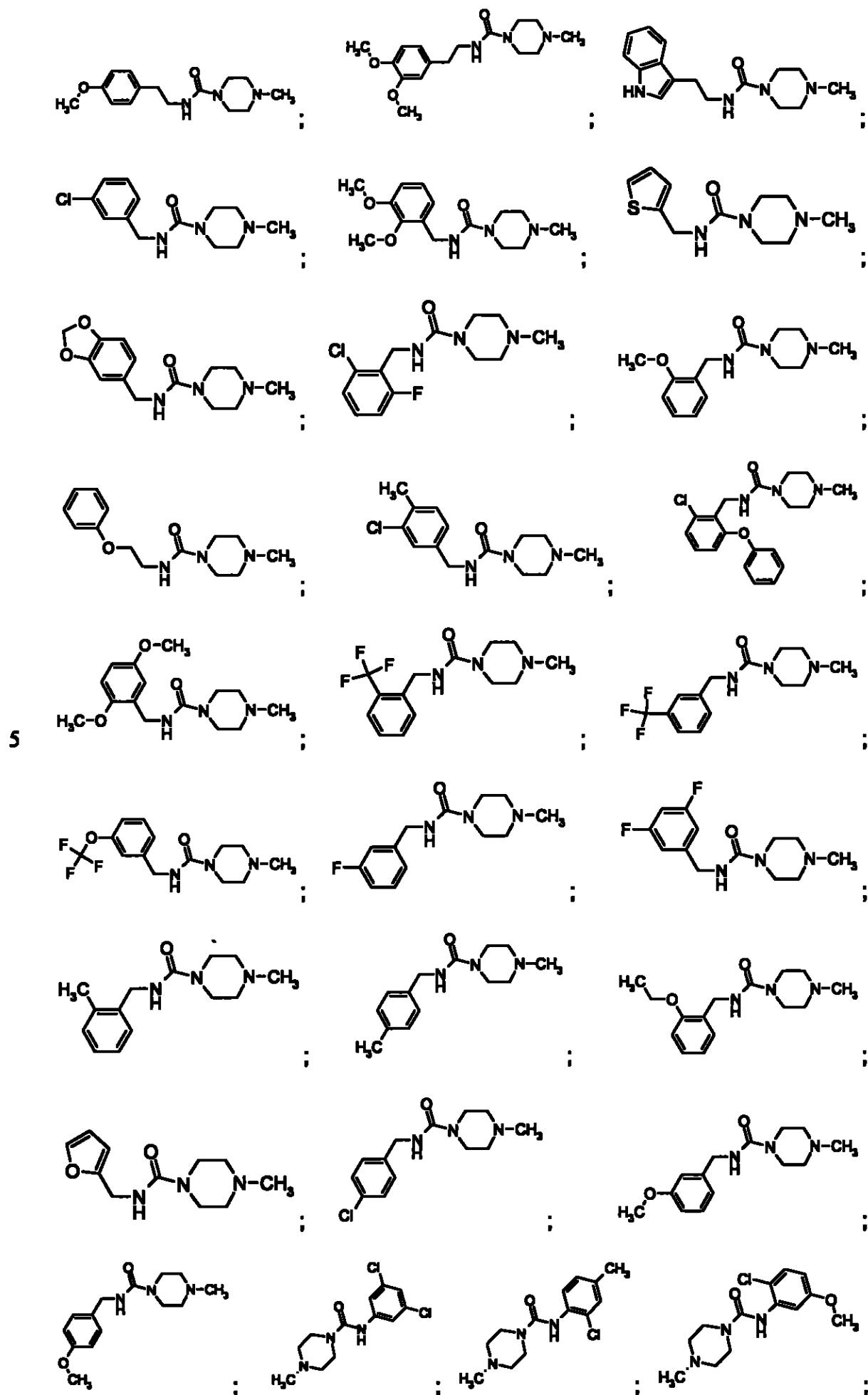
alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₁₋₄, fenoxi, 4-metoxifenoxi, bencilo, acetoamino, metilsulfonilo, metoxicarbonilo, nitro, cloro, fluoro, bromo, yodo, 1-pirroilo, 2-metil-pirro-1-ilo, amino, fenilsulfonilo, aceto, 1-piperidinilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, 4-morfolinilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxil, metilaminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, 4-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

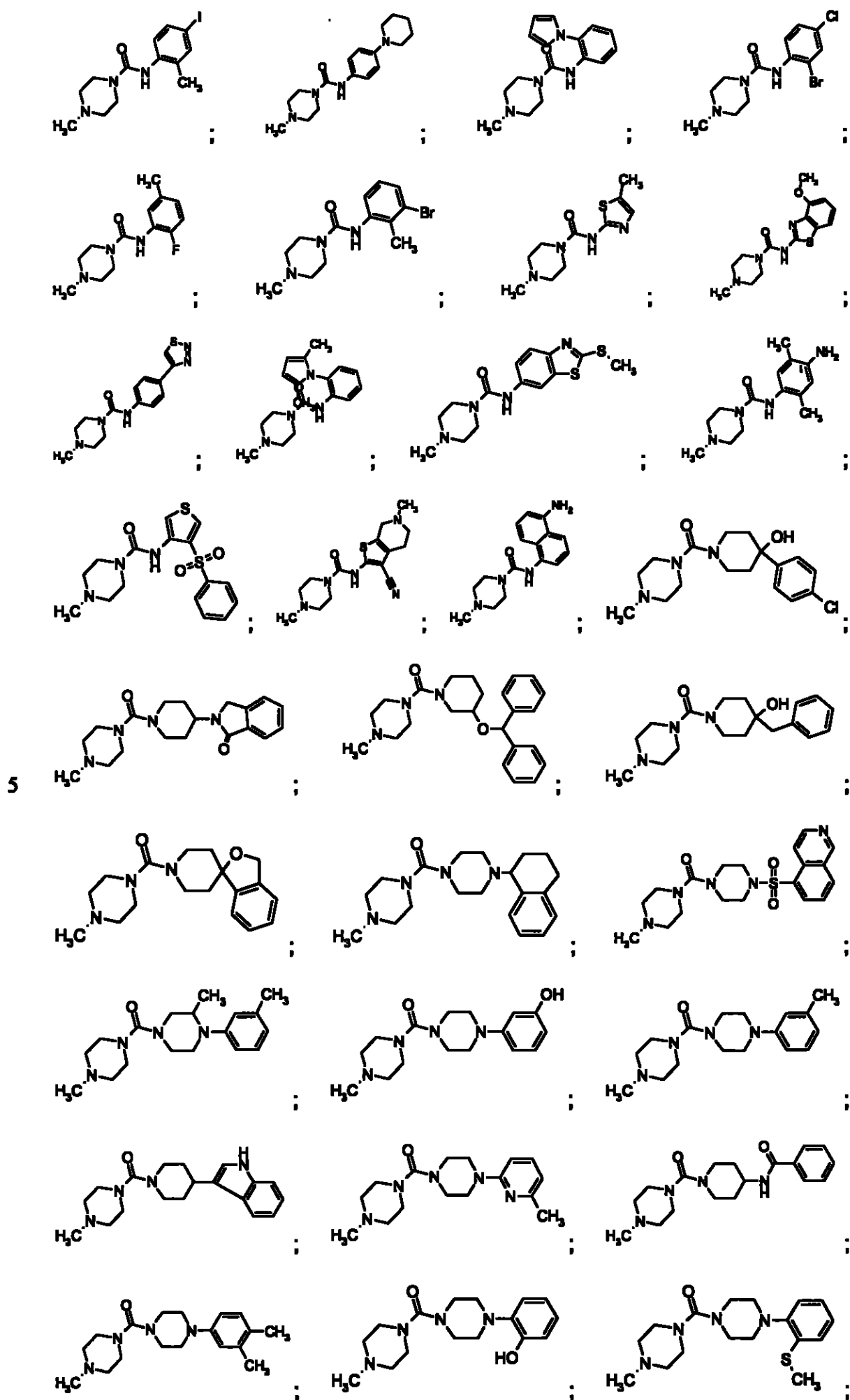
10 Q se selecciona de

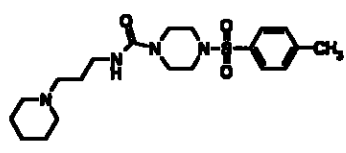
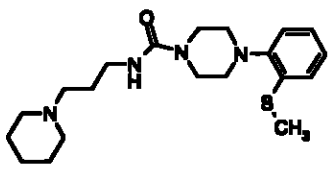
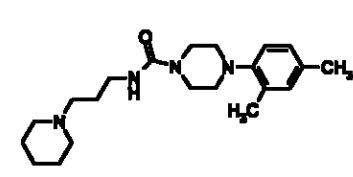
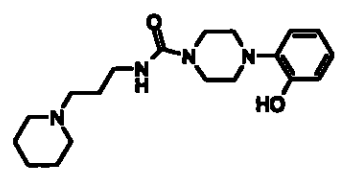
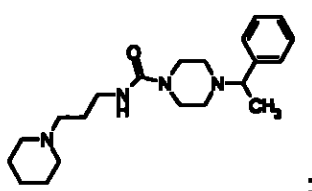
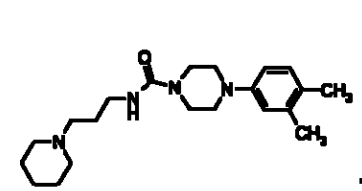
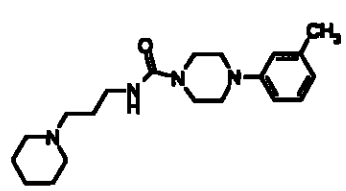
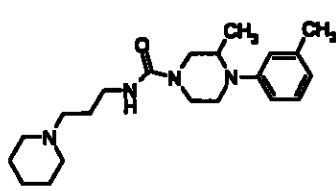
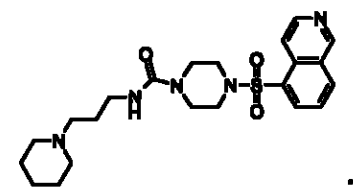
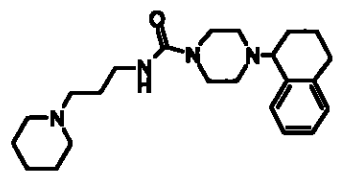
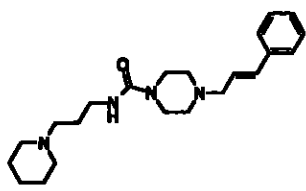
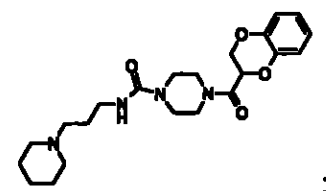
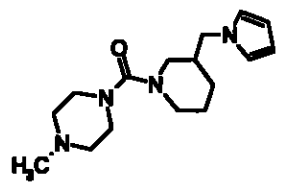
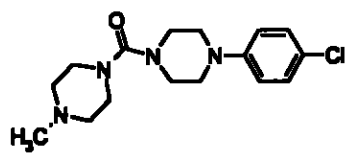
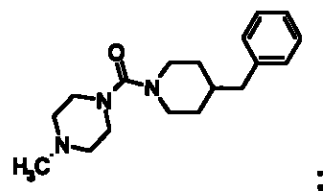
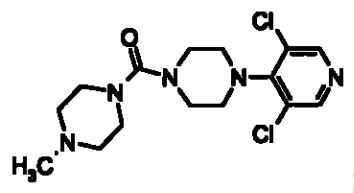
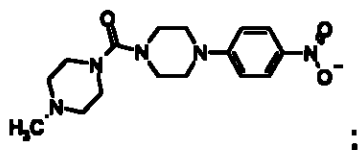
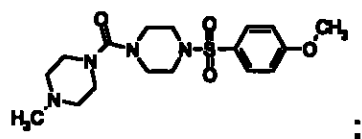
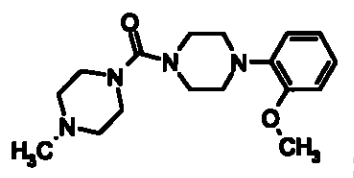
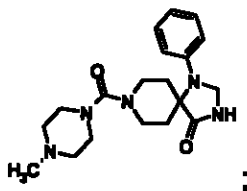
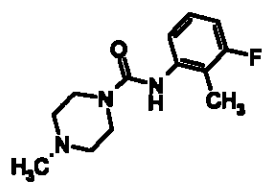
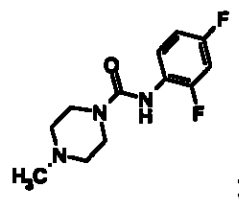
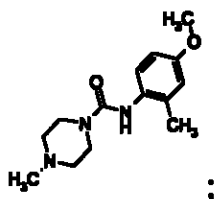
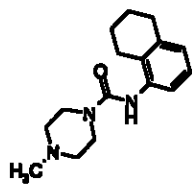
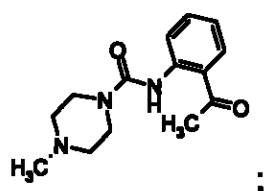
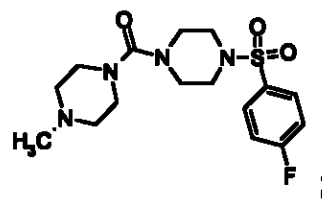
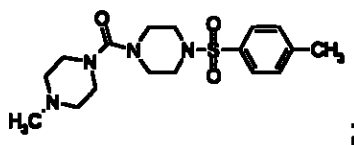
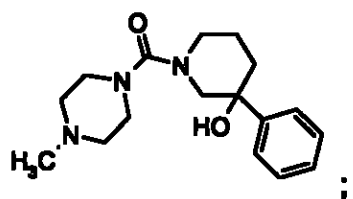


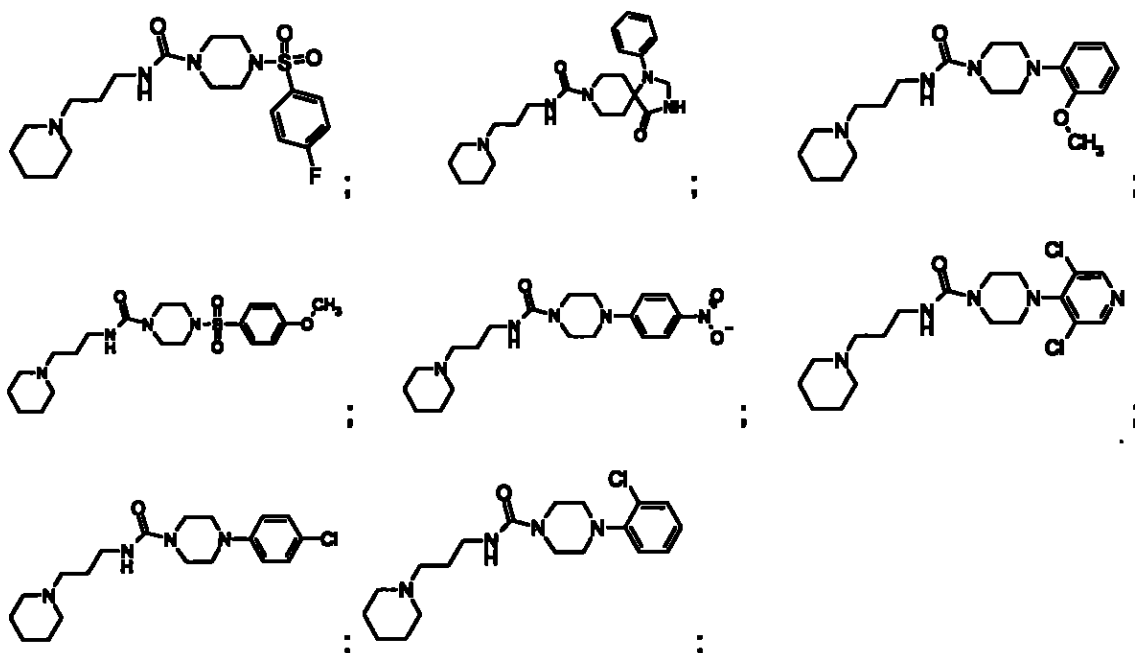
4. Un compuesto seleccionado de:











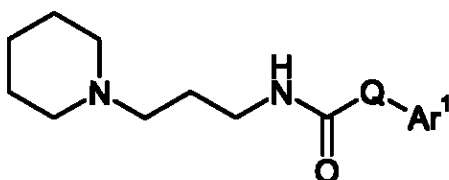
y sales farmacéuticamente estables de los mismos.

5

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso como un medicamento.

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

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



15

I

hacer reaccionar $\text{Ar}^1\text{-Q-H}$ con 3-(1-piperidino)propilamina y un haloformato,

20

Ar^1 se selecciona de arilo $\text{C}_6\text{-}_{10}$ y heteroarilo C_{2-9} , en donde dicho arilo $\text{C}_6\text{-}_{10}$ y heteroarilo C_{2-9} son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de $-\text{R}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{SO}_2\text{NR}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(=\text{O})\text{R}$, y $-\text{NRC}(=\text{O})\text{-OR}$, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo C_{3-6} , fenilo,

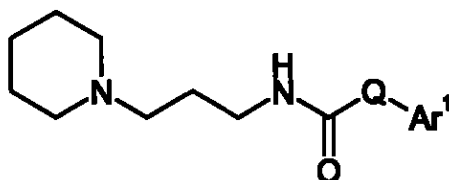
25

bencilo, alquilo C₁₋₆ o alquenilo C₂₋₆ y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de metilo, metoxi, hidroxi y halógeno;

5 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, en donde dicho nitrógeno de Q se conecta al H en Ar¹-Q-H para formar un amino, y dicho grupo trivalente se fusiona con Ar¹; y dicho Q-H de Ar¹-Q-H forma un grupo amino.

10

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

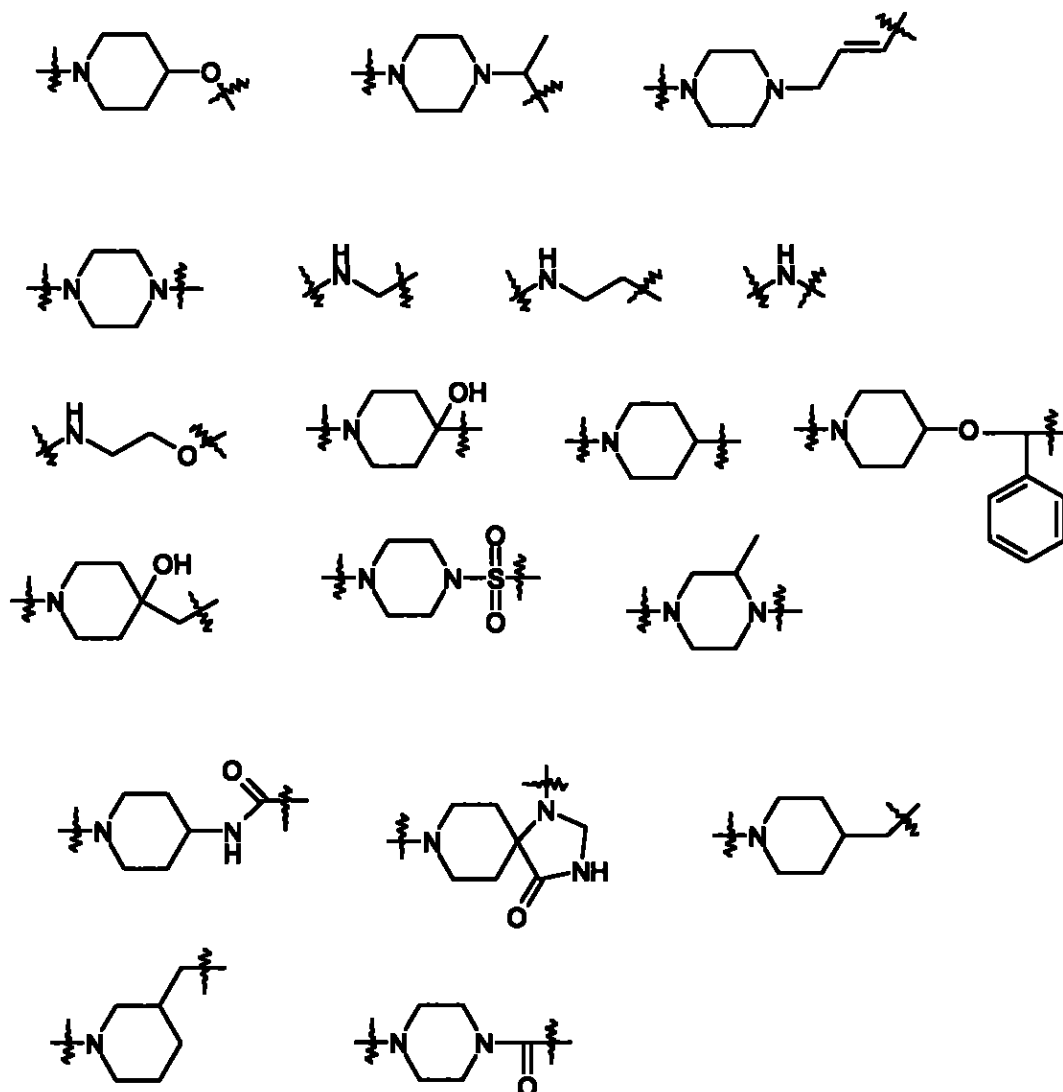


I

15 combinar Ar¹-Q-H con 3-(1-piperidino)propilamina y un haloformato, en donde Ar¹ se selecciona de fenilo, 2-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, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar¹ es adicionalmente opcionalmente
25 sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, 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, isopropilo, metiltio, ciano, dimetilamino, hidroxi, metilaminosulfonilo, trifluorometil, trifluorometoxi, fenilo, 4-hidroxi-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
30

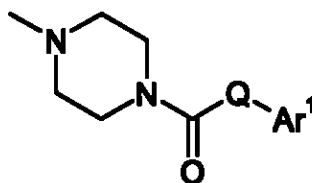
35 Q se selecciona de

117



y en donde el átomo de nitrógeno del lado izquierdo en las estructuras de Q anteriormente identificadas se conecta al H en Ar¹-Q-H para formar un grupo amino.

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



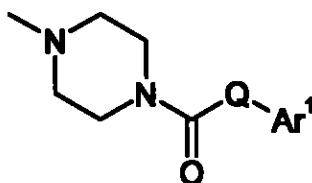
hacer reaccionar Ar¹-Q-H con N-metil piperazina y un haloformato,

Ar¹ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₉, en donde dicho arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₉ son opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de -R, -NO₂, -OR, -Cl, -Br, -I, -F, -CF₃, -OCF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -SO₂NR, -S(=O)R, -CN,

-OH, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -NRC(=O)R, y -NRC(=O)-OR, en donde R es, independientemente, un hidrógeno, cicloalquilo C₃₋₈, heterociclilo C₃₋₈, fenilo, bencilo, alquilo C₁₋₈ o alquenilo C₂₋₈ y en donde dicho R es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de metilo, metoxi, hidroxilo y halógeno;

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, en donde dicho nitrógeno de Q se conecta al H en Ar¹-Q-H para formar un amino, y dicho grupo trivalente se fusiona con Ar¹; y dicho Q-H de Ar¹-Q-H forma un grupo amino.

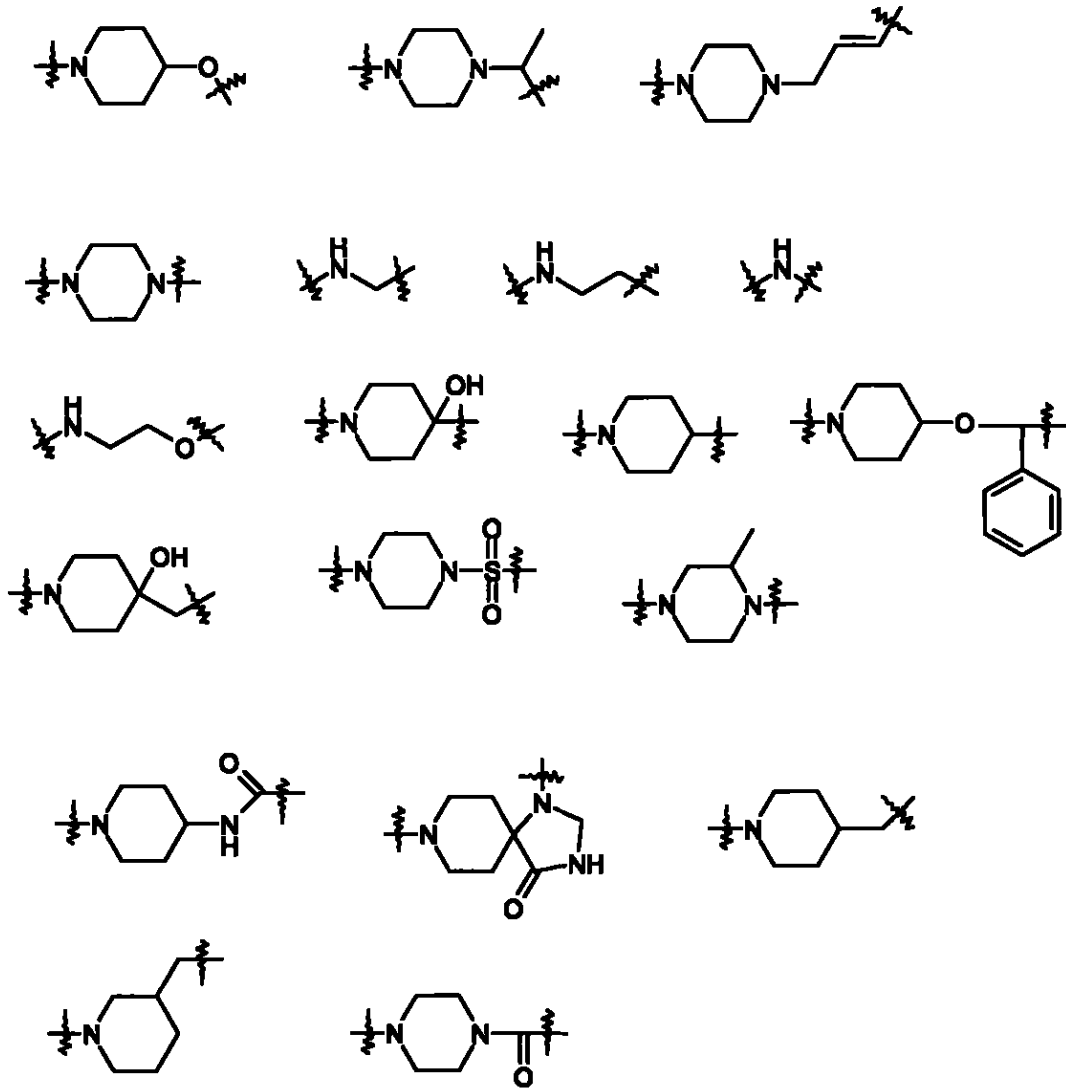
10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula II, que comprende:



II

combinar Ar¹-Q-H con N-metil piperazina y un haloformato, en donde Ar¹ se selecciona de fenilo, 2-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, y 4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-7-ilo, en donde Ar¹ es adicionalmente opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alqueniloxi C₁₋₄, 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, fenoxi, bencilo, 4-hidroxil-fenilo, dietilamino, metilsulfonilo, 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



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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-008186-00000-0000
Fec: 2007-01-29 16:04:29 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE CIVIL
Ene. 379 FABRICACIONAL
Art 411 PRESENTACION Folios: 122

121
DIRECCION GENERAL DE INDUSTRIAS Y COMERCIO
Rad: 07-008186-00000-0000
Fec: 2007-01-29 16:04:29 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Ene. 1 REGISTRO POSITIVO
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

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]59
- ◆ 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
Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

122

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

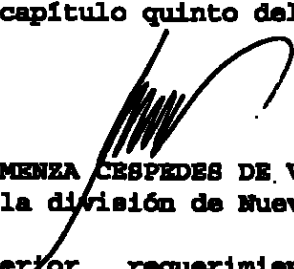
REFERENCIA	Radicación No.	7 8186
	Solicitud internacional	PCT/SE/001188
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2585

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 CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 29 FEB. 2007
lerazo