

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4 No. 72 - 35  
BOGOTA 8, COLOMBIA

418  
Teléfono: (57-1) 347 3611  
Telefax: (57-1) 211 8650  
(57-1) 540 0860  
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la

## DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-081882- -00002-0000

Fecha: 2007-12-04 16:13:28 Dep: 2020 NUECREACION  
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07.081.882

Asunto : Solicitud de patente para: **COMPUESTOS DE  
HETEROARILLO Y BIS ARILLO SUSTITUIDOS COMO  
ANTAGONISTAS 5HT<sub>2A</sub> SELECTIVOS**

Solicitante : **AVENTIS PHARMACEUTICALS, INC.**

Fecha solicitud: 10 de agosto de 2007

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto de la referencia, doy respuesta al Oficio N° 12538, notificado por fijación en lista de fecha 5 de octubre de 2007.

2. Mediante el Oficio N° 12538 se puso en conocimiento del solicitante el resultado del examen de forma realizado por ese Despacho, requiriéndole para completar el siguiente requisito:

### 2.1. Traducción de los anexos del Reporte de Examen Preliminar

Inernacional: Adjunto al presente escrito el correspondiente Reporte de Examen Preliminar Internacional, expedido por la Administración encargada, el cual consta de 11 hojas, 6 del informe y 5 de anexos. Igualmente presento la traducción al español de las 5 páginas correspondientes a anexos.

3. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por ese Despacho sobre la presente solicitud de fase nacional, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

Señora Jefe,



**EMILIO FERRERO**

T.P.A. N° 31.929

COLO-15896-841-018-9  
JGG\JGG\ID-113822\WPC15896  
No. M-2007-113822\JGG

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>USA V2001/0107 WO PC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>See Form PCT/PEA/416                                                                                                                         |                                              |
| International application No.<br>PCT/US2006/004879                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | International filing date (day/month/year)<br>10.02.2006                                                                                                                  | Priority date (day/month/year)<br>10.02.2005 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>INV. C07D209/08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |                                              |
| Applicant<br>Aventis Pharmaceuticals Inc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                           |                                              |
| <p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> sent to the applicant and to the International Bureau a total of <u>5</u> sheets, as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p> |                                                                                                                                                                           |                                              |
| <p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                           |                                              |
| Date of submission of the demand<br><br>2006-11-08                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Date of completion of this report<br><br>19.06.2007                                                                                                                       |                                              |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br> European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas<br>Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl<br>Fax: +31 70 340 - 3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Authorized officer<br><br>Diederien, Jeroen<br><br>Telephone No. +31 70 340-1097<br> |                                              |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/US2006/004879

**Box No. I Basis of the report**

1. With regard to the **language**, this report is based on
  - ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
    - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
    - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
    - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements\*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

**Description, Pages**

1-122 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-31 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
    - ☐ the description, pages
    - ☐ the claims, Nos.
    - ☐ the drawings, sheets/figs
    - ☐ the sequence listing (*specify*):
    - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
  4. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
    - ☐ the description, pages
    - ☒ the claims, Nos. 1(part), 17(part), 18, 19(part), 23(part), 24-31
    - ☐ the drawings, sheets/figs
    - ☐ the sequence listing (*specify*):
    - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/US2006/004879

422

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 25-31

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 25-31 (with respect to industrial application) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/US2006/004879

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

1. Statement

|                               |             |                   |
|-------------------------------|-------------|-------------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>2-18,20-31</u> |
|                               | No: Claims  | <u>1,19</u>       |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | <u>2-18,20-31</u> |
|                               | No: Claims  | <u>1,19</u>       |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-24</u>       |
|                               | No: Claims  |                   |

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**Box No. VI Certain documents cited**

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

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

International application No.

PCT/US2006/004879

**Re Item III.**

Claims 25-31 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

For the assessment of the present claims 25-31 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**Re Item V.**

1 Reference is made to the following documents:

D1 : WO 01/53268 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC) 26 July 2001  
(2001-07-26)

D2 : WO 01/07435 A (MERCK PATENT GMBH; BOETTCHER, HENNING;  
GREINER, HARTMUT; HARTING, JUER) 1 February 2001 (2001-02-01)

**1. Novelty (Article 33(2) PCT)**

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1,19 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses compound 91, used in the treatment of diseases related to inhibition of cell proliferation. The disclosure is therefore novelty destroying for claims 1,19 of the present application.

**2. Inventive Step (Article 33(3) PCT)**

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

International application No.

PCT/US2006/004879

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1,19 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Claims 1 and 19, which are not novel, cannot be considered inventive over the prior art.

Dependent claims 2-18,20-31 are considered novel and inventive over the prior art. The closest prior art is considered to be disclosed in document D2. The latter document discloses N-Indolcarbonyl-piperazines which are used for the same purpose as the compounds of the present application, namely antagonists of 5-HT<sub>2A</sub>. The said compounds may therefore be useful in the treatment of sleeping disorders. The difference of the compounds of D2 with the closest subject-matter of the present application is that the indole compounds of the present application are substituted by an Ar-C(O)-piperazine moiety whereas in D2, this is a C(O)-piperazine moiety.

The problem to be solved by the applicant was to provide further compounds as 5-HT<sub>2A</sub> antagonists. Starting from document D1, it would not be obvious for person skilled in the art to come to the present application as we would have to substitute the indole by and aryl/heteroarylC(O)piperazine instead of a C(O)piperazine. He would not have an incentive in D2 or elsewhere to do so. It is therefore considered that claims 1-24 are inventive over the prior art. The use of these compounds, as claimed in claims 25-31, is also considered inventive over the prior art.

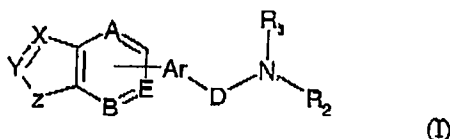
USAV2001/0107 WO PCT

123

# CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound, including enantiomers, stereoisomers, and tautomers of said compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof, with said compound having the general structure shown in formula I:



wherein:

$X=Y$  denotes either a single or double bond between X and Y;

X is CR, CHR, CO, N, O or S;

Y is CR, CHR, CO, S(O)<sub>2</sub>, N or NR;

Z is NR, CO-NR, S(O)<sub>2</sub>-NR;

A, B and E are the same or different and independently from each other are CR or N;

D is either CH<sub>2</sub> or CO;

Ar is substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl;

each R is independently chosen from hydrogen, halogen, CN, C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>alkenyl, aryl, heteroaryl, arylC<sub>1-4</sub>alkyl, heteroarylC<sub>1-4</sub>alkyl, fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula C<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> or OC<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub>, wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1; wherein

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are hydrogen or C<sub>1-4</sub>alkyl; or

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> taken together with the nitrogen atom to which they are attached form an unsubstituted or at least monosubstituted heterocycle; and

with the proviso that R is not benzimidazol-2-yl or phenyl;

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are the same or different and selected independently of each other from substituted or unsubstituted aryl, heteroaryl, aryloyl, heteroaryloyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, arylC<sub>1-4</sub>alkyl, heteroarylC<sub>1-4</sub>alkyl, aminoC<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkylaminoC<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>3-8</sub>cycloalkylaminoC<sub>1-4</sub>alkyl, diC<sub>3-8</sub>cycloalkylaminoC<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>3-8</sub>cycloalkylC<sub>1-4</sub>alkylaminoC<sub>1-4</sub>alkyl, diC<sub>1-4</sub>alkylaminoalkyl, heterocycle, heterocycleC<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkylheterocycleC<sub>1-4</sub>alkyl; or

428

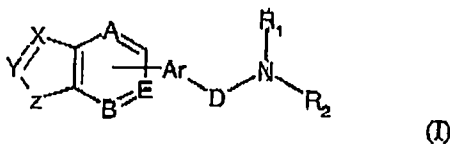
USAV2001/0107 WO PCT

142

from the group consisting of phenyl, fluorophenyl, trifluoromethylphenyl, pyridinyl, thiophenyl, furanyl and methyl.

18. The compound as set forth in claim 17 which is:  
5 [2-fluoro-5-(1H-indol-5-yl)-phenyl]-[2S-(4-fluoro-phenyl)-4-methyl-piperazin-1-yl]-methanone;  
or a pharmaceutically acceptable salt thereof or an optical or stereoisomer thereof.

19. A pharmaceutical composition comprising one or more compounds of formula I, including  
10 enantiomers, stereoisomers, and tautomers of said compound and pharmaceutically acceptable  
salts, solvates or derivatives thereof, in combination with one or more pharmaceutically acceptable  
carriers, diluents or excipients:



wherein:

$X=Y$  denotes either a single or double bond between X and Y;

15 X is CR, CHR, CO, N, O or S;

Y is CR, CHR, CO, S(O)<sub>2</sub>, N or NR;

Z is NR, CO-NR, S(O)<sub>2</sub>-NR;

A, B and E are the same or different and independently from each other are CR or N;

D is either CH<sub>2</sub> or CO;

20 Ar is substituted or unsubstituted aryl or heteroaryl;

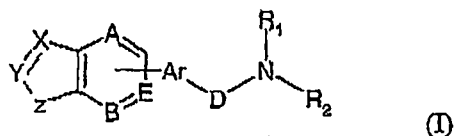
each R is independently chosen from hydrogen, halogen, CN, C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, C<sub>1-4</sub>alkenyl, aryl, heteroaryl, arylC<sub>1-4</sub>alkyl, heteroarylC<sub>1-4</sub>alkyl, fluoroalkyl or fluoroalkoxy of the formula C<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> or OC<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> wherein n is an integer from 1 to 4, x is an integer from 0 to 8, y is an integer from 1 to 9 and sum of x and y is 2n+1; wherein

25 R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are hydrogen or C<sub>1-4</sub>alkyl; or

R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> taken together with the nitrogen atom to which they are attached form an unsubstituted or at least monosubstituted heterocycle; and

with the proviso that R is not benzimidazol-2-yl or phenyl;

- 6-{5-[2*S*-(4-fluorophenyl)-4-methylpiperazine-1-ylmethyl]-furan-3-yl}-3*H*-benzoxazol-2-one;  
 6-{5-[2*S*-(4-fluoro-phenyl)-piperazin-1-ylmethyl]-furan-3-yl}-3*H*-benzoxazol-2-one acetate;  
 5 6-{4-fluoro-3-[2*S*-(4-fluoro-phenyl)-4-methyl-piperazin-1-ylmethyl]-phenyl}-3*H*-benzoxazol-2-one;  
 6-{5-[2*S*-(4-fluoro-phenyl)-4-methyl-piperazin-1-ylmethyl]-pyridin-3-yl}-3*H*-benzoxazol-2-one acetate; and  
 5-(3-{[benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-methyl}-phenyl)-1,3-dihydro-  
 10 benzoimidazol-2-one hydrochloride;  
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or an optical or stereoisomer thereof.
24. The composition as set forth in claim 19, wherein the compound of formula (I) is selected from the group consisting of:
- 15 6-(3-{[benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-methyl}-phenyl)-3-methyl-1*H*-quinazoline-2,4-dione hydrochloride;  
 7-(3-{[benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-methyl}-phenyl)-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-3-one hydrochloride; and  
 [2-fluoro-5-(1*H*-indol-5-yl)-phenyl]-[2*S*-(4-fluoro-phenyl)-4-methyl-piperazin-1-yl]-  
 20 methanone;  
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof or an optical or stereoisomer thereof.
25. Use of a compound of formula I, including enantiomers, stereoisomers, and tautomers of said compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates or derivatives thereof,  
 25 optionally in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients, for preparing a medicament intended for treating a sleep disorder:



wherein:  $X=Y$  denotes either a single or double bond between X and Y;

429

USAV2001/0107 WO PCT

156

- heteroaryl is a 5 to 10-membered, aromatic, mono- or bicyclic heterocycle containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S;  
aryl is a 6 to 10-membered, aromatic mono- or bicyclic ring; and  
heterocycle is a 3 to 10-membered, non-aromatic, mono- or bicyclic heterocycle
- 5 containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S.
26. The use as set forth in claim 25, wherein the compound of formula (I) is having:  
D is CH<sub>2</sub>;
- 10 Ar is substituted or unsubstituted phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, furanyl or thiophenyl;  
wherein the substituents are selected from the group consisting of fluorine, chlorine, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy and -CF<sub>3</sub>;  
each R is independently chosen from hydrogen, CN or C<sub>1-4</sub>alkyl;  
R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are the same or different and selected independently of each other from
- 15 substituted or unsubstituted benzoyl, thiophenylcarbonyl, pyridinylcarbonyl, pyrazinylcarbonyl, pyrimidinylcarbonyl, pyridazinylcarbonyl, dihydro-benzo[1,4]dioxinylcarbonyl, benzo[1,3]dioxolylcarbonyl, phenylC<sub>0-4</sub>alkyl, thiophenylC<sub>1-4</sub>alkyl, aza-bicyclo[2.2.2]octylC<sub>0-4</sub>alkyl, aza-bicyclo[3.2.1]octylC<sub>0-4</sub>alkyl, piperidinylC<sub>0-4</sub>alkyl, pyrrolidinylC<sub>0-4</sub>alkyl,
- 20 C<sub>1-4</sub>alkylaminoC<sub>1-4</sub>alkyl and diC<sub>1-4</sub>alkylaminoC<sub>1-4</sub>alkyl; wherein the substituted moieties may be substituted with one or more substituents selected from the group consisting of fluorine, chlorine, C<sub>1-4</sub>alkyl, C<sub>3-8</sub>cycloalkyl, C<sub>1-4</sub>alkoxy, OCF<sub>3</sub> and CF<sub>3</sub>; or
- R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a
- 25 unsubstituted or at least monosubstituted heterocycle selected from the group consisting of piperazine and diazepane; wherein the substituents are selected from the group consisting of phenyl, fluorophenyl, trifluoromethylphenyl, pyridinyl, thiophenyl, furanyl and C<sub>1-4</sub>alkyl.
- 30 27. The use as set forth in claim 25, wherein the sleep disorder is insomnia.
28. The use as set forth in claim 25, wherein the sleep disorder is primary insomnia.

NOV 0 2006 10:56AM  
08-11-2006

AVENTIS US PAT DEPT

NO. 7938 0 14  
US2006004879

430

USAV2001/0107 WO PCT

157

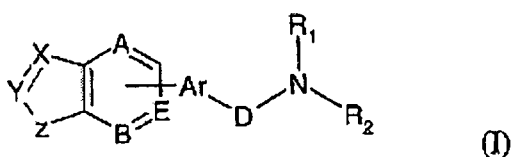
29. The use as set forth in claim 25, wherein the sleep disorder is a sleep disorder related to another mental disorder.
- 5 30. The use as set forth in claim 25, wherein the sleep disorder is a substance induced sleep disorder.
31. The use as set forth in claim 25, wherein the sleep disorder is an obstructive sleep apnea.

10

## REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

- 5 1. Un compuesto que incluye los enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros de dicho compuesto y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados de este, con dicho compuesto que tiene la estructura general mostrada en la fórmula I:



10

en donde:

X — Y denota un enlace doble o sencillo entre X y Y;

X es CR, CHR, CO, N, O o S;

Y es CR, CHR, CO, S(O)<sub>2</sub>, N o NR;

15 Z es NR, CO-NR, S(O)<sub>2</sub>-NR;

A, B y E son los mismos o diferentes e independientemente uno del otro son CR o N;

D es CH<sub>2</sub> o CO;

Ar es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

20 cada R se escoge independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> o OC<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> en donde n es un entero entre 1 a 4, x es un entero entre 0 a 8, y es un entero entre 1 a 9 y la suma de x y y es 2n+1; en donde

25 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; o

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido; y

con la condición que R no es bencimidazol-2-ilo o fenilo;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del

5 otro de arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, ariloilo, heteroariloilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilalquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilamino C<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-4</sub>, dicicloalquilamino C<sub>3-8</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-4</sub>aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo  
10 C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;o

del grupo que consiste de fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo y metilo.

18. El compuesto como se establece en la reivindicación 17 que es:

5

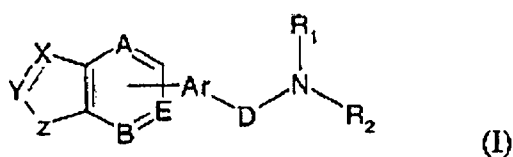
[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-fenil]-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-il]-metanona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este o un óptico o estereoisómero de este.

10

19. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I, que incluye enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros de dicho compuesto y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados de este, en combinación con uno o más portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables:

15



en donde:

$X \text{ --- } Y$  denota un enlace doble o sencillo entre X y Y;

20 X es CR, CHR, CO, N, O o S;

Y es CR, CHR, CO, S(O)<sub>2</sub>, N o NR;

Z es NR, CO-NR, S(O)<sub>2</sub>-NR;

A, B y E son los mismos o diferentes e independientemente uno del otro son CR o N;

25 D es CH<sub>2</sub> o CO;

Ar es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R se escoge independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,  
alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>1-4</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo C<sub>1-4</sub>,  
heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> o  
OC<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> en donde n es un entero entre 1 a 4, x es un entero entre 0 a 8, y  
5 es un entero entre 1 a 9 y la suma de x y y es 2n+1; en donde

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; o

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos  
forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido; y

con la condición que R no es bencimidazol-2-ilo, o fenilo,

10

6-{5-[2S-(4-fluorofenil)-4-metilpiperazina-1-ilmetil]-furan-3-il}-3H-benzoxazol-2-ona;

Acetato de 6-{5-[2S-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-furan-3-il}-3H-benzooxazol-2-ona;

5 6-{4-fluoro-3-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3H-benzooxazol-2-ona;

Acetato de 6-{5-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-3H-benzooxazol-2-ona; y

10 Clorhidrato de 5-(3-{[bencil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil}-fenil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un óptico o estereoisómero de estos.

24. La composición como se establece en la reivindicación 19, en donde el  
15 compuesto de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:

Clorhidrato de 6-(3-{[bencil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil}-fenil)-3-metil-1H-quinazolina-2,4-diona;

20 Clorhidrato de 7-(3-{[bencil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil}-fenil)-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3-ona; y

[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-fenil]-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-il]-metanona;

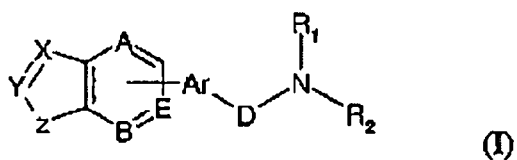
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un óptico o estereoisómero de estos.

25

25. Uso de un compuesto de fórmula I, que incluye enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros de dicho compuesto y sales

farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados de este, opcionalmente en combinación con uno o más portadores diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, para prepara un medicamento previsto para tratar un trastorno del sueño:

5



en donde:

$X \text{ --- } Y$  denota un enlace doble o sencillo entre X y Y;

10

26. El uso como se establece en la reivindicación 25, en donde el compuesto de fórmula (I) tiene:

D es CH<sub>2</sub>;

Ar es fenilo sustituido o no sustituido, piridinilo, pirazinilo, furanilo o tiofenilo; en

5 donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de flúor, cloro, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y -CF<sub>3</sub>;

cada R se escoge independientemente de hidrógeno, CN o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del

10 otro de benzoilo sustituido o no sustituido, tiofenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, dihidro-benzo[1,4]dioxinilcarbonilo, benzo[1,3]dioxolilcarbonilo, fenilalquilo C<sub>0-4</sub>, tiofenilalquilo C<sub>1-4</sub>, aza-biciclo[2.2.2]octilalquilo C<sub>0-4</sub>, aza-biciclo[3.2.1]octilalquilo C<sub>0-4</sub>, piperidinilalquilo C<sub>0-4</sub>, pirrolidinilalquilo C<sub>0-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y dialquilamino C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>; en donde las  
15 porciones sustituidas se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>; o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos

20 forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido seleccionado del grupo que consiste de piperazina y diazepam; en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo y alquilo C<sub>1-4</sub>.

25 27. El uso como se establece en la reivindicación 25, en donde el trastorno del sueño es insomnio.

28. El uso como se establece en la reivindicación 25, en donde el trastorno del sueño es insomnio primario.

29. El uso como se establece en la reivindicación 25, en donde el trastorno del sueño es un trastorno del sueño relacionado con otro trastorno mental.

30. El uso como se establece en la reivindicación 25, en donde el trastorno del sueño es un trastorno del sueño inducido por una sustancia.

31. El uso como se establece en la reivindicación 25, en donde el trastorno del sueño es una apnea obstructiva del sueño



No. 07-081882- -00003-0000

Fecha: 2007-12-04 16:15:10 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII  
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 30

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**  
**2000-10**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                     | <b>SOLICITUD DE:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                       |
| <input type="checkbox"/>                     | Corrección de Error Material                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una solicitud                                                                                                                                                      |
| <b>2</b><br><b>SOLICITANTE</b>               | <p>Nombre: <b>AVENTIS PHARMACEUTICALS, INC.</b><br/>sociedad constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América</p> <p>Dirección: 300 Somerset Corporate Blvd, Bridgewater, New Jersey 08807-2854, Estados Unidos de América</p> <p>Teléfono: 546 09 70<br/>E-mail: clientes@camyp.com<br/>Fax: 249 40 70<br/>Domicilio: Bridgewater, New Jersey, Estados Unidos de América</p> | <p><b>IDENTIFICACION</b></p> <p>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br/>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br/>Número: _____</p>                                      |
| <b>3</b><br><b>REPRESENTANTE O APODERADO</b> | <p>Nombre: <b>Emilio Ferrero</b></p> <p>Dirección: Carrera 4ª No. 72-35<br/>Teléfono: 347 36 11<br/>E-mail: cavelier@cavelier.com<br/>Fax: 217 92 11<br/>Domicilio: Bogotá, Colombia</p>                                                                                                                                                                                                                                        | <p><b>IDENTIFICACION</b></p> <p>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br/>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br/>Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u></p> |
| <b>4</b>                                     | <p>Número de expediente: <u>07.081.882</u> Clase: <u>C07D 209/008</u><br/>Título: <b>COMPUESTOS DE HETEROARILLO Y BIS ARILO SUSTITUIDOS COMO ANTAGONISTAS 5HT<sub>2A</sub> SELECTIVOS</b></p>                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>5</b>                                     | <p><b>Descripción de la corrección o modificación solicitada</b></p> <p>Presento nuevo pliego reivindicatorio, conformado por 19 reivindicaciones, sobre las cuales solicito se efectúe el correspondiente examen de patentabilidad. (Ver hojas anexas)</p>                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>6</b>                                     | <p>Comprobante de pago No. <u>7-98,195</u> Fecha: <u>3 de diciembre de 2007</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>7</b>                                     | <p><b>Anexos:</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por concepto de modificación de solicitud en trámite.<br/><input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso<br/><input type="checkbox"/> Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica</p>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                       |

440

8

NOMBRE: EMILIO FERRERO

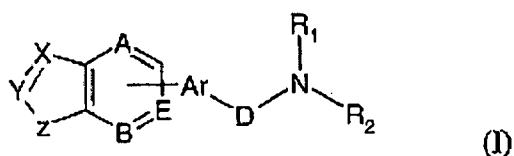
FIRMA: Emilio Ferrero

C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

JGG

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que incluye los enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros de dicho compuesto y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados de este, con dicho compuesto que tiene la estructura general mostrada en la fórmula I:



10 en donde:

X — Y denota un enlace doble o sencillo entre X y Y;

X es CR, CHR, CO, N, O o S;

Y es CR, CHR, CO, S(O)<sub>2</sub>, N o NR;

Z es NR, CO-NR, S(O)<sub>2</sub>-NR;

15 A, B y E son los mismos o diferentes e independientemente uno del otro son CR o N;

D es CH<sub>2</sub> o CO;

Ar es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido;

20 cada R se escoge independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, C(O)NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>1-4</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> o OC<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> en donde n es un entero entre 1 a 4, x es un entero entre 0 a 8, y es un entero entre 1 a 9 y la suma de x y y es 2n+1; en donde

25

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; o

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido; con la condición que R no sea ni benzimidazol-2-il ni fenilo;

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del otro de arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, ariloilo, heteroariloilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arilalquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub>, aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, dicicloalquiloC<sub>3-8</sub>aminoalquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>alquiloC<sub>1-4</sub>aminoalquiloC<sub>1-4</sub>, dialquilamino C<sub>1-4</sub>alquilo, heterociclo, heterocicloalquilo C<sub>1-4</sub>, heterocicloalquilo C<sub>1-4</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>; o
- 10

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido; y en donde

15 los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, arilalquilo C<sub>1-4</sub>, heteroarilalquilo C<sub>1-4</sub>, heterociclo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>1-4</sub>, fluoroalquilo o fluoroalcoxi de la fórmula C<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> o OC<sub>n</sub>H<sub>x</sub>F<sub>y</sub> en donde n es un entero entre 1 a 4, x es un entero entre 0 a 8, y es un entero entre 1 a 9 y la suma de x y y es 2n+1, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -C(O)R<sub>5</sub>, -NHC(O)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>Cl, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), halógeno y hidroxil; en donde

20

- R<sub>5</sub> es hidroxil, alcoxi C<sub>1-3</sub>, -O-fenilo, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub> o fenilo; heteroarilo es un heterociclo aromático, mono- o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S;
- 25

arilo es un anillo aromático, mono- o bicíclico de 6 a 10 miembros; y

heterociclo es un heterociclo no aromático, mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros

5 que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S.

2. El compuesto como se establece en la reivindicación 1, en donde:

D es CH<sub>2</sub>;

10

Ar es fenilo sustituido o no sustituido, piridinilo, pirazinilo, furanilo o tiofenilo; en

donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de flúor,

cloro, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y -CF<sub>3</sub>;

15 cada R se escoge independientemente de hidrógeno, CN o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del

otro de benzoilo sustituido o no sustituido, tiofenilcarbonilo,

piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo,

20 dihidro-benzo[1,4]dioxinilcarbonilo, benzo[1,3]dioxolilcarbonilo, fenilalquilo

C<sub>0-4</sub>, tiofenilalquilo C<sub>1-4</sub>, aza-biciclo[2.2.2]octilalquilo C<sub>0-4</sub>, aza-biciclo[3.2.

l]octilalquilo C<sub>0-4</sub>, piperidinilalquilo C<sub>0-4</sub>, pirrolidinilalquilo C<sub>0-4</sub>, alquilamino C<sub>1-</sub>

4alquiloC<sub>1-4</sub> y dialquilaminoC<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-4</sub>; en donde las porciones

sustituidas se pueden sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados

25 del grupo que consiste de flúor, cloro, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alcoxi

C<sub>1-4</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>; o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido seleccionado del grupo que consiste de piperazina y diazepan; en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo y alquilo C<sub>1-4</sub>.

3. El compuesto como se establece en la reivindicación 2, en donde:

X  $\equiv$  Y denota un enlace doble entre X y Y;

10 X es CR;

Y es CR;

Z es NR;

A, B y E son los mismos o diferentes e independientemente uno del otro son CH o N;

15

Ar es fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, piridinilo, pirazinilo, furanilo o tiofenilo;

cada R se escoge independientemente de hidrógeno, CN, metilo, etilo, metoxi, flúor, CF<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>;

20

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del otro de bencilo, fluorobencilo, fluorobenzoilo, clorobenzoilo, isopropoxibenzoilo, trifluorometilbenzoilo, fluoro-trifluorometilbenzoilo, trifluorometoxibenzoilo, tiofenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, dihidro-benzo[1,4]dioxinilcarbonilo, benzo[1,3]dioxolilcarbonilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-

25

biciclo[2.2.2]octilmetilo, N-metil-piperidinilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo y dimetilaminoetilo; o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos

5 forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido seleccionado del grupo que consiste de piperazina y diazepan; en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo y metilo.

10 4. El compuesto como se establece en la reivindicación 3 seleccionado del grupo que consiste de:

N-bencil-N-[3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina;

4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-

15 benzamida;

N-(2-dimetilamino-etil)-4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(2-metil-1H-indol-5-il)-bencil]-

benzamida;

N-(2-dimetilamino-etil)-4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-

benzamida;

20 4-fluoro-N-[3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;

[3-(1H-indol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

25 (2-dimetilamino-etil)-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;

Trifluoro-acetato de N-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-4-ilmetil)-4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-benzamida;

5 4-fluoro-N-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-3-ilmetil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;

4-fluoro-N-[4-fluoro-3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;

10 Acetato de 4-fluoro-N-[4-(1H-indol-5-il)-tiofen-2-ilmetil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;

(4-fluoro-bencil)-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina;

N-(4-fluoro-bencil)-N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina;

15 Acetato de (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-4-ilmetil)-(4-fluoro-bencil)-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-amina;

Trifluoroacetato de N-(2-dimetilamino-etil)-4-fluoro-N-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-3-ilmetil]-benzamida;

20 4-fluoro-N-[5-(1H-indol-5-il)-tiofen-2-ilmetil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;

4-fluoro-N-[4-(1H-indol-5-il)-furan-2-ilmetil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;

N-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3*R*-il)-4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indol-6-il)-bencil]-benzamida;

25 [2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido pirimidina-4-carboxílico;

[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido pirimidina-2-carboxílico;

[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido piridazina-3-carboxílico;

5 [2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido piridazina-4-carboxílico;

[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxílico;

10 N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-4-isopropoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;

N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-3-isopropoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;

N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-trifluorometoxi-benzamida;

15 4-cloro-N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;

[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;

20 N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-trifluorometil-benzamida;

4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-3-trifluorometil-benzamida;

N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-isonicotinamida;

25 N-[3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-trifluorometil-benzamida;

4-fluoro-N-[4-fluoro-3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;

N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-trifluorometil-benzamida;

4-fluoro-N-[3-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;

5 N-[3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-trifluorometil-benzamida;

N-[3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-isonicotinamida;

N-[4-fluoro-3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-trifluorometil-benzamida;

N-[3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-isonicotinamida;

10 N-[4-fluoro-3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-isonicotinamida;

[3-(1H-indol-5-il)-bencil]-(3-pirrolidin-1-il-propil)-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

N-[3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-4-trifluorometil-

15 benzamida;

[4-fluoro-3-(1H-indol-5-il)-bencil]-(3-pirrolidin-1-il-propil)-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

[4-(1H-indol-5-il)-tiofen-2-ilmetil]-(3-pirrolidin-1-il-propil)-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

20 N-[4-(1H-indol-5-il)-tiofen-2-ilmetil]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-4-trifluorometil-benzamida;

N-[4-(1H-indol-5-il)-tiofen-2-ilmetil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-isonicotinamida;

[4-(1H-indol-5-il)-tiofen-2-ilmetil]-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

25 N-[4-(1H-indol-5-il)-tiofen-2-ilmetil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-trifluorometil-benzamida;

[4-(1H-indol-5-il)-furan-2-ilmetil]-(3-pirrolidin-1-il-propil)-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

N-[4-(1H-indol-5-il)-furan-2-ilmetil]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-4-trifluorometil-benzamida;

5 N-[4-(1H-indol-5-il)-furan-2-ilmetil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-isonicotinamida;

[4-(1H-indol-5-il)-furan-2-ilmetil]-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

N-[4-(1H-indol-5-il)-furan-2-ilmetil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-trifluorometil-benzamida;

10 N-[4-(1H-indol-5-il)-tiofen-2-ilmetil]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-isonicotinamida;

N-[4-(1H-indol-5-il)-furan-2-ilmetil]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-isonicotinamida;

N-[2-cloro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-isonicotinamida;

[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido piridin-2-carboxílico;

15 N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-nicotinamida;

N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-3-trifluorometoxi-benzamida;

N-[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-isonicotinamida;

N-[4-fluoro-3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-isonicotinamida;

20 Acetato de N-[4-fluoro-3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-trifluorometoxi-benzamida;

N-[3-(1H-indol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-isonicotinamida;

[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amida de ácido pirazina-2-carboxílico;

25 Acetato de 5-[4-fluoro-3-(4-metil-2-piridin-3-il-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-indol;

VSD

5-{4-fluoro-3-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-1H-indol;

Acetato de 5-[4-fluoro-3-(4-metil-2-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-indol;

5 Acetato de 5-{5-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1H-indol;

5-{4-fluoro-3-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-1H-indol;

5-[4-fluoro-3-(2-furan-2-il-4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-indol;

10 Trifluoro-acetato de 5-{5-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-furan-3-il}-1H-indol;

Acetato de 5-{5-[2S-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1H-indol;

5-{5-[2S-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-furan-3-il}-1H-indol;

5-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-indol;

5-[4-fluoro-3-(4-metil-2-piridin-4-il-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-indol;

15 5-{3-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-1H-indol;

Acetato de 5-{6-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-pirazin-2-il}-1H-indol;

Acetato de 5-{4-fluoro-3-[2S-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-1H-indol;

20 5-{4-fluoro-3-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-1H-indol-3-carbonitrilo;

5-[3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-fenil]-1H-indol;

5-{4-fluoro-3-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3-metil-1H-indol;

25 N-[5-(3-ciano-1H-indol-5-il)-2-fluoro-bencil]-N-(2-dimetilamino-etil)-4-fluoro-benzamida;

5-{4-fluoro-3-[2S-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-1H-indol-3-carbonitrilo;

Trifluoro-acetato de 5-{6-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-pirazin-2-il}-1H-indol;

5 4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;

5-{4-fluoro-3-[2-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-1H-pirrol[3,2-b]piridina; y

10 4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un óptico o estereoisómero de estos.

5. El compuesto como se establece en la reivindicación 2, en donde:

15

$X \equiv Y$  denota un enlace doble entre X y Y;

X es CR;

Y es N;

Z es NR;

20 tanto A, B y E son CH;

Ar es fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, piridinilo, pirazinilo, furanilo o tiofenilo;

cada R se escoge independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, flúor,

25  $CF_3$  o  $OCF_3$ ;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del otro de bencilo, fluorobencilo, fluorobenzoilo, clorobenzoilo, isopropoxibenzoilo, trifluorometilbenzoilo, fluoro-trifluorometilbenzoilo, trifluorometoxibenzoilo, tiofenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, dihidro-benzo[1,4]dioxinilcarbonilo, benzo[1,3]dioxolilcarbonilo, N-metil-aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilmetilo, N-metil-piperidinilo, piperidinilo, N-metil-pirrolidinilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, metilaminoetilo, y dimetilaminoetilo; o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido seleccionado del grupo que consiste de piperazina y diazepan; en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo y metilo.

6. El compuesto como se establece en la reivindicación 5 seleccionado del grupo que consiste de:

Clorhidrato de N-bencil-N-[3-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina;

Acetato de N-(4-fluoro-bencil)-N-[5-(1H-indazol-5-il)-piridin-3-ilmetil]-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina;

(4-fluoro-bencil)-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-pirrolidin-2S-ilmetil-amina;

(4-fluoro-bencil)-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-piperidin-4-il-amina;

N-(4-fluoro-bencil)-N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N'-metil-etano-1,2-diamina;

(4-fluoro-bencil)-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina;

5 (4-fluoro-bencil)-[4-(1H-indazol-5-il)-furan-2-ilmetil]-(1-metil-piperidin-4-il)-amina;

4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida; 4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N-(exo-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

10 4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N-(endo-8-metil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzamida;

4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-3-il)-benzamida;

15 Trifluoro-acetato de 4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-3S-il)-benzamida;

Trifluoro-acetato de 4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-pirrolidin-3R-il)-benzamida;

Trifluoro-acetato de 4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-pirrolidin-3S-il)-benzamida;

20 4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-benzamida;

4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;

25 N-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3*R*-il)-4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-benzamida;

N-[2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)-bencil]-N-(1-metil-pirrolidin-3*R*-il)-4-trifluorometil-benzamida quiral;

4-fluoro-N-[4-(1H-indazol-5-il)-furan-2-ilmetil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;

5-{4-fluoro-3-[2-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-1H-indazol;

Acetato de 5-[4-fluoro-3-(2S-tiofen-2-il-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-indazol;

5 [5-[4-fluoro-3-(2-tiofen-2-il-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-indazol;

Acetato de 5-[4-fluoro-3-(2-tiofen-2-il-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-indazol quiral;

5-{4-fluoro-3-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-1H-indazol;

5-{5-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1H-indazol;

10 5-{5-[2S-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-1H-indazol;

5-{5-[2S-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-furan-3-il}-1H-indazol;

Acetato de 5-[4-fluoro-3-(4-metil-2R-tiofen-2-il-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-indazol;

15 Acetato de 5-[4-fluoro-3-(4-metil-2S-tiofen-2-il-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-indazol; y

5-{5-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-furan-3-il}-1H-indazol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un óptico o estereoisómero de estos.

20 7. El compuesto como se establece en la reivindicación 2, en donde:

$X \equiv Y$  denota un enlace doble entre X y Y;

X es N;

Y es CR;

25 Z es NR;

tanto A, B y E son CH;

Ar es fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, piridinilo, pirazinilo, furanilo o tiofenilo;

cada R se escoge independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, CF<sub>3</sub> o OCF<sub>3</sub>;

5

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del otro de bencilo, fluorobencilo, fluorobenzoilo, clorobenzoilo, isopropoxibenzoilo, trifluorometilbenzoilo, fluoro-trifluorometilbenzoilo, trifluorometoxibenzoilo, tiofenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, dihidro-benzo[1,4]dioxinilcarbonilo, benzo[1,3]dioxolilcarbonilo, N-metil-aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilmetilo, N-metil-piperidinilo, piperidinilo, N-metil-pirrolidinilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo y dimetilaminopropilo;

15

o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido seleccionado del grupo que consiste de piperazina y diazepan; en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo y metilo.

20

8. El compuesto como se establece en la reivindicación 7 seleccionado del grupo que consiste de:

25

Clorhidrato de N-[3-(1H-benzoimidazol-5-il)-bencil]-N-bencil-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina; y

Clorhidrato de N-[3-(1H-benzoimidazol-5-il)-bencil]-N-bencil-N',N'-dimetilpropano-1,3-diamina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un óptico o estereoisómero de estos.

5

9. El compuesto como se establece en la reivindicación 2, en donde:

X  $\text{---}$  Y denota un enlace doble entre X y Y;

X es N;

10 Y es N;

Z es NR;

A, B y E son CH;

Ar es fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, piridinilo, pirazinilo, furanilo o tiofenilo;

15

R es hidrógeno, metilo o etilo;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del

otro de bencilo, fluorobencilo, fluorobenzoilo, difluorobenzoilo,

20 clorobenzoilo, isopropoxibenzoilo, trifluorometilbenzoilo, fluoro-

trifluorometilbenzoilo, trifluorometoxibenzoilo, tiofenilcarbonilo,

piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo,

dihidro-benzo[1,4]dioxinilcarbonilo, benzo[1,3]dioxolilcarbonilo,

tiofenilmetilo, N-metil-aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-

25 biciclo[2.2.2]octilmetilo, N-metil-piperidinilo, N-isopropil-piperidinilo, N-

ciclopropil-piperidinilo, piperidinilo, N-metil-pirrolidinilo, N-etil-

pirrolidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo y dimetilaminopropilo;

o

- 5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido seleccionado del grupo que consiste de piperazina y diazepan; en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo y metilo.

10

10. El compuesto como se establece en la reivindicación 9 seleccionado del grupo que consiste de:

N-[3-(1H-benzotriazol-5-il)-bencil]-N-bencil-N',N'-dimetil-propano-1,3-diamina;

15

Triclorhidrato de [5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-(4-fluoro-bencil)-pirrolidin-2*R*-ilmetil-amina;

[5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-piperidin-4-il-tiofen-2-ilmetil-amina;

[5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il-

20

amina;

N-[5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-N-(4-fluoro-bencil)-N'-metil-etano-1,2-diamina;

Clorhidrato de [5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-(1-etil-pirrolidin-2*S*-ilmetil)-(4-fluoro-bencil)-amina;

25

Clorhidrato de [5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-(4-fluoro-bencil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amina;

Clorhidrato de N-[3-(1H-benzotriazol-5-il)-bencil]-N-bencil-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina;

N-[5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-N-(1-etil-pirrolidin-2S-ilmetil)-4-fluoro-benzamida;

5 Clorhidrato de N-[3-(1H-benzotriazol-5-il)-bencil]-4-fluoro-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;

Clorhidrato de [5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido tiofen-2-carboxílico;

10 Clorhidrato de N-[5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-2,4-difluoro-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;

N-[5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-4-fluoro-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;

N-[5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-4-fluoro-N-piperidin-4-il-benzamida;

15 N-[5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-4-fluoro-N-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzamida;

N-[5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-N-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-4-fluoro-benzamida;

20 N-[5-(1H-benzotriazol-5-il)-2-fluoro-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-4-fluoro-benzamida;

5-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-benzotriazol;

5-[4-fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-1H-benzotriazol; y

5-[4-fluoro-3-[2S-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil]-1H-benzotriazol;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un óptico o estereoisómero de estos.

11. El compuesto como se establece en la reivindicación 2, en donde:

$X \text{ --- } Y$  denota un enlace sencillo entre X y Y;

X es CHR;

Y es CHR;

5 Z es NR;

A, B y E son CH;

Ar es fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, piridinilo, pirazinilo, furanilo o tiofenilo;

10 cada R se escoge independientemente de hidrógeno, metilo o etilo;

$R_1$  y  $R_2$  son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del

otro de bencilo, fluorobencilo, fluorobenzoilo, difluorobenzoilo,

clorobenzoilo, isopropoxibenzoilo, trifluorometilbenzoilo, fluoro-

15 trifluorometilbenzoilo, trifluorometoxibenzoilo, tiofenilcarbonilo,

piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo,

dihidro-benzo[1,4]dioxinilcarbonilo, benzo[1,3]dioxolilcarbonilo,

tiofenilmetilo, N-metil-aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-

biciclo[2.2.2]octilmetilo, N-metil-piperidinilo, N-isopropil-piperidinilo, N-

20 ciclopropil-piperidinilo, piperidinilo, N-metil-pirrolidinilo, N-etil-

pirrolidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo,

metilaminoetilo, dimetilaminoetilo y dimetilaminopropilo; o

$R_1$  y  $R_2$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos

25 forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido seleccionado

del grupo que consiste de piperazina y diazepan; en donde los

sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo y metilo.

12. El compuesto como se establece en la reivindicación 11 que es:

5

N-[5-(2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-2-fluoro-bencil]-N-(2-dimetilamino-etil)-4-fluoro-benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un óptico o estereoisómero de estos.

10

13. El compuesto como se establece en la reivindicación 2, en donde:

$X \text{ --- } Y$  denota un enlace sencillo entre X y Y;

X es O, S o NR;

15 Y es CO;

Z es NR;

A, B y E son CH;

Ar es fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, piridinilo, pirazinilo, furanilo o tiofenilo;

20

cada R se escoge independientemente de hidrógeno, metilo o etilo;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del otro de bencilo, fluorobencilo, benzoilo, fluorobenzoilo, difluorobenzoilo, clorobenzoilo, isopropoxibenzoilo, trifluorometilbenzoilo, fluoro-

25

trifluorometilbenzoilo, trifluorometoxibenzoilo, tiofenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo,

dihidro-benzo[1,4]dioxinilcarbonilo, benzo[1,3]dioxolilcarbonilo, tiofenilmetilo, N-metil-aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilmetilo, N-metil-piperidinilo, N-isopropil-piperidinilo, N-ciclopropil-piperidinilo, piperidinilo, N-metil-pirrolidinilo, N-etil-pirrolidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo y dimetilaminopropilo; o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido seleccionado del grupo que consiste de piperazina y diazepan; en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo y metilo.

14. El compuesto como se establece en la reivindicación 13 seleccionado del grupo que consiste de:

Clorhidrato de 6-(3-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil]-fenil)-3H-benzotiazol-2-ona;

Clorhidrato de N-(2-dimetilamino-etil)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-bencil]-benzamida;

Clorhidrato de 4-cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-bencil]-benzamida;

Clorhidrato de N-(3-dimetilamino-propil)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-il)-bencil]-benzamida;

Clorhidrato de 6-(3-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil]-fenil)-3H-benzooxazol-2-ona;

6-(5-{{(2-dimetilamino-etil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-metil}-piridin-3-il)-3H-benzooxazol-2-ona;

6-(5-{{(2-dimetilamino-etil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-metil}-furan-3-il)-3H-benzooxazol-2-ona;

5 Trifluoro-acetato de 6-(3-{{(1-etil-pirrolidin-2R-ilmetil)-(4-fluoro-bencil)-amino]-metil}-4-fluoro-fenil)-3H-benzooxazol-2-ona;

6-(4-fluoro-3-{{(4-fluoro-bencil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-metil}-fenil)-3H-benzooxazol-2-ona;

10 6-(5-{{(4-fluoro-bencil)-(1-metil-piperidin-4-il)-amino]-metil}-furan-3-il)-3H-benzooxazol-2-ona;

4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-bencil]-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-benzamida;

Cloridrato de N-(2-dimetilamino-etil)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-bencil]-benzamida;

15 N-(1-etil-pirrolidin-2-ilmetil)-4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-bencil]-benzamida;

Cloridrato de 4-cloro-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-bencil]-benzamida;

20 Trifluoro-cetato de N-(1-etil-pirrolidin-2R-ilmetil)-4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-bencil]-benzamida;

4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-bencil]-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;

Cloridrato de N-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3S-il)-4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-bencil]-benzamida;

25 Cloridrato de N-(1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3R-il)-4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-bencil]-benzamida;

N-(2-dimetilamino-etil)-4-fluoro-N-[2-fluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-  
benzooxazol-6-il)-bencil]-benzamida;

6-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3H-benzooxazol-2-ona;

6-{5-[2*R*-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-furan-3-il}-3H-  
benzooxazol-2-ona;

6-{5-[2*S*-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-furan-2-il}-3H-  
benzooxazol-2-ona;

6-{5-[2*S*-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-tiofen-3-il}-3H-  
benzooxazol-2-ona;

6-[4-fluoro-3-(2-tiofen-2-il-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3H-benzooxazol-2-ona;

6-{5-[2*S*-(4-fluorofenil)-4-metilpiperazina-1-ilmetil]-furan-3-il}-3H-benzoxazol-  
2-ona;

Acetato de 6-{5-[2*S*-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-ilmetil]-furan-3-il}-3H-  
benzooxazol-2-ona;

6-{4-fluoro-3-[2*S*-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3H-  
benzooxazol-2-ona;

Acetato de 6-{5-[2*S*-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-ilmetil]-piridin-3-il}-  
3H-benzooxazol-2-ona; y

Clorhidrato de 5-(3-{[bencil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil}-fenil)-1,3-  
dihidro-benzoimidazol-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un óptico o  
estereoisómero de estos.

15. El compuesto como se establece en la reivindicación 2, en donde:

X  $\text{---}$  Y denota un enlace sencillo entre X y Y;

X es O o CO;

Y es CHR o NR;

Z es CONR;

A, B y E son los mismos o diferentes e independientemente uno del otro son CH o N;

5

Ar es fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, piridinilo, pirazinilo, furanilo o tiofenilo;

cada R se escoge independientemente de hidrógeno, metilo o etilo;

- 10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del otro de bencilo, fluorobencilo, benzoilo, fluorobenzoilo, difluorobenzoilo, clorobenzoilo, isopropoxibenzoilo, trifluorometilbenzoilo, fluoro-trifluorometilbenzoilo, trifluorometoxibenzoilo, tiofenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo,
- 15 dihidro-benzo[1,4]dioxinilcarbonilo, benzo[1,3]dioxolilcarbonilo, tiofenilmetilo, N-metil-aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilmetilo, N-metil-piperidinilo, N-isopropil-piperidinilo, N-ciclopropil-piperidinilo, piperidinilo, N-metil-pirrolidinilo, N-etil-pirrolidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo,
- 20 metilaminoetilo, dimetilaminoetilo y dimetilaminopropilo;

o

- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido seleccionado
- 25 del grupo que consiste de piperazina y diazepan; en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo y metilo.

16. El compuesto como se establece en la reivindicación 15 seleccionado del grupo que consiste de:

5 Clorhidrato de 6-(3-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil]-fenil)-3-metil-1H-quinazolina-2,4-diona; y

Clorhidrato de 7-(3-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil]-fenil)-4H-pirido [3,2-b][1,4] oxazin-3-ona;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un óptico o estereoisómero de estos.

17. El compuesto como se establece en la reivindicación 1, en donde:

$X \text{ --- } Y$  denota un enlace doble entre X y Y;

15 X es CR;

Y es CR;

Z es NR;

A, B y E son los mismos o diferentes e independientemente uno del otro son CH o N;

20 D es CO;

Ar es fenilo, fluorofenilo, clorofenilo, piridinilo, pirazinilo, furanilo o tiofenilo;

cada R se escoge independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, flúor,

25  $\text{CF}_3$  o  $\text{OCF}_3$ ;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente uno del otro de bencilo, fluorobencilo, benzoilo, fluorobenzoilo, difluorobenzoilo, clorobenzoilo, isopropoxibenzoilo, trifluorometilbenzoilo, fluoro-trifluorometilbenzoilo, trifluorometoxibenzoilo, tiofenilcarbonilo, piridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, dihidro-benzo[1,4]dioxinilcarbonilo, benzo[1,3]dioxolilcarbonilo, tiofenilmetilo, N-metil-aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilmetilo, N-metil-piperidinilo, N-isopropil-piperidinilo, N-ciclopropil-piperidinilo, piperidinilo, N-metil-pirrolidinilo, N-etil-pirrolidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, pirrolidiniletilo, pirrolidinilpropilo, metilaminoetilo, dimetilaminoetilo y dimetilaminopropilo;

o

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están adheridos forman un heterociclo no sustituido o al menos monosustituido seleccionado del grupo que consiste de piperazina y diazepan; en donde los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, fluorofenilo, trifluorometilfenilo, piridinilo, tiofenilo, furanilo y metilo.

18. El compuesto como se establece en la reivindicación 17 que es:

[2-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-fenil]-[2S-(4-fluoro-fenil)-4-metil-piperazin-1-il]-metanona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos o un óptico o estereoisómero de estos.

19. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, incluyendo enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o derivados de este, en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes o excipientes para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño.

10

15

20

25