

PETITORIO

00001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-079191- -00000-0000

Fecha: 2007-08-02 16:04:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT

Dirección: Gyömrői út 19-21, H-1103 Budapest, Hungría

Nacionalidad o Domicilio: Budapest, Hungría

Lugar de Constitución: Hungría

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒ X

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: ÁGAINÉ CSÖNGÖR, Éva; DOMÁNY, György; GALAMBOS, János; GYERTYÁN, István; KISS, Béla; SÁGHY, Katalin y SCHMIDT, Éva

Dirección: Rozália u. 35, H-1031 Budapest, Hungría; Bimbó út 114/A, H-1022 Budapest, Hungría; Cserkút u. 40, H-1162 Budapest, Hungría; Budapesti út 18/E, H-1161 Budapest, Hungría; Nemeske u. 16/C, H-1182 Budapest, Hungría; Üllői út 60-62, H-1082 Budapest, Hungría y Széher u. 51/B, H-1021 Budapest, Hungría, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Húngaros

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/HU2006/000012

Fecha 02-FEB-06

Publicación Internacional No. WO/2006/082456

Fecha 10-AGO-06

6

Título (54)

CICLOHEXILAMIDAS COMO ANTAGONISTAS DE LA DOPAMINA D3, D2 Y 5HT1A

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 295/12, A61K 31/495, A61K 31/535, A61P 25/00

8

Prioridad

SI

☒ X

NO

☐

(33) País de Origen

HU

(32) Fecha

03-FEB-05

(31) Número de Solicitud

P05 00170

9

Comprobante de pago No. 07-31031

Fecha 17-ABR-07

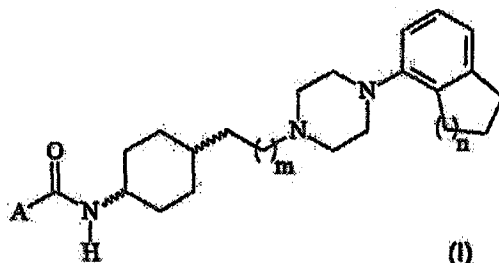
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ 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, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de búsqueda y notificación de presentación de documento de prioridad.

11

FIGURA CARATERISTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-079191-00000-0000

Fecha: 2007-08-02 16:04:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 138

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 31,031
FECHA : ABRIL 17 DE 2007

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VALOR PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5469755	17/04/2007	64.180.000,00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	482.000,00
TOTAL :			482.000,00

CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

POD-02543

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 200204 de un documento escrito en inglés, efectuada el día 20 de febrero de 2004 por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

Poder otorgado por Richter Gedeon Gyegyszeti Gyar Rt.

Texto en inglés y en español mediante el cual Richter Gedeon Gyegyszeti Gyar Rt., domiciliada H-1103 Budapest, Gyomrol út 19-21, Hungría, otorga poder a ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA DELGADO

Dado y suscrito en Budapest, el día 05 de febrero de 2004

(firmado) Dr. Polgar István, Director Propiedad Intelectual

(firmado) TALIGÁS Beáta, Gerente, International, Dosage Form Products

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

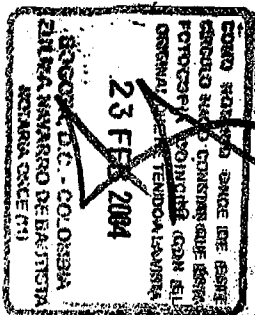
A los 05 días del mes de febrero de 2004, el suscrito Notario

DA FE

1. Que Dr. POLGAR István y TALIGÁS Beáta, mayores y domiciliado en H-1026 Budapest, Torokvés, lejtő 2., Hungría H-1173 Budapest, 517. u. 5, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Director, Propiedad Intelectual, Gerente Internacional de la persona jurídica Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.
4. Que la persona jurídica Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt. tiene sede en H-1103 Budapest, Gyomrol út 19-21., Hungría, está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga la cesión está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fecha y de su origen o procedencia.



Extracto de Registro Comercial expedido por la Corte Metropolitana como Corte que
lleva registro de sus actuaciones el 02 de febrero de 2004

Licencia inglesa N°: IM/IGKOD/2003/KÖZI/937
Archivo N°: 6026-6027/2004.

Por medio del presente certifico que el "PODER" anexo ha sido firmado en mi presencia por
encima de sus nombres respectivamente por _____ Dr. POLGÁR

István (segundo apellido: Weisz Rózsa, domiciliado en H-1026 Budapest, Törökvész lejtő 2.
/Hungria/) quien estableció su identidad exhibiendo su tarjeta de identidad húngara N° AU-
VI.696705 y por _____ TALIGÁS Beáta (segundo apellido:
Végh Erzsébet, domiciliado en H-1173 Budapest, 517. utca 5. /Hungria/), quien estableció su
identidad exhibiendo su tarjeta de identidad húngara N° AN317115.

Ambas personas son signatarios debidamente autorizados de la compañía Richter Gedeon
Vegyészeti Gyár Rt. (sede registrada: H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., número de registro:
Cg. 01-10-040944), una sociedad registrada y existente de acuerdo con las leyes y reglamentaciones
húngaras y la cual se encuentra involucrada en actividades compatibles con sus fines sociales.

Budapest, febrero 5 del año 2004 (dos mil cuatro).

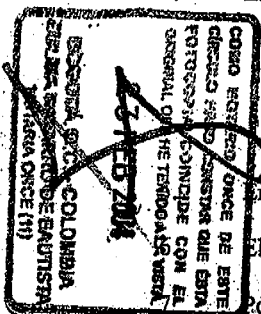
(firmado) dr. Komáromi József, Notario Civil Sustituto

(Aparece sello en tinta azul)

Jaime A. Garavito B
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE DE
Res 034 de Enero 11 de 1993
MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLA

1. País: República de Hungría
Este documento público
2. Ha sido firmado por dr. Komáromi József
3. Quien actúa en calidad de (palabra en Húngaro)
4. Lleva el sello de (Texto en húngaro: "dr. Fullér Kriztina budapesti Közjegyző")



Certificado

En Budapest

El (fecha en húngaro)

Por el Ministro de Justicia de la República de Hungría

8. N° IM/NEMZ/2004/EHT-14095

9. Sello (Sello redondo en tinta azul del Ministerio de Justicia de la República de Hungría)
10. Firma (firma ilegible) Dr. Szöcs Tibor (Debajo aparece palabra en húngaro)

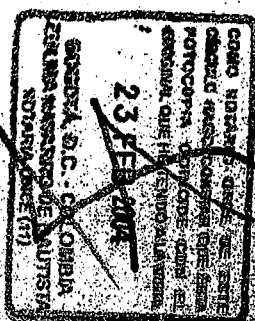
La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime A. Garavito B.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá

Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Seg. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



7

00007

BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA
RAISBECK, LARA, RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELÉFONO: 634-1500

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

Name of the Company

H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., Hungary

domiciled in

Address, city, country

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or OLGA
GEORGETTE OTERO and/or RICARDO METKE
and/or JUAN PABLO GONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of Bogotá
D.C., Colombia, a full and sufficient power of attorney
to obtain the protection of

my (our) Industrial property and against the unfair
competition, for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent me (us) before any authorities or
persons, with or without jurisdiction, specially those
administrative, administrative contentious and judicial,
as well as before Arbitration Court, in all matters
concerning the following: a) Obtainment of patents,
utility models, industrial designs, integrated circuits
layout-designs and vegetal varieties; the registration of
trademarks, denominations of origin, commercial
names, trade emblems, slogans and domain names; its
renewal, assignment, change of name or domicile,
voluntary cancellation; and the registration of licenses
of use of the above rights; b) Processes of protection to
the consumer, unfair competition, oppositions,
cancellations, nullity, precautionary injunctions,
infringement, granting of licenses, writ mandamus, the
protection of trade secrets, and in general the civil,
penal, and administrative processes relating to those
rights. And that in all the above matters they may
substitute this Power of Attorney, compromise,
conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel,
receive, resign, and ratify acts done by representatives
without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of
this company by the aforementioned attorneys with
respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in **Budapest**

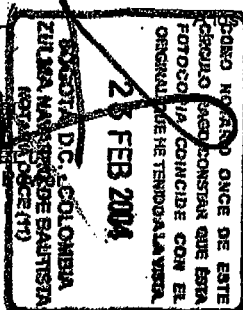
On the **5th** day of **February**, 2004

Dr. POLGAR István

Director

Intellectual Property

Signature of the person issuing the



PODER

La abajo firmada.

RICHTER

GEDEON

VEGYÉSZETI

GYÁR RT.

Nombre de la Compañía

domiciliada en

Dirección, ciudad, país

**H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.,
Hungria**

declara por el presente otorgar a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o OLGA
GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO GONCHA**

con domicilio en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá
D.C., Colombia, poder especial amplio y suficiente,
para obtener la protección de:

mi (nuestra) propiedad Industrial y contra la
competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a
los dichos apoderados para que me (nos) representen
ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no
jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso administrativo y judicial,
así como los tribunales de arbitramento, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de
patentes de invención, modelos de utilidad, diseños
industriales, esquemas de trazado de circuitos
integrados y variedades vegetales; el registro de
marcas, denominaciones de origen, nombres
comerciales, enseñanzas, lemas comerciales y nombres
de dominio; su renovación, traspaso, cambio de
nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro
de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos
para la protección del consumidor, competencia
desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades,
medidas cautelares, infracciones, concesión de
licencias, la tutela, la protección de secretos
industriales, y en general procesos civiles, penales,
administrativos relacionados con estos derechos. Y
para que en todos los asuntos arriba determinados,
puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,
admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir,
renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento
en los mismos asuntos, por cualquiera de los
mencionados apoderados en representación de ésta
sociedad.

Dado y firmado en **Budapest**

5 días del mes de **Febrero** de 2004

TALIGAS Beata

Manager

International, Dosage Form Products
Firma de la persona que firma el Poder

MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3746
TELÉFONO: 634-1500

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 5th day of February

at the undersigned Notary

CERTIFIES

That 1) Dr. POLGÁR István

2) TALIGÁS Beáta

of legal age and domiciled in

1) H-1026 Budapest, Törökvész lejtő 2., Hungary
2) H-1173 Budapest, 517. u. 5.

set his hand on the foregoing document.

That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

That the grantor has executed the foregoing document as

1) Director, Intellectual Property
2) Manager International, Dosage Form Products

of the judicial person

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

That the judicial person

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

having its home office in

H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., Hungary

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Trade Register Extract issued by
the Metropolitan Court as Court of
Registration on 2nd February 2004

Notary Public

Notarial certification of

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 5 días del mes de Febrero

de 2003, el suscrito Notario

DA FE

1. Que Dr. POLGÁR István
TALIGÁS Beáta

mayor y domiciliado en

H-1026 Budapest, Törökvész lejtő 2., Hungria
H-1173 Budapest, 517. u. 5

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su

carácter de Director, Propiedad Intelectual
Gerente Internacional

de la persona jurídica

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

4. Que la persona jurídica

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.

con sede en

H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.,
Hungria

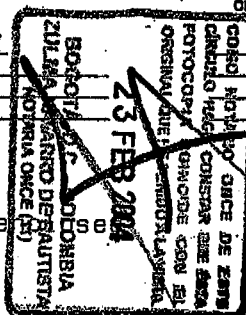
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legítima.

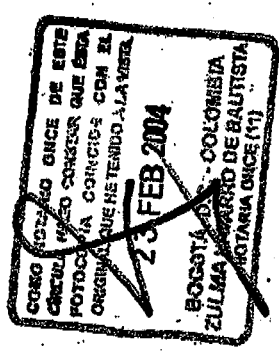
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Extracto de Registro comercial
expedido por la Corte Metropoli
na como corte que lleva registr
de sus actuaciones el 2 de
febrero de 2004

El Notario Público



00000



dr. Fullér Krisztina közjegyző

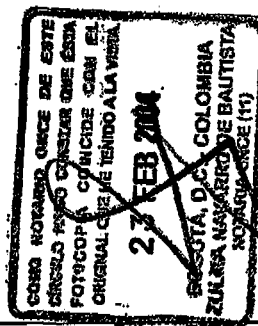
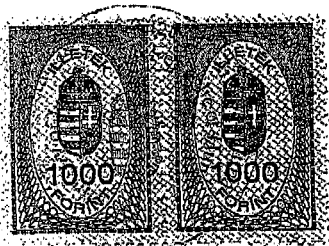
Budapest XIV., Szobránc u. 1. - 1581 Budapest, Pf. 44.- Telefon: 467-0320, 467-0323 - Fax: 467-0325

English Licence No.: IM/IGKOD/2003/KÖZJ/937.
File No.: 6026-6027/2004.

---I hereby certify that the "POWER OF ATTORNEY" attached has been signed in my presence above their name respectively by ---
- **Dr. POLGÁR István** (mother's maiden name: Weisz Rózsa, domiciled at H-1026 Budapest, Törökvész lejtő 2. /Hungary/) who established his identity by his Hungarian identity card N° AU-VI.696705, and by ---
- **TALIGÁS Reáta** (mother's maiden name: Végh Erzsébet, domiciled at H-1173 Budapest, 517. utca 5. /Hungary/), who established her identity by her Hungarian identity card N° AN317115. ---
Both persons are duly authorised signatory of the company **Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt.** (registered seat: H-1103 Budapest, Gyömrői út 19-21., registration number: Cg. 01-10-040944), a company registered and existing according to the Hungarian laws and regulations, and which is engaged in activities compatible with its corporate purposes. ---
---Budapest this 5th (fifth) day of February in the year of 2004 (two thousand and four) ---


dr. Komáromi József
Civil Law Notary Substitute





APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Ország: **MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Pays: **RÉPUBLIQUE DE HONGRIE**
Country: **REPUBLIC OF HUNGARY**

Ezt a közokiratot
Le présent acte public
This public document

2. írta alá: **dr. Komáromi József**
a été signé par: _____
has been signed by: _____

3. minőségben eljárva: **közjegyzőhelyettes**
agissant en qualité de: _____
acting in the capacity of _____

Az okirat pecsétjével
(bélyegzőlenyomatával) van ellátva **dr. Fullér Krisztina budapesti közjegyző**
est revêtu du (timbre de) _____
bears the seal/stamp of _____

Tanúsítja
Atteste
Certified

5. helység
a _____ **Budapest** _____
at _____

6. időpont: év **2004.** hónap **február** nap **11.**
le: (an) (mois) (jour)
date (year) (month) (day)

7. kiállító: **A MAGYAR KÖZTÁRSASÁG IGAZSÁGÜGYI MINISZTERIUMA**
par: **LE MINISTÈRE DE LA JUSTICE DE LA RÉPUBLIQUE DE HONGRIE**
by: **MINISTRY OF JUSTICE OF THE REPUBLIC OF HUNGARY**

8. Ügyszám: **IM/NEMZ/2004/HIT 1/1095.**
Sous No.: _____
No.: _____

9. Pecsét (bélyegzőlenyomat):
Seal (stamp):

10. Alírást: **Dr. Szócs/Tibor**
Signature: **osztályvezető**



Cuadro No. VIII(ii) DECLARACIÓN: DERECHO A SOLICITAR Y A QUE SEA OTORGADA UNA PATENTE

La declaración se debe adecuar a la redacción estandarizada suministrada en la sección 212; ver notas a los cuadros Nos. VIII, VIII(i) a (v) (en general) y en las notas específicas en el cuadro No. VIII(ii). Si este cuadro no se utiliza, esta hoja no debe ser incluida en la solicitud.

Declaración del derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, ha solicitar y a que le sea otorgada una patente (reglas 4.17(ii) y 51bis. 1(a) (ii)), en caso de que la declaración bajo la regla 4.17 (iv) no sea apropiado:

En relación con esta solicitud internacional

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT. tiene derecho a solicitar y a que le sea otorgada una patente en virtud de lo siguiente:

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT. tiene derecho como empleador de los inventores

ÁGAINÉ CSONGOR, Éva
DOMÁNY, György
GALAMBOS, János
GYERTYÁN, István
KISS, Béla
SÁGHY, Katalin
SCHMIDT, Éva

Esta declaración se hace para los propósitos de todas las designaciones (excepto la designación de los Estados Unidos de América)

Box No. VIII (ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to this international application

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT. is entitled as employer of the inventors

ÁGAINÉ CSONGOR, Éva

DOMÁNY, György

GALAMBOS, János

GYERTYÁN, István

KISS, Béla

SÁGHY, Katalin

SCHMIDT, Éva

This declaration is made for the purposes of all designations
(except the designation of the United States of America)

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (ii)".

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
10 August 2006 (10.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/082456 A1(51) International Patent Classification:
C07D 295/12 (2006.01) A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(74) Common Representative: RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.; Gyömrői út 19-21, H-1103 Budapest (HU)

(21) International Application Number:
PCT/HU2006/000012

(22) International Filing Date: 2 February 2006 (02.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P05 00170 3 February 2005 (03.02.2005) HU(71) Applicant (for all designated States except US):
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.
[HU/HU]; Gyömrői út 19-21, H-1103 Budapest (HU).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ÁGAINÉ CSONGOR, Éva [HU/HU]; Rozália u. 35, H-1031 Budapest (HU). DOMÁNY, György [HU/HU]; Bimbó út 114/A, H-1022 Budapest (HU). GALAMBOS, János [HU/HU]; Cserkút u. 40, H-1162 Budapest (HU). GYERTYÁN, István [HU/HU]; Budapesti út 18/E, H-1161 Budapest (HU). KISS, Béla [HU/HU]; Nemeske u. 16/C, H-1182 Budapest (HU). SÁGHY, Katalin [HU/HU]; Üllői út 60-62, H-1082 Budapest (HU). SCHMIDT, Éva [HU/HU]; Széher u. 51/B, H-1021 Budapest (HU).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, 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).

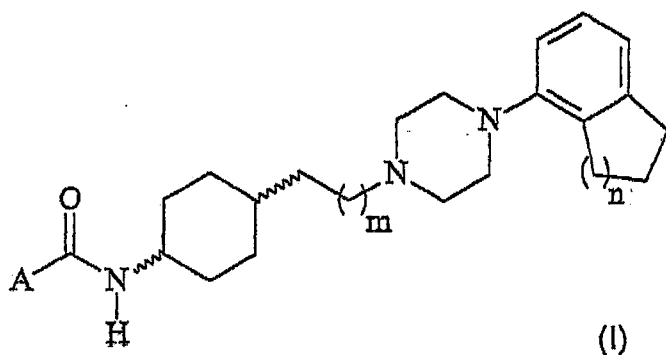
Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report

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

(54) Title: CYCLOHEXYLAMIDES AS DOPAMINE D₃, D₂ AND 5HT_{1A} ANTAGONISTS

(I)

(57) Abstract: The present invention relates to new dopamine D₃ and D₂ and serotonin 5-HT_{1A} receptor subtype preferring ligands of formula (I); wherein A represents alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or a group of formula -NR₁R₂, wherein R₁ and R₂ represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl or R₁ and R₂ form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) a heterocyclic ring; m is an integer of 0 to 1; n is an integer of 1 to 2, and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereoisomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, to the processes for producing the same,to pharmacological compositions containing the same and to their use in therapy and/or prevention of a condition which requires modulation of dopamine and/or 5-HT_{1A} receptors.

New compounds with therapeutic effect

Field of the Invention

The present invention relates to new dopamine D_3 and D_2 and serotonin $5-HT_{1A}$ receptor subtype preferring ligands of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, to the processes for producing the same, to pharmacological compositions containing the same and to their use in therapy and/or prevention of a condition which requires modulation of dopamine and/or $5-HT_{1A}$ receptors.

Description of the prior art

Cyclohexane derivatives being useful in the therapy for the treatment of pain are described in patent application WO 99/67206.

Compounds containing both tetraline and piperazine rings, are described in JP 1998152470. The compounds possess potent blocking activities against D_4 receptors and high affinities for serotonin-2 ($5-HT_2$), muscarinic (M_1) and adrenergic alpha 1 and alpha 2 receptors.

Such compounds, however, which contain cyclohexane, indane or tetraline and piperazine ring together in one compound, are not mentioned in any publication.

Besides, the compounds mentioned in the above publications are not declared or even not suggested having activity on the dopamine D_3 and/or D_2 and/or serotonin $5-HT_{1A}$ receptors.

Summary of the Invention

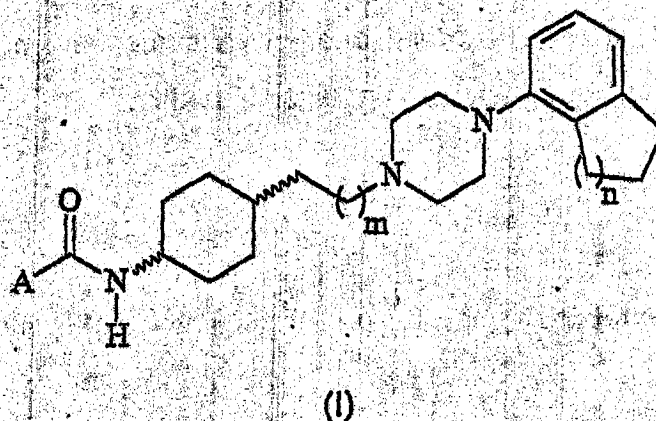
Surprisingly it was found that in contrast to the known above mentioned structurally analogous compounds the new derivatives of formula (I) of the present invention have high or very high affinity to dopamine D_3 receptors and moderate to high affinity to dopamine D_2 receptors always in such a combination that the D_3

affinity is 5 to 150 fold higher than the D_2 affinity. Moreover, the compounds have also high affinity to serotonin $5-HT_{1A}$ receptors but their affinity to these receptors is 3-20 fold less than to dopamine D_3 receptors. The order of receptor binding potency of the compounds of formula (I) is typically the following: $D_3 > 5-HT_{1A} > D_2$. Their affinity to α -1 adrenoceptors is mild assuring high (i.e. 50-800 fold) D_3 selectivity.

The threefold (i.e. D_3 , D_2 and $5-HT_{1A}$) receptor functional antagonism coupled in the above mentioned particular proportion is especially important as it allows the simultaneous manifestation of the beneficial effects of modulation of all the three (D_3 , D_2 and $5-HT_{1A}$) receptors, however, without the appearance of the known disadvantages of each individual receptor action.

This type of new molecules belonging to the structure of formula (I) will be referred further on in this application as " $D_3/5-HT_{1A}/D_2$ ligands".

The invention relates to new piperazine derivatives of formula (I):



wherein

A represents alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) a heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

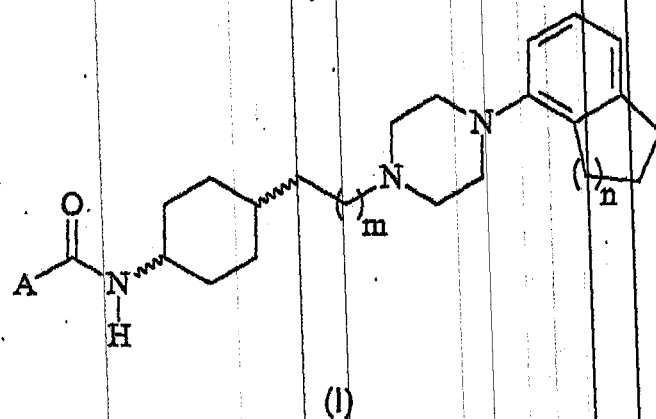
n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, to the processes for producing the same, to

pharmacological compositions containing the same and to their use in therapy and/or prevention of pathological conditions which require the modulation of dopamine and/or serotonin receptors such as psychoses (e.g. schizophrenia, schizo-affective disorders, etc.), drug (e.g. alcohol, cocaine and nicotine, opioids, etc.) abuse, cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to-moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, eating disorders (e.g. bulimia nervosa, etc.), attention deficit disorders, hyperactivity disorders in children, psychotic depression, mania, bipolar disorder, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders (e.g. Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, tardive dyskinesias), depression and depressive states, anxiety disorders, sexual dysfunction, sleep disorders, emesis, aggression, autism.

Detailed description of the invention

The invention relates to new piperazine derivatives of formula (I):



wherein

A represents alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) a heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

When A or R₁ and/or R₂ represent alkyl, the alkyl moiety may be selected from an optionally substituted straight or branched chain containing 1 to 6 carbon atoms.

When A or R₁ and/or R₂ represent alkenyl, the alkenyl moiety may contain 2 to 7 carbon atoms and 1 to 3 double bonds.

When A or R₁ and/or R₂ represent aryl, the aryl moiety may be selected from an optionally substituted mono- or bicyclic aryl, such as phenyl, naphthyl group.

When A or R₁ and/or R₂ represent cycloalkyl, the cycloalkyl moiety may be selected from an optionally substituted mono-, bi- or tricyclic cycloalkyl group, such as cyclohexyl or adamantyl.

When A or R₁ and/or R₂ represent heteroaryl, the heteroaryl may be an optionally substituted monocyclic, bicyclic or tricyclic aromatic heterocyclic group containing 1 to 6 heteroatoms selected from O, N or S.

When R₁ and R₂ form with the adjacent nitrogen atom a heterocyclic ring it may be saturated or unsaturated, optionally substituted monocyclic or bicyclic ring, which may contain further heteroatoms selected from O, N, or S.

The invention relates also to the salts of compounds of formula (I) formed with acids.

Both organic and inorganic acids can be used for the formation of acid addition salts. Suitable inorganic acids can be for example hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid and phosphoric acid. Representatives of monovalent organic acids can be for example formic acid, acetic acid, propionic acid, and different butyric acids, valeric acids and capric acids. Representatives of bivalent organic acids can be for example oxalic acid, malonic acid, maleic acid, fumaric acid and succinic acid. Other organic acids can also be used, such as hydroxy acids for example citric acid, tartaric acid, or aromatic carboxylic acids for example benzoic acid or salicylic acid, as well as aliphatic and aromatic sulfonic acids for example methanesulfonic acid, naphthalenesulfonic acid and p-toluenesulfonic acid. Especially valuable group of the acid addition salts is in which the acid component itself is physiologically acceptable and does not have therapeutical effect in the applied dose or it does not have unfavourable influence on the effect of the active ingredient. These acid addition salts

are pharmaceutically acceptable acid addition salts. The reason why acid addition salts, which do not belong to the pharmaceutically acceptable acid addition salts belong to the present invention is, that in given case they can be advantageous in the purification and isolation of the desired compounds.

Solvates and/or hydrates of compounds of formula (I) are also included within the scope of the invention.

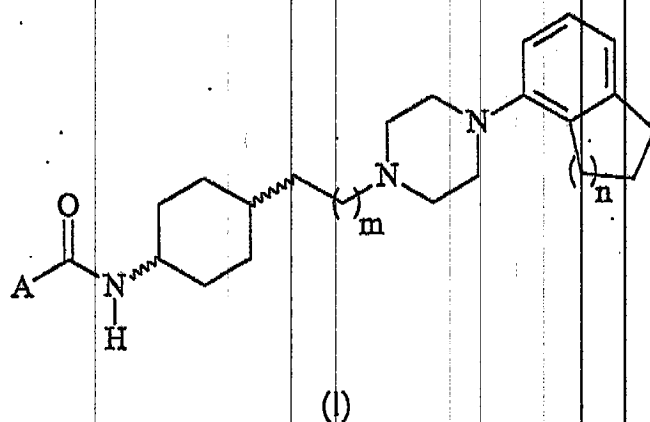
The compounds of formula (I) exist in the form of *cis* and *trans* isomers with respect to the configuration of the cyclohexane ring. These and their mixtures are likewise within the scope of the present invention. The compounds of the invention are preferably in *trans* configuration.

Certain compounds of formula (I) when the compound contains C₂₋₇ alkenyl group can exist in the form of *cis*- and/or *trans*- isomers. These are likewise within the scope of the present invention including all such isomers and the mixtures thereof.

Certain compounds of formula (I) can exist as stereoisomers and diastereomers, too. These and the mixtures thereof are likewise within the scope of the present invention.

As the invention relates also to the salts of compounds of formula (I) formed with acids, especially the salts formed with pharmaceutically acceptable acids, the meaning of compound of formula (I) is either the free base or the salt even if it is not referred separately.

Preferred compounds of the invention are those compounds of formula (I):



wherein

A represents alkyl, or

a group of formula -NR₁R₂, wherein

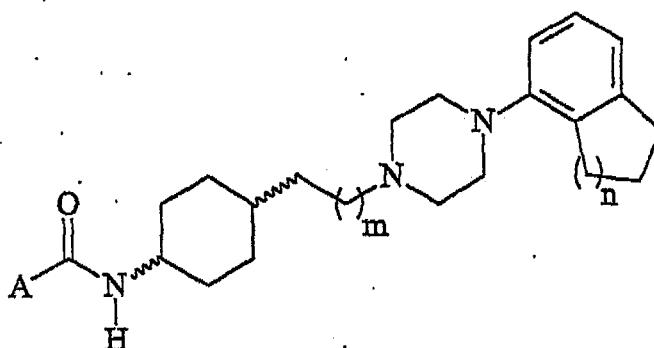
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) selected from O, N, or S a monocyclic saturated heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

Particularly preferred compounds of the invention are those compounds of formula (I):



(I)

wherein

A represents C_{1-4} alkyl, or

a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or C_{1-4} alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and an oxygen atom a morpholine ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

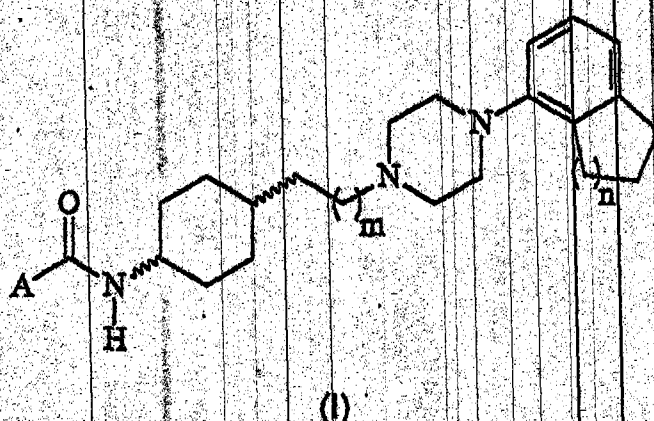
and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

The invention also relates to the pharmaceutical compositions containing the compounds of formula (I) as active ingredient.

Further subject of the present invention is the pharmaceutical manufacture of medicaments containing compounds of formula (I), as well as the process of

treatments and/or prevention with these compounds, which means administering to a mammal to be treated - including human - effective amount/amounts of compounds of formula (I) of the present invention as such or as medicament.

The present invention also provides a process (Method A) for preparing compounds of formula (I):



wherein

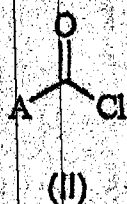
A represents alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) a heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

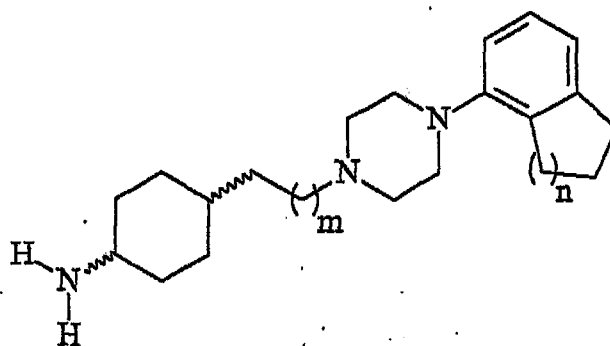
n is an integer of 1 to 2,

by reacting an acid- or carbamoylchloride of formula (II):



wherein A is as described above for the formula (I);

with an amine of formula (III):

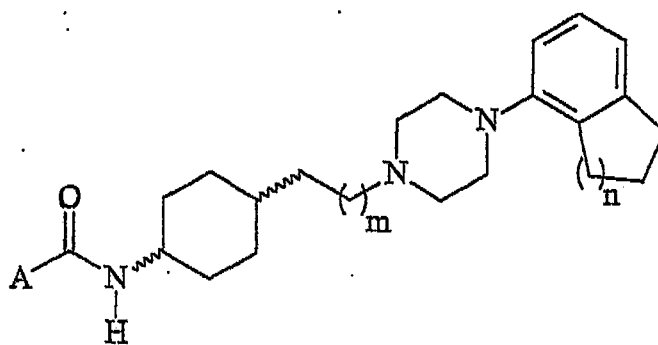


(III)

wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),
or derivatives thereof.

The reaction may be carried out by known methods, preferably by suspending or dissolving the appropriate amine of formula (III) or a salt thereof in a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran, dimethylformamide or chlorinated hydrocarbons or hydrocarbons) and adding the appropriate acid- or carbamoylchloride of formula (II) to this suspension or solution, in the presence of a base (e.g. triethylamine). The reaction can be carried out advantageously between -10°C and 60°C . The reactions are followed by thin layer chromatography. The necessary reaction time is about 6-60 h. The work-up of the reaction mixture can be carried out by different known methods. The products can be purified, e.g. by crystallization or by column chromatography.

Another process (Method B) of the present invention for preparing the compounds of formula (I):



(I)

wherein

A represents a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_2 represents hydrogen, and

R_1 represents a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

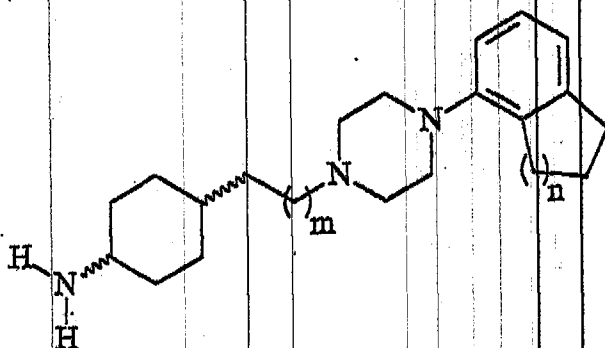
is reacting the isocyanate of formula (IV):



(IV)

wherein the meaning of R_1 is as described above for the formula (I),

with an amine of formula (III):



(III)

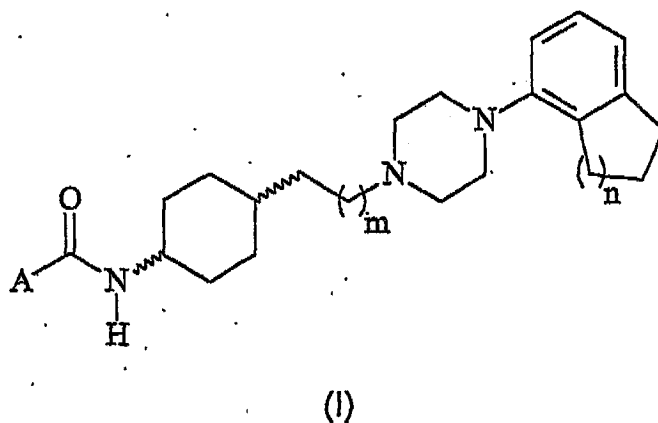
wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),

or derivatives thereof.

The reaction may be carried out by known methods, preferably by suspending or dissolving the appropriate amine of formula (III) or a salt thereof in a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran, dimethylformamide or chlorinated hydrocarbons or hydrocarbons) and adding the appropriate isocyanates of formula (IV) to this suspension or solution, if necessary, in the presence of a base (e.g. triethylamine). The reaction can be carried out advantageously between 5 °C and 50 °C. The reactions are followed by thin layer chromatography. The necessary reaction time is about 6-10 h. The work-up of the reaction mixture can be carried out by different

known methods. The products can be purified, e.g. by crystallization or by column chromatography.

Another process (Method C) of the present invention for preparing compounds of formula (I):



wherein

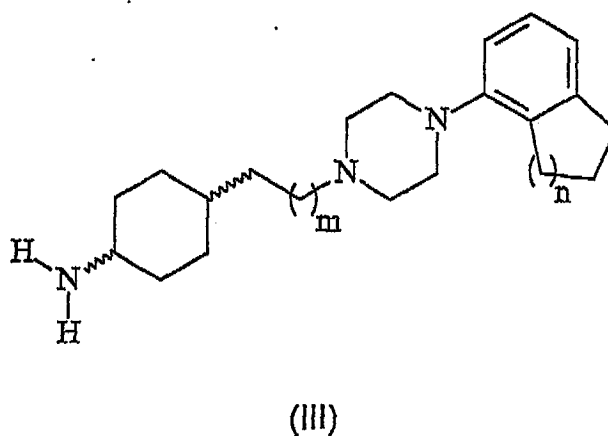
A represents a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) a heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

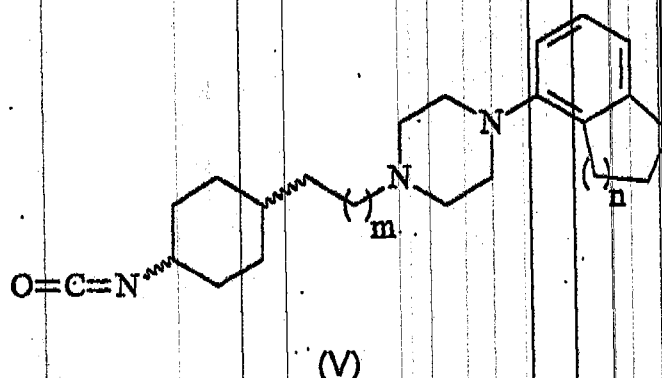
is reacting an amine of formula (III):



wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),

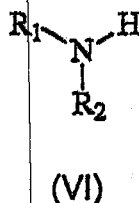
or derivatives thereof,

with a carbonic acid derivative to obtain an isocyanate derivative of formula (V):



wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),

and reacting in situ the new isocyanate derivative of formula (V) with an amine of formula (VI):



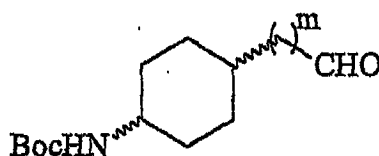
wherein R_1 and R_2 are as described above for the formula (I),
or derivatives thereof.

The above reaction may be carried out by known methods. Preferably the transformation of an amine of formula (III) to isocyanate derivative of formula (V) may be carried out in an aprotic solvent (e.g. tetrahydrofuran, chlorinated hydrocarbons) by the use of an appropriate carbonic acid derivative (e.g. phosgene, diphosgene, triphosgene) in the presence of a base (e.g. triethylamine), advantageously between $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ and room temperature. To the thus obtained solution or suspension an appropriate amine of formula (VI) is added in the form of base or salt formed with organic or inorganic acid. The necessary reaction time is between 2-24 hours. The work-up of the reaction mixture can be carried out by different known methods. The products can be purified, e.g. by crystallization or by column chromatography.

The acid- or carbamoylchlorides of formula (II) and isocyanates of formula (IV) and the amines of formula (VI), wherein R_1 and R_2 are as defined above, are either commercially available or can be synthesized by different known methods.

The amines of formula (III) and the isocyanates of formula (V) wherein $m=0$ or 1 and $n=1$ or 2 are new compounds and are also included within the scope of the present invention.

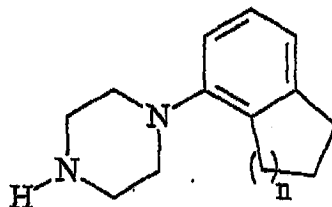
The new amines of formula (III) are synthesized by known methods, e.g. reacting an aldehyde of formula (VII):



(VII)

wherein the meaning of m is as described above for the formula (I) and Boc is tert-butoxycarbonyl group,

with a piperazine of formula (VIII):



(VIII)

wherein the meaning of n is as described above for the formula (I), under the circumstances of reductive amination, then removing the protecting group.

The reaction may be carried out in an inert solvent (e.g. chlorinated hydrocarbons, alkanols or ethers) in the presence of a reductive agent, for example, sodium borohydride, sodium cyanoborohydride or sodium triacetoxyborohydride. The reaction temperature is usually between 0°C and room temperature. The necessary reaction time is about 2-24 h. Deprotection may be carried out using trifluoroacetic acid or hydrochloric acid in a suitable solvent.

Compounds of formula (VII) and (VIII) are known (e.g. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001: 11(16) 2177-80; J. Med. Chem. 2000: 43(9) 1878-85; WO 2004/99150; Collection of Czech. Chem. Comm. 1975: 40(5) 1612-22).

The obtained compounds of formula (I) can be transformed into the salts thereof with acids and/or liberated the compounds of formula (I) from the obtained acid addition salts by treatment with a base, and/or the *cis*- and/or *trans*-isomers and/or the stereoisomers and/or diastereomers can be separated and/or can be transformed into hydrates and/or solvates thereof.

The separation of *cis*- and *trans* isomers either of compounds of formula (I) or of formula (III) or the protected derivatives of the latter, or of formula (V) is carried out by conventional methods, e.g. by chromatography and/or crystallization, or the *cis* and *trans* isomers of formula (I) can be prepared from the pure *cis* or *trans* precursor.

The compounds of formula (I) of the present invention, in contrast to known psychotropic drugs, have been found to exhibit very high affinity for dopamine D₃ receptors, high affinity to serotonin 5-HT_{1A} receptors and moderate activity toward D₂ receptors and less affinity to adrenergic alpha-1 receptors. The compounds are expected to be useful in the treatment of disease states and/or prevention the same in which dopamine D₃ and/or D₂ and/or serotonin 5-HT_{1A} receptors are involved in the disease pathology and thus their modulation is required.

Dysfunction of the dopaminergic neurotransmitter system is involved in the pathology of several neuropsychiatric and neurodegenerative disorders, such as schizophrenia, drug abuse and Parkinson's disease, respectively. The effect of dopamine is mediated via at least five distinct dopamine receptors belonging to the D₁- (D₁, D₅) or the D₂- (D₂, D₃, D₄) families. D₃ receptors have been shown to have characteristic distribution in the cerebral dopaminergic systems. Namely, high densities were found in certain limbic structures, such as nucleus accumbens and islands of Calleja. Therefore, preferential targeting of the D₃ receptors may be a promising approach for more selective modulation of dopaminergic functions and consequently for successful therapeutic intervention in several abnormalities, such as schizophrenia, emotional or cognitive dysfunctions (Sokoloff, P. et al.: Nature 1990, 347:146; Schwartz, J.C. et al.: Clin. Neuropharmacol. 1993, 16:295; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49:231), addiction (Pilla, C. et al.: Nature 1999, 400, 371),

Parkinson's disease (Levant, B. et al.: CNS Drugs 1999, 12:391, Joyce, J.N.: Pharmacol. Therap. 2001, 90:231), anxiety (Rogoz et al., Pol. J. Pharmacol. 2000, 52:459) or pain (Levant, B. et al.: Neurosci. Lett. 2001, 303:9).

The dopamine D₂ receptors are widely distributed in the brain and are known to be involved in numerous physiological functions and pathological states. D₂ antagonists are widely used drugs as antipsychotics, for example. However, it is also well known that massive antagonism of the D₂ receptors leads to unwanted side-effects such as extrapyramidal motor symptoms, psychomotor sedation, cognitive disturbances and endocrine alterations. These side effects seriously restrict the therapeutic utilization of D₂ antagonist compounds. (Wong, A.H.C. et al.: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27:269).

It was found in animal experiments that partial agonism at 5-HT_{1A} receptors enhances antipsychotic actions of dopamine antagonism (Evenden, J.L.: Psychopharmacol. 1992, 109:134.) and may inhibit appearance of catalepsy (predictor of extrapyramidal side effects) the consequence of striatal dopamine D₂ receptor blockade (Lucas, G. et al.: Psychopharmacol. 1997, 131:57., Prinssen, E.P. et al.: Eur. J. Pharmacol. 2002, 453:217., Haleem, D.J. et al.: Progr. Neuro-Psychopharmacol. 2004, 28:1323.) It has also been demonstrated that 5-HT_{1A} agonism contributes to increase of prefrontal dopamine release an effect which may be potentially beneficial in negative symptoms and cognitive deficits in schizophrenia (Li, X.-M. et al.: Psychopharmacol. 1998, 136:153., Millan, M.J.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 295:853; Ichikawa, J. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 291:1227).

Depression and anxiety are frequently co-morbid diseases of schizophrenia (Stahl, S.M.: 2002, Essential Psychopharmacology of Antipsychotics and Mood Stabilizers. Cambridge University Press). 5-HT_{1A} receptors are potential targets in the treatment of anxiety (Barret, J.E. et al.: Psychopharmacol. 1993, 112:1; De Vry, J.: Psychopharmacol. 1995, 121:1). Indeed, a partial agonist of 5-HT_{1A} receptors has already been introduced for the treatment of anxiety (Fulton, B. et al.: CNS Drugs 1997, 7:68.) and some others are in clinical testing. Animal experiments also indicate that 5-HT_{1A} agonists may be useful in the treatment of depression (De Vry, J. Psychopharmacol. 1995, 121:1, Koek, W. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 287:266). It is thought, that 5-HT_{1A} agonist properties of some known antipsychotics

(Newman-Tancredi, A. et al.: Eur.J. Pharmacol. 1998, 355:245, Saller, C.F. et al. Psychopharmacol. 1993, 112:285, Jordan, S. et al.: Eur. J. Pharmacol. 2002, 441:137) greatly contributes to their beneficial actions in the treatment of bipolar depression or depressive syndrome of schizophrenia.

The present invention provides novel compounds of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof which have very high affinity to dopamine D₃ receptors (IC-50 values are less than 2 nM) and – simultaneously – have high affinity to 5-HT_{1A} receptors (IC-50: 1-20 nM) and moderate affinity to D₂ receptors (IC-50 values between 10 and 40 nM) always in such combination that the D₃ affinity is 5 to 150 higher than the D₂ and 3-20 fold higher than the 5-HT_{1A} affinity. The order of receptor binding potency of the compounds of formula (I) is typically the following: D₃ > 5-HT_{1A} > D₂.

In a further aspect of the present invention it provides a method of treating conditions which require preferential modulation of dopamine D₃, and/or D₂ and/or serotonin 5-HT_{1A} receptors, for example psychoses (e.g. schizophrenia, schizoaffective disorders), cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to-moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, bipolar disorder, paranoid and delusional disorders, dyskinetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, tardive dyskinesia, eating disorders (e.g. bulimia nervosa), attention deficit disorders, hyperactivity disorders in children, depression and depressive states, anxiety disorders, sexual dysfunction, sleep disorders, emesis, aggression, autism and drug abuse, which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

The invention also provides the use of a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of conditions which require modulation of dopamine and/or serotonin receptors especially that of dopamine D₃ and/or D₂ and/or serotonin 5-HT_{1A} receptors.

A preferred use for D₃/5-HT_{1A}/D₂ ligands according to the present invention is in the treatment of schizophrenia, schizo-affective disorders, cognitive impairment accompanying schizophrenia, mild-to-moderate cognitive deficits, dementia, psychotic states associated with dementia, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders, dysknetic disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic induced parkinsonism, depression and depressive states, anxiety disorders, drug abuse (e.g. cocaine abuse).

The particular combination of the three receptor-actions described above allows the simultaneous manifestation of the beneficial actions of both the D₃ antagonism and 5-HT_{1A} functional antagonism (e.g. cognitive enhancer effect, inhibition of extrapyramidal motor symptoms, inhibitory action on drug abuse, anxiolysis and antidepressive action) and that of the D₂ antagonism (e.g. antipsychotic effect). Furthermore, the same combination surprisingly results in cancelling out the disadvantageous features of D₂ antagonism (e.g. extrapyramidal symptoms, psychomotor sedation, cognitive disturbances).

For use in medicine, the compounds of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof are usually administered as a standard pharmaceutical composition. The present invention therefore provides in a further aspect pharmaceutical compositions comprising a new compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof and physiologically acceptable carriers.

The compounds of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof may be administered by any convenient method, for example by oral, parental, buccal, sublingual, nasal, rectal or transdermal administration and the pharmaceutical compositions adapted accordingly.

The compounds of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof which are active when given

orally can be formulated as liquids or solids, for example syrups, suspensions or emulsions, tablets, capsules and lozenges.

A liquid formulation of the compounds of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof generally consists of a suspension or solution of the compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof in a suitable liquid carrier(s) for example an aqueous solvent, such as water, ethanol or glycerine, or a non-aqueous solvent, such as polyethylene glycol or an oil. The formulation may also contain a suspending agent, preservative, flavouring or colouring agent.

A composition in the solid form of a tablet can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s) routinely used for preparing solid formulations. Examples of such carriers include magnesium stearate, starch, lactose, sucrose, cellulose etc.

A composition in the solid form of a capsule can be prepared using routine encapsulation procedures. For example, pellets containing the active ingredient can be prepared using standard carriers and then filled into a hard gelatine capsule; alternatively, a dispersion or suspension can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s), for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils and the dispersion or suspension then filled into a soft gelatine capsule.

Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of the compound of formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof in a sterile aqueous carrier or parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil. Alternatively, the solution can be lyophilised and then reconstituted with a suitable solvent just prior to administration.

Compositions of the present invention for nasal administration containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof may conveniently be formulated as aerosols, drops, gels and powders. Aerosol formulations of the present invention typically comprise a solution

or fine suspension of the compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof in a physiologically acceptable aqueous or non-aqueous solvent and are usually presented in a single or multidose quantities in sterile form in a sealed container, which can take the form of a cartridge or refill for use with an atomising device. Alternatively, the sealed container may be a unitary dispensing device, such as a single dose nasal inhaler or an aerosol dispenser fitted with a metering valve which is intended for disposal once the contents of the container have been exhausted. Where the dosage form comprises an aerosol dispenser, it will contain a propellant which can be a compressed gas, such as compressed air or an organic propellant, such as a fluorochlorohydrocarbon. The aerosol dosage form can also take the form of a pump-atomiser. Compositions of the present invention containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof suitable for buccal or sublingual administration include tablets, lozenges and pastilles, wherein the active ingredient is formulated with a carrier, such as sugar and acacia, tragacanth, or gelatine and glycerine etc.

Compositions of the present invention containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof for rectal administration are conveniently in the form of suppositories containing a conventional suppository base, such as cocoa butter.

Compositions of the present invention containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof for transdermal administration include ointments, gels and patches.

The compositions of the present invention containing a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof are preferably in the unit dose form, such as tablet, capsule or ampoule.

Each dosage unit of the present invention for oral administration contains preferably from 1 to 250 mg of a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof calculated as a free base.

Each dosage unit of the present invention for parenteral administration contains preferably from 0.1 to 2 mg of a compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof calculated as a free base.

The physiologically acceptable compounds formula (I) of the present invention and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof can normally be administered in a daily dosage regimen (for an adult patient) of, for example, an oral dose between 1 mg and 500 mg, preferably between 10 mg and 400 mg, e.g. between 10 mg and 250 mg or an intravenous, subcutaneous, or intramuscular dose of between 0.1 mg and 100 mg, preferably between 0.1 mg and 50 mg, e.g. between 1 and 25 mg of the compound of formula (I) and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof calculated as the free base. The compounds of the present invention can be administered 1 to 4 times per day. The compounds of the present invention can suitably be administered for a period of continuous therapy, for example for a week or more.

Biological test methods

1. D₃ receptor binding

Binding study was carried out on rat recombinant D₃ receptors (Perkin-Elmer, Cat. No. 6110139) expressed in Sf9 cells using [³H]spiperone (0.44-1.49 nM) as ligand and haloperidol (10 μ M) for determination of non-specific binding. The assay was performed according to supplier's assay protocol (Cat.No.: 3110139).

2. D₂ receptor binding

D₂ receptor binding was determined as described by Creese et al. (*Eur. J. of Pharm.*, 60:55-66, 1979) on rat brain striatal membrane preparation using [³H]spiperone (0.4-1.3 nM) as ligand. Non-specific binding was determined in the presence of 1 μM (+) butaclamol.

3. α-1 receptor binding

α₁ receptor binding study was performed according to the methods described by Greengrass and Bremner (*Eur. J. Pharmacol.*, 55:323-326, 1979) on rat cortical membrane preparation using [³H]-prazosine (0.22-0.37 nM) as ligand. The non-specific binding was determined in the presence of 10 μM phentolamine.

4. 5-HT_{1A} binding

5-HT_{1A} receptor binding was determined as described by Hall et al. (*J. Neurochem.*, 44:1685-1696, 1985) and Gozlan et al. (*Nature* 305:140-142, 1983) on rat hippocampal membrane preparation using [³H]8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetraline (1.6-2.37 nM) as ligand. The non-specific binding was determined in the presence of 10 μM serotonin creatinine sulphate.

Dopamine D₃ and D₂, serotonin 5-HT_{1A} and adrenergic alpha-1 receptor binding data of selected compounds of the present invention are listed in Table 1. IC₅₀ (nM) data are given.

Table 1

Compound	D ₃	D ₂	5-HT _{1A}	α-1
1	< 2	10 to 40	1 to 20	40 to 200
2	< 2	10 to 40	1 to 20	40 to 200
3	< 2	10 to 40	1 to 20	40 to 200
4	< 2	10 to 40	1 to 20	40 to 200
5	< 2	10 to 40	1 to 20	40 to 200
6	< 2	10 to 40	1 to 20	40 to 200
9	< 2	10 to 40	1 to 20	> 200

10	< 2	10 to 40	1 to 20	> 200
11	< 2	10 to 40	1 to 20	40 to 200
12	< 2	10 to 40	1 to 20	40 to 200
Aripiprazole	7	12	26	285
Olanzapine	153	147	3575	46

The most prominent side effects of the first generation antipsychotic compounds (e.g. chlorpromazine and haloperidol) are the extrapyramidal symptoms such as pseudo-parkinsonism and tardive dyskinesia and the orthostatic hypotension. The former two are the result of massive blockade of D₂ receptors in the basal ganglia whereas the latter is the consequence of antagonism of alpha-1 receptors.

Compounds in Table 1 are very highly potent ligands at D₃ receptors (IC₅₀ values are less than 2 nM) highly potent ligands at serotonin 5-HT_{1A} receptors (IC₅₀ values are between 1 and 20 nM) and moderately potent ligands at dopamine D₂ receptors (IC₅₀ values are between 10 and 40 nM) showing 5 to 150 fold and 3 to 20 fold selectivity over D₂ and 5-HT_{1A} receptors, respectively (selectivity: IC₅₀ for D₂ or 5-HT_{1A} divided by IC₅₀ for D₃). Such association of the very high D₃ affinity to the high 5-HT_{1A} and moderate D₂ affinity in this particular proportion allows to preserve the beneficial (e.g. antipsychotic) actions of a D₂ antagonist while – at the same time – impedes (by the D₃ and 5-HT_{1A} effects) the appearance of the disadvantageous consequences of massive D₂ receptor blockade like extrapyramidal symptoms or cognitive disturbances. It is therefore anticipated that no or greatly diminished adverse effects related to D₂ receptors will occur in the course of therapeutical application of compounds of the present invention. Furthermore, beside favourably modulating the dopamine D₂ receptor-mediated functions action of the compounds of the present invention on dopamine D₃ and serotonin 5-HT_{1A} receptors will also result in additional therapeutically beneficial effects e.g. cognitive improvement, diminution of negative and depressive symptoms or anxiolysis. In addition, the compounds have slight or low affinity to adrenergic alpha-1 receptors (IC₅₀ higher than 40 nM for each compound) and thus have extremely high D₃/alpha-1 selectivity (ranging from hundred-fold to several hundred-fold). From the low affinity of the compounds to

adrenergic alpha-1 receptors the lack of cardiovascular side effects (e.g. orthostatic hypotension) is anticipated.

With respect to the expected clinical application of the compounds of the present invention in addition to their receptor binding profile their *in vivo* efficacy is a crucial issue as well. Therefore, *in vivo* potency and efficacy of the compounds of formula (I) were studied in the apomorphine climbing assay, an animal screening test for antipsychotic activity.

5. Inhibition of apomorphine induced climbing

Male CD-1 mice weighing 20-25 g were injected orally (n=12) with the test compound or vehicle. Fifty minutes later the animals were placed into cylindrical cages with walls of vertical metal bars. After 10 minutes habituation the mice were treated with apomorphine (1.5 mg/kg sc.). Ten minutes after APO treatment each animal was observed for 15 minutes and scored for their climbing behaviour. Scores were summed for each individual and group means were calculated. Drug effect was expressed and plotted as percentage inhibition of the apomorphine induced behaviour. ED₅₀ (50 % inhibitory dose) values were determined by linear regression.

In vivo activity of selected compounds of the present invention is shown in Table 2. ED₅₀ (mg/kg) data obtained in the apomorphine climbing assay are given.

Table 2

Compound	Inhibition of climbing
1	0.14
2	0.21
3	0.11
4	0.46
5	0.47
6	0.16
9	0.26
10	0.35
11	0.23

12	0.20
Aripiprazole	1.0
Olanzapine	1.3

All the compounds tested showed exceptionally potent inhibition against apomorphine in mice being 2 to 12 times more potent than the reference drugs olanzapine or aripiprazole. The most active compounds proved to be compound 1, 3 and 6.

The invention is further illustrated by the following non-limiting examples.

The structure of all intermediates and end products were elucidated by IR, NMR and MS spectroscopy.

Example 1

Trans-4-{2-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl-carbamic acid tert-butylester (intermediate)

3.58 g (15 mmol) of 1-(indan-4-yl)-piperazine hydrochloride and 3.62 g (15 mmol) of *trans*-4-(2-oxoethyl)cyclohexyl-carbamic acid tert-butyl ester were dissolved in dichloroethane (120 ml), 2.1 ml (15 mmol) triethylamine was added, then 4.6 g (22 mmol) sodium triacetoxyborohydride was added portionwise and the reaction mixture was stirred for 20 hours at ambient temperature, then 20 % potassium carbonate solution in water (40 ml) was added. The organic layer was separated, dried and evaporated to dryness in vacuo. The precipitate was recrystallized from acetonitrile to give the title compound 5.5 g (yield: 85.8 %), m.p.: 115-8 °C.

Example 2

Trans-4-{4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl-methyl}-cyclohexyl-carbamic acid tert-butylester (intermediate)

3.58 g (15 mmol) of 1-(indan-4-yl)-piperazine hydrochloride and 3.41 g (15 mmol) of *trans*-(4-formyl-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butylester were dissolved in dichloroethane (120 ml), 2.1 ml (15 mmol) triethylamine was added, then 4.6 g (22 mmol) sodium triacetoxyborohydride was added portionwise and the reaction

2x

mixture was stirred for 20 hours at ambient temperature, then 20 % potassium carbonate solution in water (40 ml) was added. The organic layer was separated, dried and evaporated to dryness in vacuo. The precipitate was recrystallized from acetonitrile to give the title compound 5.1 g (yield: 82.2 %), m.p.: 131-4 °C.

Example 3

Trans-4-{2-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl-amine (intermediate)

4.24 g (10 mmol) *trans-4-{2-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl-carbamic acid tert-butylester* was deprotected at 10 °C using 80 ml ethylacetate saturated with gaseous hydrochloric acid, after 4 hours the precipitate was filtered giving 3.65 g (yield: 92 %) dihydrochloride salt of the title compound, melting at 319-25 °C.

Applying the above procedure the following compound was prepared:
trans-4-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl-methyl]-cyclohexyl-amine trihydrochloride,
melting point: 305-10 °C.

Method A

Trans-1-{4-[2-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea

0.4 g (1 mmol) *trans-4-{2-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexyl-amine dihydrochloride* was suspended in dichloromethane (30 ml), triethylamine (0.56 ml, 4 mmol) was added followed by 0.12 ml (1.3 mmol) *N,N*-dimethylcarbonylchloride. The reaction mixture was stirred for 24 hours at room temperature. The solution was extracted with water (2 x 8 ml), dried and evaporated in vacuo. The residue was purified using flash chromatography giving the title compound (0.2 g, 50 %), melting at 150-2 °C.

Method B***Trans-1-{4-[2-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-ethyl-urea***

0.4 g (1 mmol) *trans*-4-{2-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexylamine was dissolved in dry dichloromethane (30 ml), ethylisocyanate (0.1 ml, 1.3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was recrystallized from acetonitrile giving the title compound (0.22 g, 55 %), melting at 198-200 °C.

Method C***Trans-1-{4-[2-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-diethyl-urea***

0.48 g (1.2 mmol) *trans*-4-{2-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl}-cyclohexylamine dihydrochloride was suspended in dry dichloromethane (50 ml), triethylamine (0.67 ml, 4.8 mmol) was added and 0.14 g (0.48 mmol) triphosgene dissolved in dichloromethane was dropped in. After one hour stirring at room temperature diethylamine (0.62 ml, 6 mmol) was added and the stirring was continued for 20 hours. The solution was extracted with water (2 x 8 ml), dried and evaporated *in vacuo*. The residue was purified using flash chromatography giving the title compound (0.3 g, 58 %), melting point: 157-9 °C.

Applying one of the above methods using the appropriate reactants the following compounds were prepared:

trans-N-{4-[2-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-acetamide
(compound 1) melting point: 202-4 °C;

trans-N-{4-[2-[4-(indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-propionamide
(compound 2) melting point: 194-6 °C;

trans-1-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea
(compound 3) melting point: 150-2 °C;

trans-1-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-diethyl-urea
(compound 4) melting point: 157-9 °C;

trans-1-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-ethyl-urea
(compound 5) melting point: 198-200 °C;

trans-N-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-morpholine-4-
carboxamide (compound 6) melting point: 181-2 °C;

trans-1-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-urea
(compound 7) melting point: 204-6 °C;

trans-1-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-methyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea
(compound 8) melting point: 152-154 °C;

trans-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-
acetamide (compound 9) melting point: 187-9 °C;

trans-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-
propionamide (compound 10) melting point: 182-5 °C;

trans-1-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-
3,3-dimethyl-urea (compound 11) melting point: 190-3 °C;

trans-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-
morpholine-4-carboxamide (compound 12) melting point: 178-80 °C.

Pharmaceutical formulations**a) Intravenous injection**

Compound of formula (I)
Buffer
Solvent/complexing agent

1-40 mg
to pH ca 7
to 100 ml

b) Bolus injection

Compound of formula (I)
Buffer
Co-solvent

1-40 mg
to pH ca 7
to 5 ml

Buffer: suitable buffers include citrate, phosphate, sodium hydroxide/hydrochloric acid.

Solvent: typically water but may also include cyclodextrins (1-100 mg) and co-solvents, such as propylene glycol, polyethylene glycol and alcohol.

c) Tablet

Compound of formula (I)
Diluent/Filter(may also include cyclodextrins)
Binder
Disintegrant (may also include cyclodextrins)
Lubricant
Cyclodextrin

1-40 mg
50-250 mg
5-25 mg
5-50 mg
1-5 mg
1-100 mg

Diluent: e.g. microcrystalline cellulose, lactose starch.

Binder: e.g. polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose.

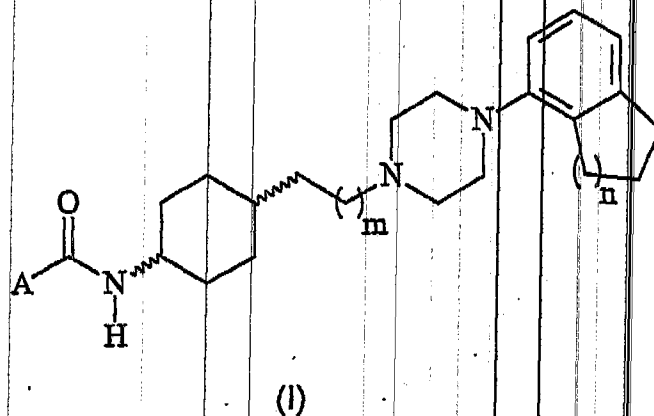
Disintegrant: e.g. sodium starch glycolate, croscovidone.

Lubricant: e.g. magnesium stearate, sodium stearyl fumarate

d) Oral suspension

What we claim:

1. A compound of formula (I):



wherein

A represents alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

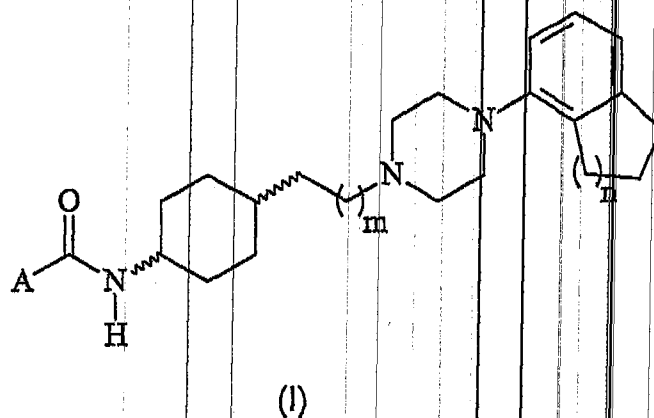
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) a heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

2. A compound of formula (I) as claimed in claim 1:



wherein

A represents alkyl, or

a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

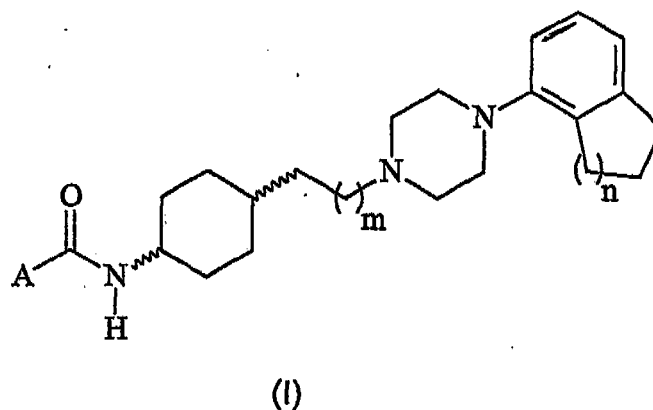
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) selected from O, N, or S a monocyclic saturated heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

3. A compound of formula (I) as claimed in claim 1 and 2:



wherein

A represents C_{1-4} alkyl, or

a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or C_{1-4} alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and with an oxygen atom a morpholine ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

4. A compound selected from:

trans-N-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-acetamide,

trans-N-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-propionamide,

trans-1-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-
urea,

trans-1-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3,3-diethyl-urea,

trans-1-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-3-ethyl-urea,

trans-N-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-morpholine-4-
carboxamide,

trans-1-{4-[2-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-cyclohexyl}-urea,

trans-1-{4-[4-(Indan-4-yl)-piperazin-1-yl]-methyl]-cyclohexyl}-3,3-dimethyl-
urea,

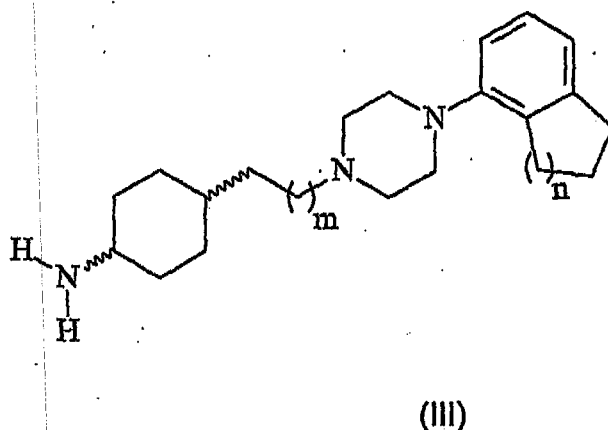
trans-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-
cyclohexyl}-acetamide,

trans-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-
cyclohexyl}-propionamide,

trans-1-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-
cyclohexyl}-3,3-dimethyl-urea,

trans-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-piperazin-1-yl]-ethyl]-
cyclohexyl}-morpholine-4-carboxamide.

5. An amine of formula (III):



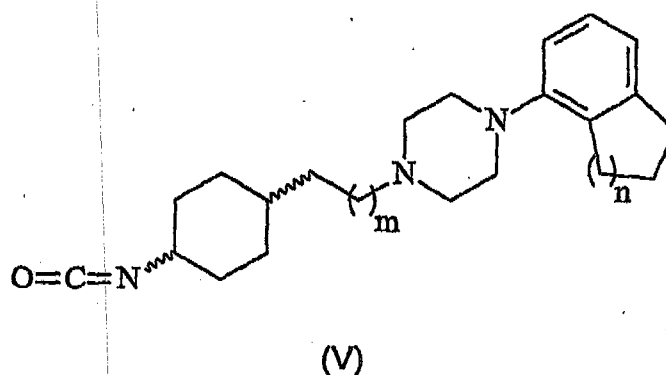
wherein

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or protected forms thereof and/or geometric isomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

6. An isocyanate of formula (V):



wherein

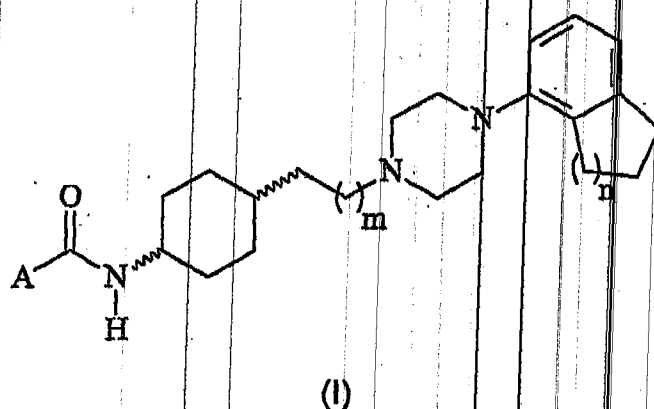
m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

7. A process

a) for preparing a compound of formula (I):



wherein

A represents alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

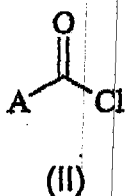
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) a heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

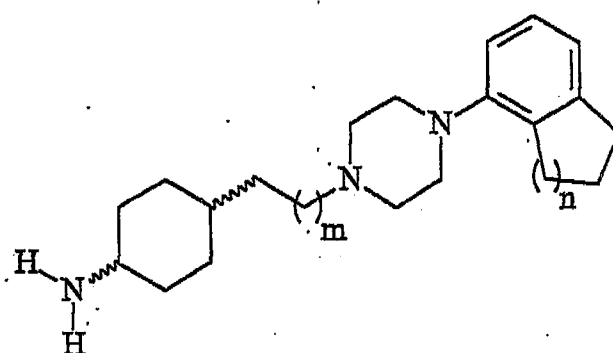
and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

reacting an acid- or carbamoylchloride of formula (II):



wherein the meaning of A is as described above for the formula (I);

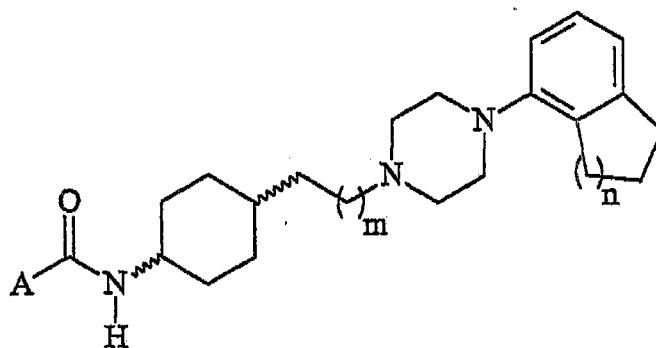
with an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, or

b) for preparing a compound of formula (I):



(I)

wherein

A represents a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_2 represents hydrogen, and R_1 represents a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts
and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

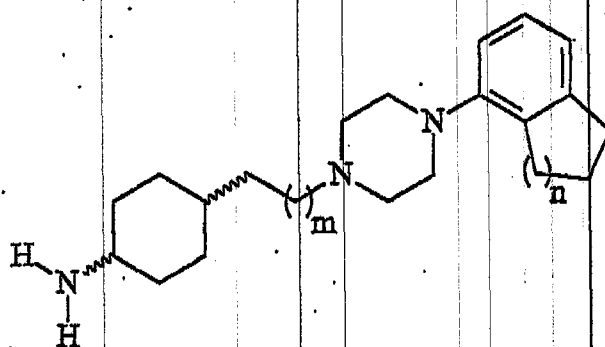
reacting an isocyanate of formula (IV):



(IV)

wherein the meaning of R_1 is as described above for the formula (I),

with an amine of formula (III):

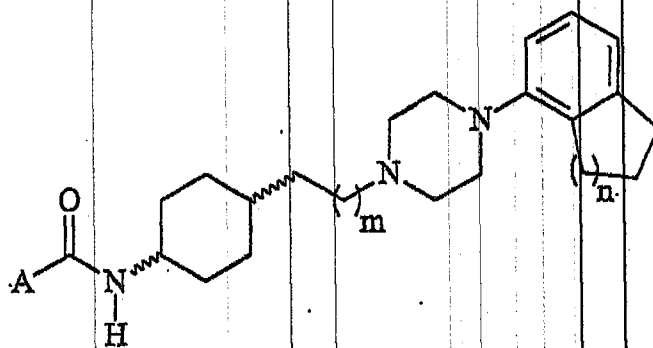


(III)

wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),

or derivatives thereof, or

c) for preparing a compound of formula (I):



(I)

wherein

A represents a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) a heterocyclic ring;

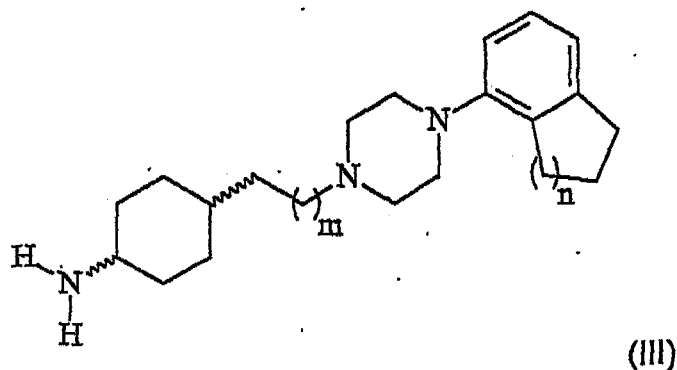
m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts

and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

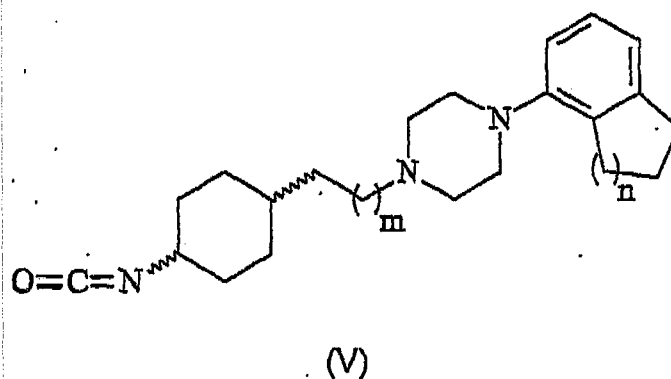
reacting an amine of formula (III):



wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),

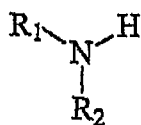
or derivatives thereof,

with a carbonic acid derivative to obtain an isocyanate derivative of formula (V):



wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),

and reacting in situ the isocyanate derivative of formula (V) with an amine of formula (VI):



(VI)

wherein the meaning of R_1 and R_2 are as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, and

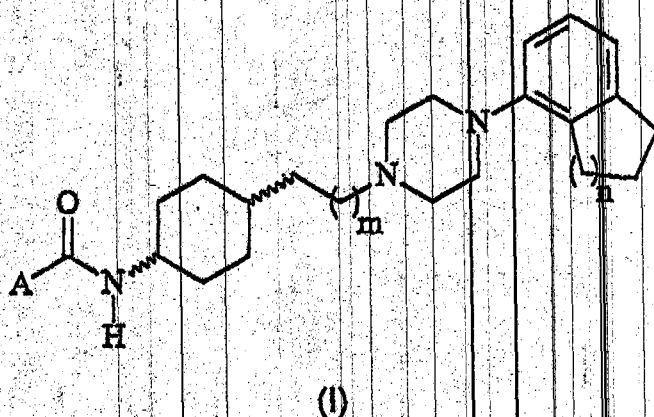
Interconverting one compound of formula (I) obtained by any of method a) to c), wherein A, m and n are as defined for compound of formula (I) to a different compound of formula (I) wherein A, m and n are as defined for compound of formula (I);

where appropriate, separating the geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers of compounds of formula (I), or intermediates thereof, wherein A, m and n are as defined for compound of formula (I) by conventional methods;

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates of compound of formula (I).

8. A process according to claim 7

a) for preparing a compound of the general formula (I):



wherein

A represents alkyl, or

a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

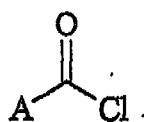
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) selected from O, N, or S a monocyclic saturated heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

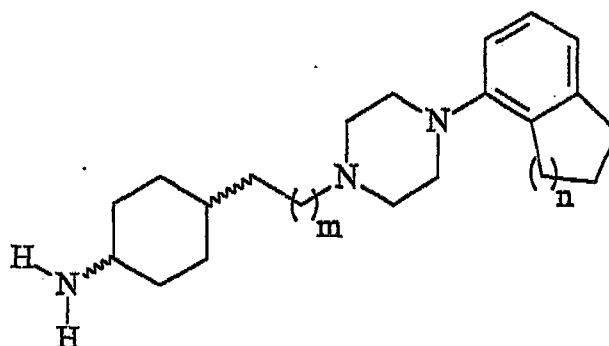
reacting an acid- or carbamoylchloride of formula (II):



(II)

wherein the meaning of A is as described above for the formula (I);

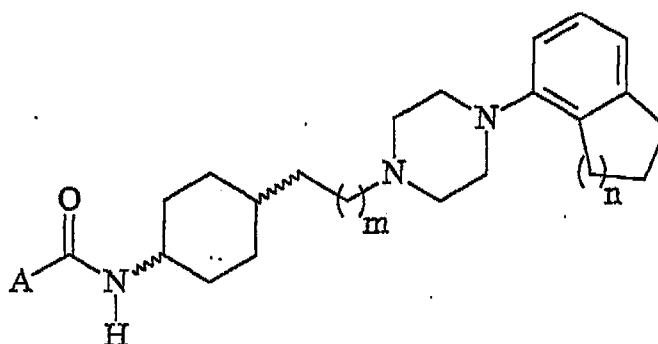
with an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I), or derivatives thereof, or

b) for preparing a compound of formula (I):



(I)

wherein

A represents a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

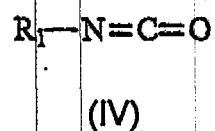
R_2 represents hydrogen, and R_1 represents hydrogen or alkyl;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

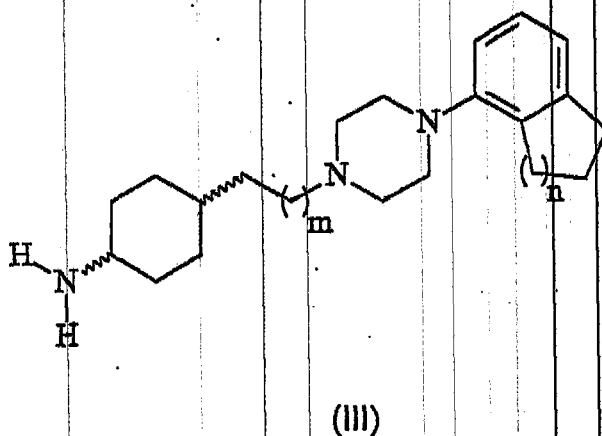
and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

reacting an isocyanate of formula (IV):



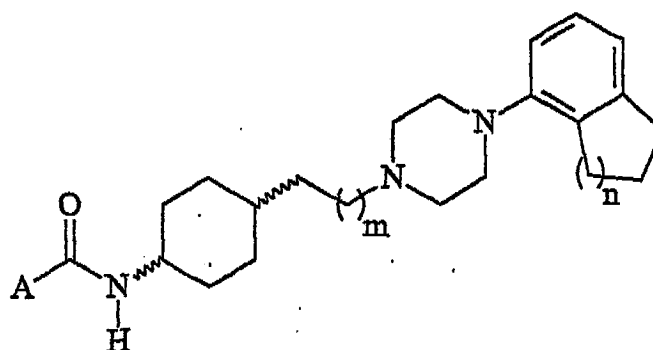
wherein the meaning of R_1 is as described above for the formula (I),

with an amine of formula (III):



wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I), or derivatives thereof, or

c) for preparing a compound of formula (I):



(I)

wherein

A represents a group of formula $-NR_1R_2$,

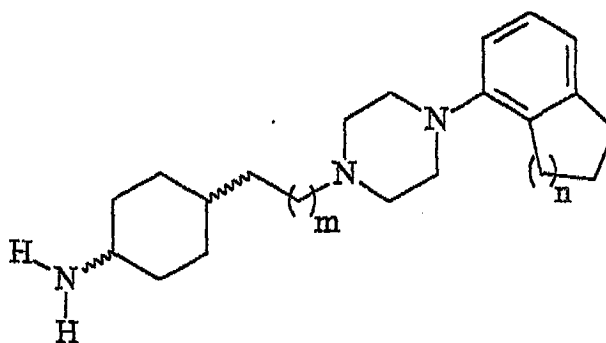
wherein R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) selected from O, N, or S a monocyclic saturated heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

reacting an amine of formula (III):

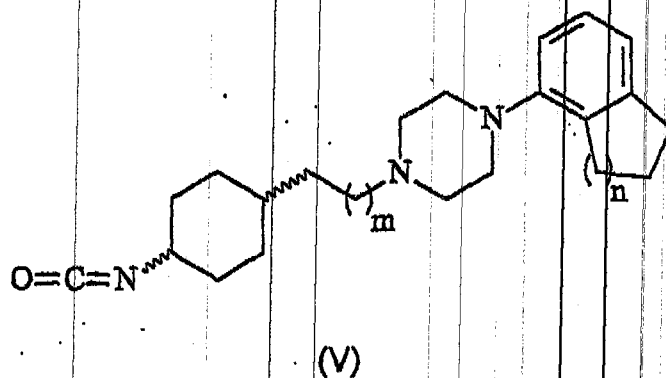


(III)

wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),

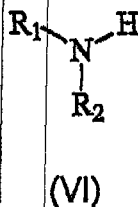
or derivatives thereof,

with a carbonic acid derivative to obtain an isocyanate derivative of formula (V):



wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),

and reacting in situ the isocyanate derivative of formula (V) with an amine of formula (VI):



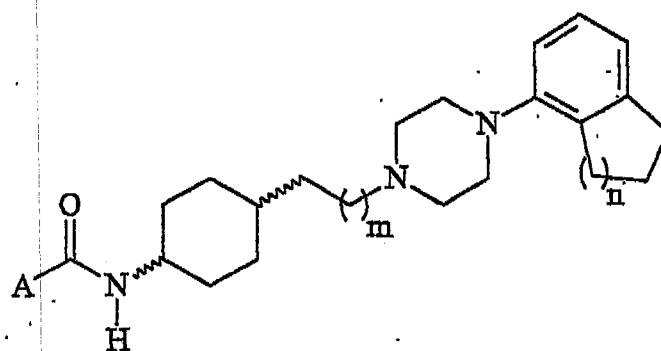
wherein the meaning of R_1 and R_2 are as described above for the formula (I), or derivatives thereof, and

Interconverting one compound of formula (I) obtained by any of method a) to c), wherein A , m and n are as defined for compound of formula (I) to a different compound of formula (I) wherein A , m and n are as defined for compound of formula (I);

where appropriate, separating the geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers of compounds of formula (I), or intermediates thereof, wherein A , m and n are as defined for compound of formula (I) by conventional methods;

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates of compound of formula (I).

9. A process according to claims 7 and 8
- a) for preparing a compound of formula (I):



(I)

wherein

A represents C₁₋₄ alkyl, or

a group of formula -NR₁R₂, wherein

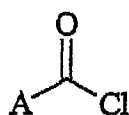
R₁ and R₂ represent independently a substituent selected from hydrogen or C₁₋₄ alkyl, or R₁ and R₂ form with the adjacent nitrogen atom and with an oxygen atom a morpholine ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

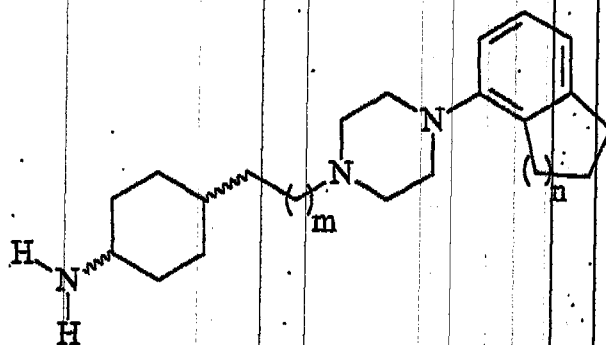
reacting an acid- or carbamoylchloride of formula (II):



(II)

wherein the meaning of A is as described above for the formula (I);

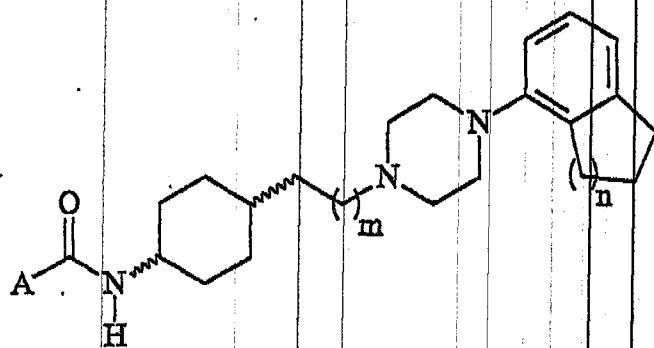
with an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),
or derivatives thereof, or

b) for preparing a compound of formula (I),



(I)

wherein

A represents a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_2 represents hydrogen and R_1 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts
and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

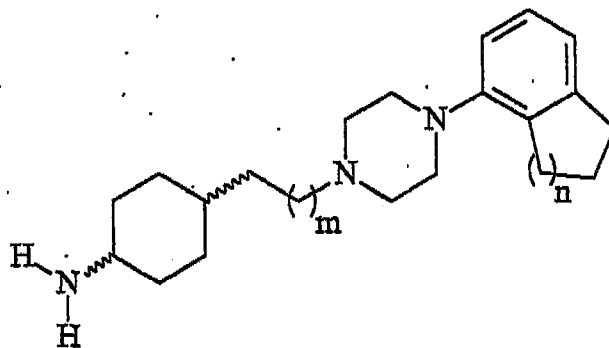
reacting an isocyanate of formula (IV):



(IV)

wherein the meaning of R_1 is as described above for the formula (I),

with an amine of formula (III):

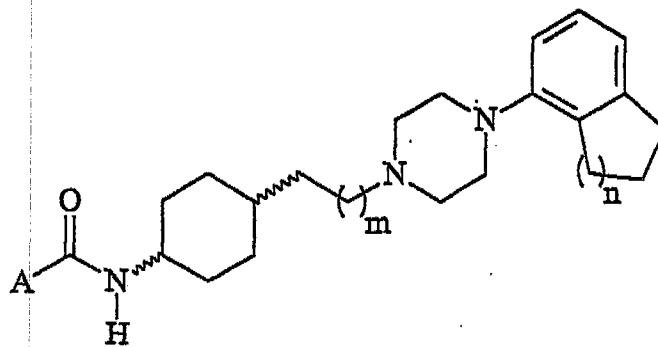


(III)

wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),

or derivatives thereof, or

c) for preparing a compound of formula (I):



(I)

wherein

A represents a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

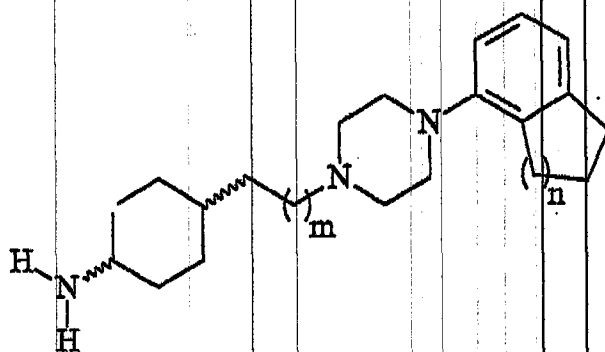
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or C_{1-4} alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and with an oxygen atom a morpholine ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2;

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof, which comprises:

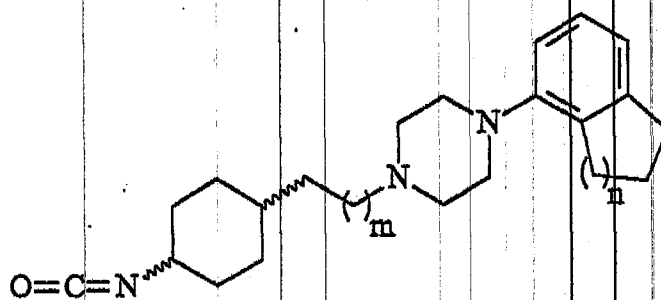
reacting an amine of formula (III):



(III)

wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I), or derivatives thereof,

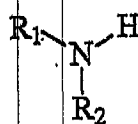
with a carbonic acid derivative to an isocyanate derivative of formula (V):



(V)

wherein the meaning of m and n is as described above for the formula (I),

and reacting in situ the isocyanate derivative of formula (V) with an amine of formula (VI):



(VI)

wherein R₁ and R₂ are as described above for the formula (I),

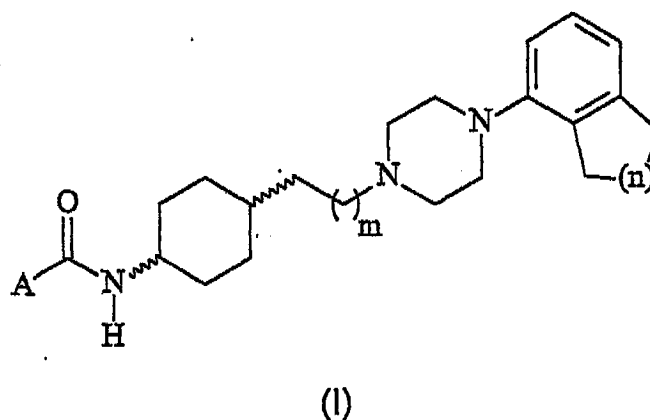
or derivatives thereof, and

interconverting one compound of formula (I) obtained by any of method a) to c), wherein A, m and n are as defined for compound of formula (I) to a different compound of formula (I) wherein A, m and n are as defined for compound of formula (I);

where appropriate, separating the geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers of compounds of formula (I), or intermediates thereof, wherein A, m and n are as defined for compound of formula (I) by conventional methods;

and optionally thereafter forming salts and/or hydrates and/or solvates of compound of formula (I).

10. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I):



wherein

A represents alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

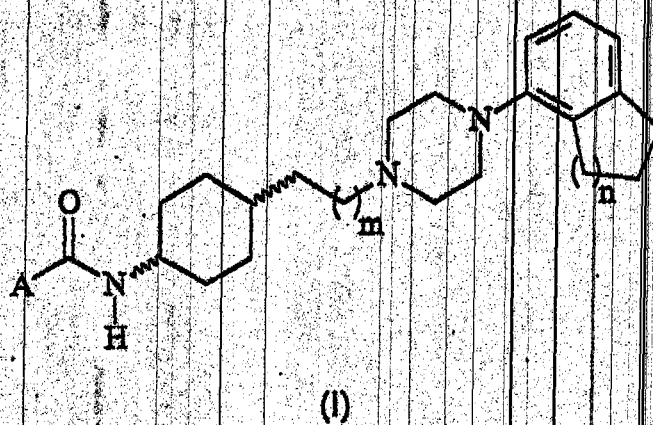
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) a heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof and physiologically acceptable carrier(s) therefore.

11. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I):



as claimed in claim 10,
wherein

A represents alkyl, or

a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

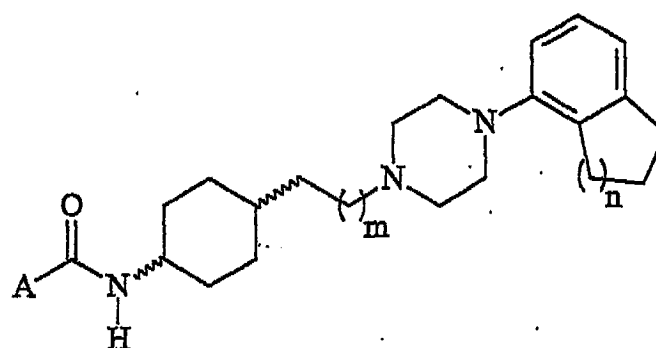
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) selected from O, N, or S a monocyclic saturated heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof and physiologically acceptable carrier(s) therefore.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I):



(I)

as claimed in claims 10 and 11,

wherein

A represents C_{1-4} alkyl, or

a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

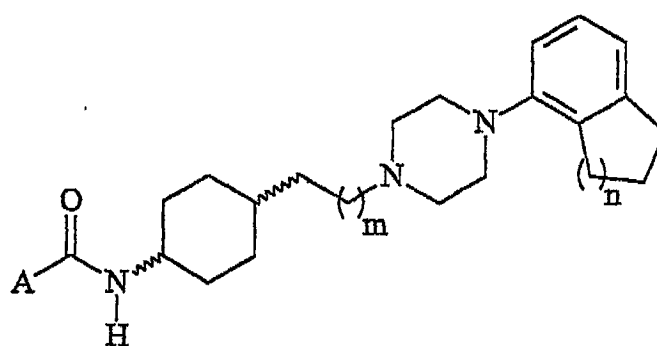
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or C_{1-4} alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and with an oxygen atom a morpholine ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof and physiologically acceptable carrier(s) therefore.

13. The use of a compound of formula (I):



(I)

wherein

A represents alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or

a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

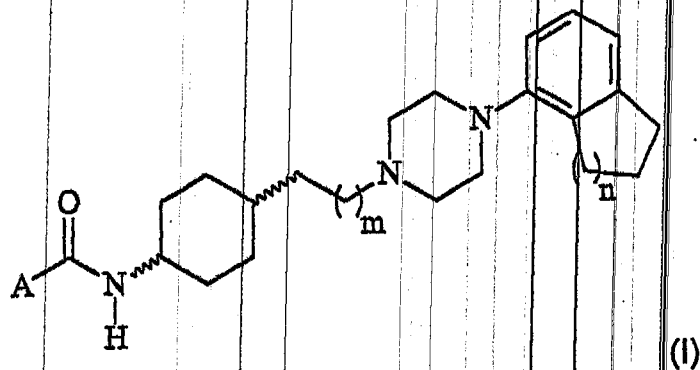
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) a heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of a condition which requires modulation of dopamine and/or serotonin receptor(s).

14. The use of a compound of formula (I):



as claimed in claim 13,
wherein

A represents alkyl, or

a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) selected from O, N, or S a monocyclic saturated heterocyclic ring;

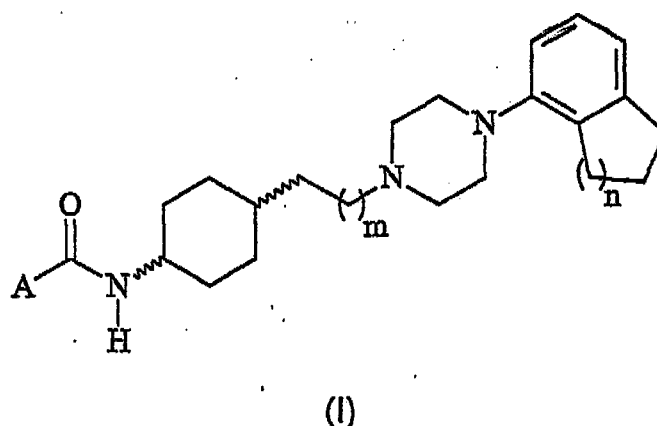
m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof in the

manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of a condition which requires modulation of dopamine and/or serotonin receptor(s).

15. The use of a compound of formula (I):



as claimed in claims 13 and 14,
wherein

A represents C_{1-4} alkyl, or

a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or C_{1-4} alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and with an oxygen atom a morpholine ring;

m is an integer of 0 to 1;

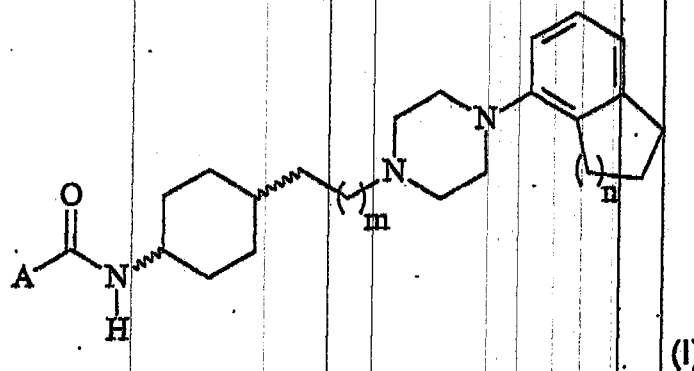
n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof in the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of a condition which requires modulation of dopamine and/or serotonin receptor(s).

16. The use of a compound according to any claims of 13 to 15, wherein the dopamine receptor is a dopamine D_3 and/or D_2 receptor and the serotonin receptor is a serotonin 5-HT_{1A} receptor.

17 A method of treating and/or preventing a condition which requires

modulation of dopamine and/or serotonin receptor(s) which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I):



wherein

A represents alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl or a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

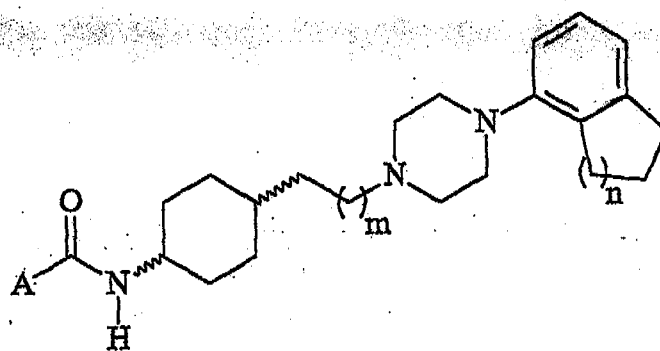
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) a heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

18. A method of treating and/or preventing a condition which requires modulation of dopamine and/or serotonin receptor(s) which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I):



(I)

as claimed in claim 17,

wherein

A represents alkyl, or

a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

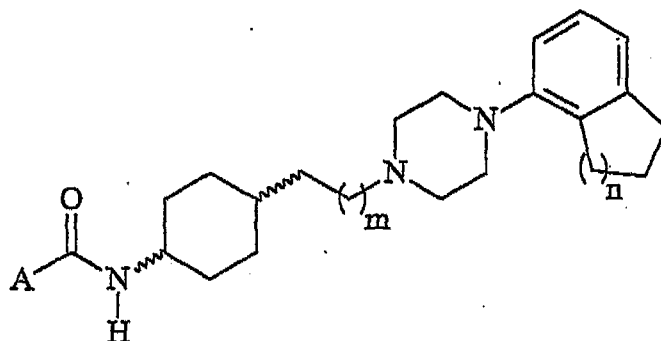
R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and optionally with further heteroatom(s) selected from O, N, or S a monocyclic saturated heterocyclic ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

19. A method of treating and/or preventing a condition which requires modulation of dopamine and/or serotonin receptor(s) which comprises administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound of formula (I):



as claimed in claims 17 and 18,

wherein

A represents C_{1-4} alkyl, or

a group of formula $-NR_1R_2$, wherein

R_1 and R_2 represent independently a substituent selected from hydrogen or C_{1-4} alkyl, or R_1 and R_2 form with the adjacent nitrogen atom and with an oxygen atom a morpholine ring;

m is an integer of 0 to 1;

n is an integer of 1 to 2,

and/or geometric isomers and/or stereoisomers and/or diastereomers and/or physiologically acceptable salts and/or hydrates and/or solvates thereof.

20. The method according to any of claims 17 to 19, wherein the dopamine receptor is a dopamine D_3 and/or D_2 receptor and the serotonin receptor is a serotonin 5-HT_{1A} receptor.

00006943

CICLOHEXILAMIDAS COMO ANTAGONISTAS DE LA DOPAMINA D₃, D₂ Y 5HT_{1A}

Campo de la invención

5

La presente invención se refiere a nuevos ligandos con preferencia por el subtipo receptor de dopamina D₃ y D₂ y serotonina 5-HT_{1A} de fórmula (I) y/o a sus isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o a sus sales y/o hidratos y/o solvatos, a los procesos para producirlos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización en la terapia y/o la prevención de un estado que requiere una modulación de los receptores de dopamina y/o 5-HT_{1A}.

15

Descripción del estado de la técnica anterior

En la solicitud de patente WO 99/67206 se describen derivados de ciclohexano útiles en terapia para el tratamiento del dolor.

20

En el documento JP 1998152470 se describen compuestos que contienen tanto anillos tetralina como piperazina. Los compuestos poseen una potente actividad de bloqueo contra los receptores D₄ y altas afinidades por los receptores de la serotonina-2 (5-HT₂), la muscarina (M₁) y los receptores adrenérgicos alfa 1 y alfa 2.

25

Sin embargo, estos compuestos que contienen anillos ciclohexano, indano o tetralina y piperazina juntos en un compuesto no se mencionan en ninguna publicación.

30

Además, en las publicaciones arriba indicadas no se declara, ni siquiera se sugiere, que los compuestos mencionados en las mismas tengan actividad sobre los receptores de la dopamina D₃ y/o D₂ y/o la serotonina 5-HT_{1A}.

Sumario de la invención

35

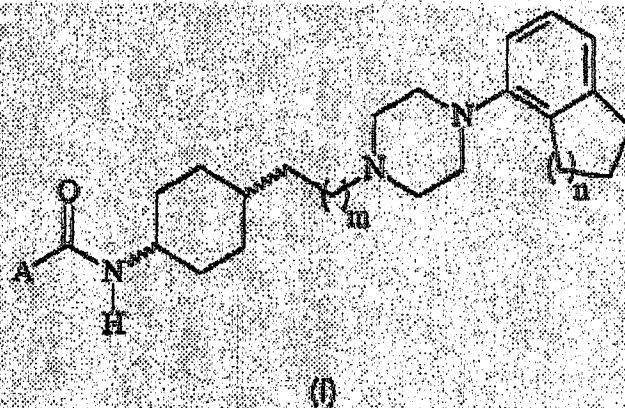
Sorprendentemente se ha comprobado que, a diferencia de los compuestos estructuralmente análogos conocidos arriba mencionados, los nuevos derivados de fórmula (I) de la presente invención tienen una alta o muy alta afinidad por los receptores de la dopamina D₃ y una afinidad de moderada a

alta por los receptores de la dopamina D_2 , siempre en una combinación tal que la afinidad por D_3 es 5 a 150 veces mayor que la afinidad por D_2 . Además, los compuestos también tienen una alta afinidad por los receptores de serotonina $5-HT_{1A}$, pero su afinidad por estos receptores es de 3 a 20 veces menor que la afinidad por los receptores de la dopamina D_3 . El orden de potencia de unión al receptor de los compuestos de fórmula (I) típicamente es el siguiente: $D_3 > 5-HT_{1A} > D_2$. Su afinidad por los receptores adrenérgicos alfa-1 es moderada, asegurando una alta selectividad por D_3 (es decir, 50-800 veces superior).

El antagonismo funcional de receptor triple (es decir, D_3 , D_2 y $5-HT_{1A}$) acoplado en la proporción particular arriba mencionada es especialmente importante, ya que permite la manifestación simultánea de los efectos beneficiosos de la modulación de los tres receptores (D_3 , D_2 y $5-HT_{1A}$) sin que aparezcan las desventajas conocidas de cada efecto sobre los receptores individuales.

Este tipo de nuevas moléculas pertenecientes a la estructura de fórmula (I) se denominará en lo sucesivo en esta solicitud como "ligandos $D_3/5-HT_{1A}/D_2$ ".

La invención se refiere a nuevos derivados de piperazina de fórmula (I):



donde

A representa alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, o

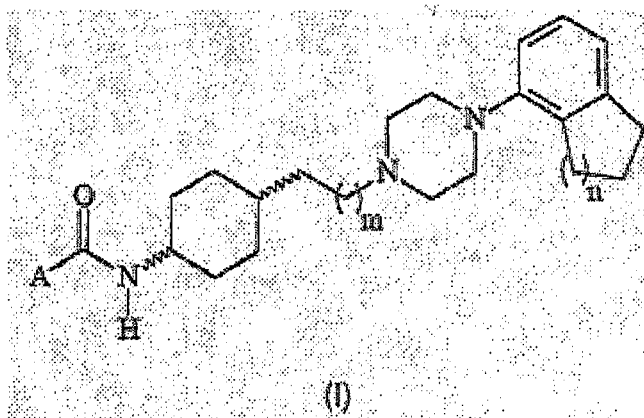
R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s);

m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;
y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales
y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, a los procesos para producirlos, a
composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización en la terapia
5 y/o la prevención de estados patológicos que requieren la modulación de los
receptores de la dopamina y/o la serotonina tales como psicosis (por ejemplo
esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, etc.) abuso de drogas (por ejemplo
del alcohol, cocaína y nicotina, opioides, etc.), deficiencia cognitiva concomitante
con esquizofrenia, déficits cognitivos medios a moderados, demencia, estados
10 psicóticos asociados a la demencia, trastornos alimentarios (por ejemplo
bulimia nerviosa, etc.), trastornos de déficit de atención, trastornos de
hiperactividad en niños, depresión psicótica, manías, trastorno bipolar,
trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos (por ejemplo
enfermedad de Parkinson, parkinsonismo por inducción neuroléptica, discinesias
15 tardías), depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad, disfunción
sexual, trastornos del sueño, emesis, agresión, autismo.

Descripción detallada de la invención

20 La invención se refiere a nuevos derivados de piperazina de fórmula (I):



donde

A representa alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo de
25 fórmula -NR₁R₂, en la que
R₁ y R₂ representan, independientemente, un sustituyente
seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo,
heteroarilo o cicloalquilo, o

R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s);

m es un número entero de 0 a 1;

5 n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

10 Cuando A o R_1 y/o R_2 representan alquilo, la parte alquilo se puede seleccionar entre cadenas lineales o ramificadas, opcionalmente sustituidas, que contienen de 1 a 6 átomos de carbono.

15 Cuando A o R_1 y/o R_2 representan alquenilo, la parte alquenilo puede contener de 2 a 7 átomos de carbono y de 1 a 3 enlaces dobles.

20 Cuando A o R_1 y/o R_2 representan arilo, la parte arilo se puede seleccionar de entre arilos monocíclicos o bicíclicos opcionalmente sustituidos tales como los grupos fenilo, naftilo.

25 Cuando A o R_1 y/o R_2 representan cicloalquilo, la parte cicloalquilo se puede seleccionar de entre grupos cicloalquilo monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos opcionalmente sustituidos tales como ciclohexilo o adamantilo.

30 Cuando A o R_1 y/o R_2 representan heteroarilo, el heteroarilo puede ser un grupo heterocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

35 Cuando R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el nitrógeno adyacente, éste puede ser un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que puede contener otros heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

La invención también se refiere a las sales de los compuestos de fórmula (I) formadas con ácidos.

Para la formación de sales de adición de ácidos se pueden utilizar tanto ácidos orgánicos como inorgánicos. Ácidos inorgánicos adecuados pueden ser,

7347

por ejemplo, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico y fosfórico. Como ejemplos representativos de ácidos orgánicos monovalentes se pueden mencionar los ácidos fórmico, acético, propiónico y diferentes ácidos butíricos, valéricos y cápricos. Como ejemplos representativos de ácidos orgánicos bivalentes se
5 pueden mencionar los ácidos oxálico, malónico, maleico, fumárico y succínico. También se pueden utilizar otros ácidos orgánicos, tales como hidroxiácidos, por ejemplo ácido cítrico, ácido tartárico, o ácidos carboxílicos aromáticos, por ejemplo ácido benzoico o ácido salicílico, y también ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido
10 *p*-toluensulfónico. Un grupo especialmente valioso de sales de adición de ácido es aquel en el que el propio componente ácido es fisiológicamente aceptable y no tiene ningún efecto terapéutico a la dosis administrada o no influye de forma desfavorable en el efecto del principio activo. Estas sales de adición de ácido son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. La razón por la
15 que existen sales de adición de ácido que no forman parte de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y que pertenecen a la presente invención se debe a que, en caso dado, pueden resultar ventajosas para purificar y aislar los compuestos deseados.

20 El alcance de la invención también incluye solvatos y/o hidratos de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) existen en forma de isómeros *cis* y *trans* con respecto a la configuración del anillo ciclohexano. Éstos y sus mezclas
25 entran igualmente dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la invención presentan preferentemente una configuración *trans*.

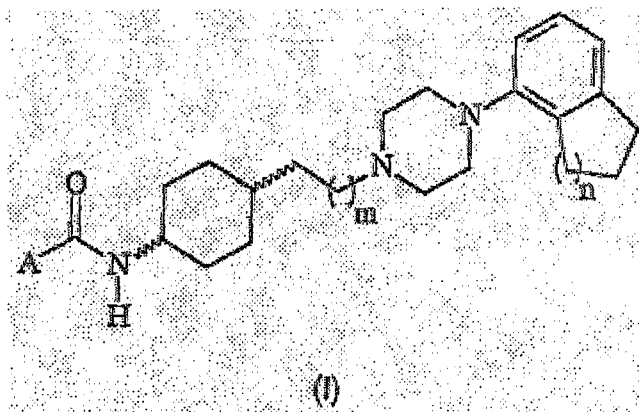
Determinados compuestos de fórmula (I), cuando el compuesto contiene un grupo alqueno de 2 a 7 carbonos, pueden existir en forma de isómeros *cis*
30 y/o *trans*. Éstos también entran dentro del alcance de la presente invención, incluyendo todos los isómeros y sus mezclas.

Determinados compuestos de fórmula (I) también pueden existir como estereoisómeros y diastereoisómeros. Éstos y sus mezclas también forman
35 parte del alcance de la presente invención.

Dado que la invención también se refiere a las sales de los compuestos de fórmula (I) formadas con ácidos, en especial a las sales formadas con ácidos

farmacéuticamente aceptables, el significado del compuesto de fórmula (I) es tanto el de la base libre como la sal, aunque no se haga referencia a ambos por separado.

Compuestos preferentes de la invención son aquellos compuestos de
5 fórmula (I):



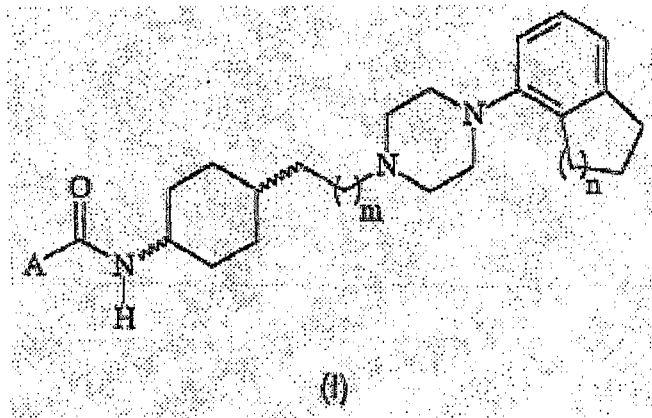
donde

- A representa alquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$,
en la que
- 10 R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente
seleccionado entre hidrógeno o alquilo, o R_1 y R_2 forman un
anillo heterocíclico saturado monocíclico junto con el átomo
de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s)
heteroátomo(s) seleccionados entre O, N o S;
- 15 m es un número entero de 0 a 1;
n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales
y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

20

Compuestos particularmente preferentes de la invención son aquellos
compuestos de fórmula (I):



donde

A representa un alquilo de 1 a 4 carbonos o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$,
en la que

5 R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente
seleccionado entre hidrógeno o alquilo de 1 a 4 carbonos, o
 R_1 y R_2 forman un anillo morfolina junto con el átomo de
nitrógeno adyacente y con un átomo de oxígeno;

m es un número entero de 0 a 1;

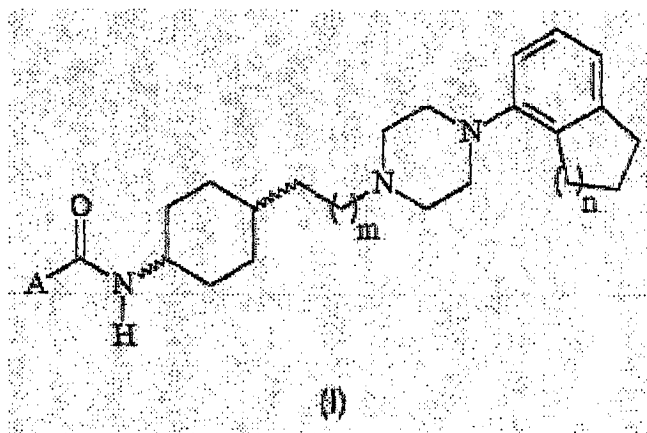
10 n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales
y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

15 La invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que
contienen los compuestos de fórmula (I) como principios activos.

También forma parte del objeto de la presente invención la producción
farmacéutica de medicamentos que contienen compuestos de fórmula (I), y
20 además el proceso de tratamiento y/o prevención con estos compuestos, que
consiste en administrar a un mamífero a tratar - incluyendo humanos -
cantidades efectivas de compuestos de la fórmula (I) de la presente invención,
como tales o en forma de medicamento.

25 La presente invención también proporciona un proceso (Método A) para
preparar compuestos de fórmula (I):



donde

A representa alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

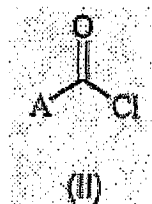
5 R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, o

R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s);

m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

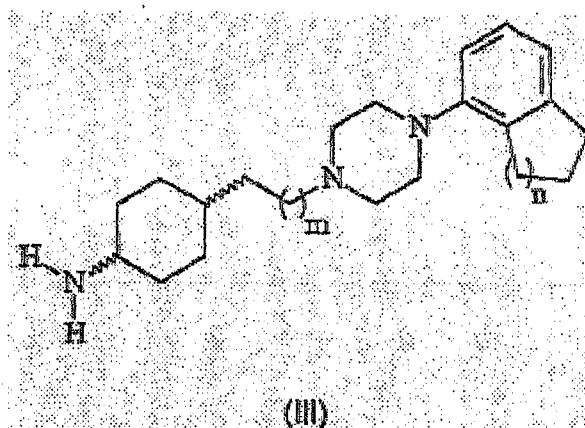
mediante reacción de un cloruro de ácido o de carbamoilo de fórmula (II):



15

donde A tiene el significado arriba descrito en relación con la fórmula (I);

con una amina de fórmula (III):



donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

o con derivados de la misma.

5

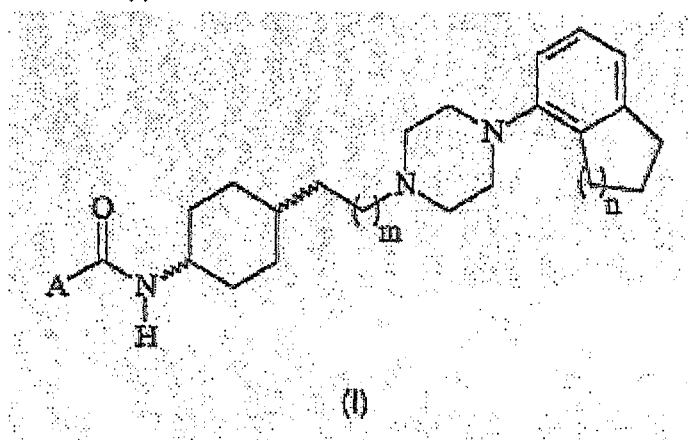
La reacción se puede llevar a cabo según métodos conocidos, preferentemente suspendiendo o disolviendo la amina apropiada de fórmula (III), o una sal de la misma, en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilformamida o hidrocarburos clorados o hidrocarburos) y añadiendo el

10 cloruro de ácido o de carbamoilo apropiado de fórmula (II) a esta suspensión o solución, en presencia de una base (por ejemplo trietilamina). La reacción se puede llevar a cabo ventajosamente a una temperatura entre -10°C y 60°C . Las reacciones se controlan mediante cromatografía de capa fina. El tiempo de reacción necesario es de aproximadamente 6-60 h. El procesamiento de la

15 mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos conocidos. Los productos se pueden purificar, por ejemplo por cristalización o por cromatografía en columna.

Otro proceso (Método B) de la presente invención para preparar los

20 compuestos de fórmula (I):



donde

782

- A representa un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que
 R_2 representan hidrógeno, y
 R_1 representa un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo;
- 5 m es un número entero de 0 a 1;
n es un número entero de 1 a 2;

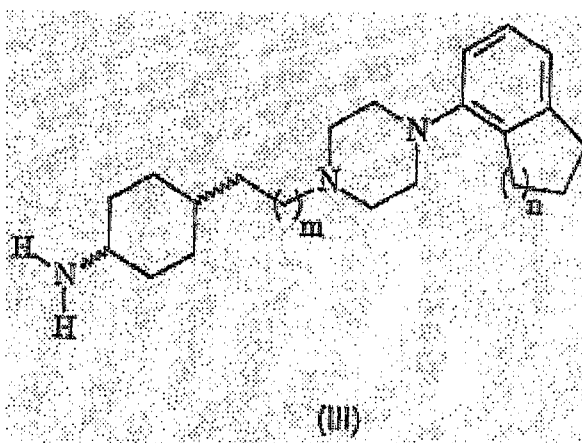
consiste en someter a reacción el isocianato de fórmula (IV):



(IV)

- 10 donde R_1 tiene el significado arriba descrito en relación con la fórmula (I);

con una amina de fórmula (III):



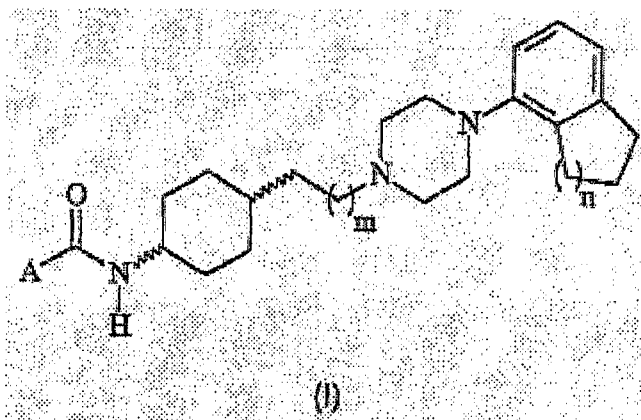
(III)

- donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),
- 15 o con derivados de la misma.

- La reacción se puede llevar a cabo según métodos conocidos, preferentemente suspendiendo o disolviendo la amina apropiada de fórmula (III),
- 20 o una sal de la misma, en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, dimetilformamida o hidrocarburos clorados o hidrocarburos) y añadiendo los isocianatos apropiados de fórmula (IV) a esta suspensión o solución, en caso necesario en presencia de una base (por ejemplo trietilamina). La reacción se puede llevar a cabo ventajosamente a una temperatura entre 5°C y 50°C. Las
- 25 reacciones se controlan mediante cromatografía de capa fina. El tiempo de reacción necesario es de aproximadamente 6-10 h. El procesamiento de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos

conocidos. Los productos se pueden purificar, por ejemplo por cristalización o por cromatografía en columna.

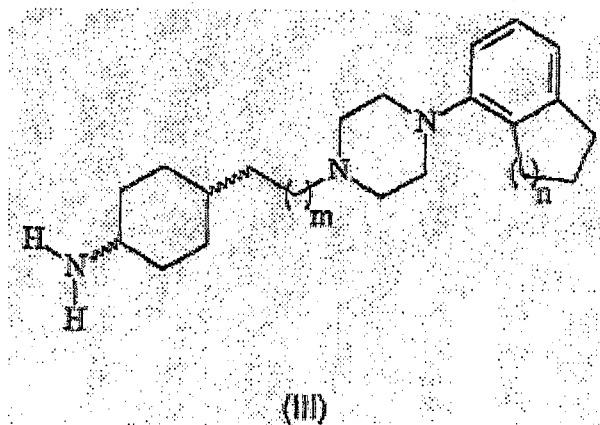
Otro proceso (Método C) de la presente invención para preparar
5 compuestos de fórmula (I):



donde

- A representa un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que
 R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente
 10 seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, o
 R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s);
 15 m es un número entero de 0 a 1;
 n es un número entero de 1 a 2;

consiste en someter a reacción una amina de fórmula (III):

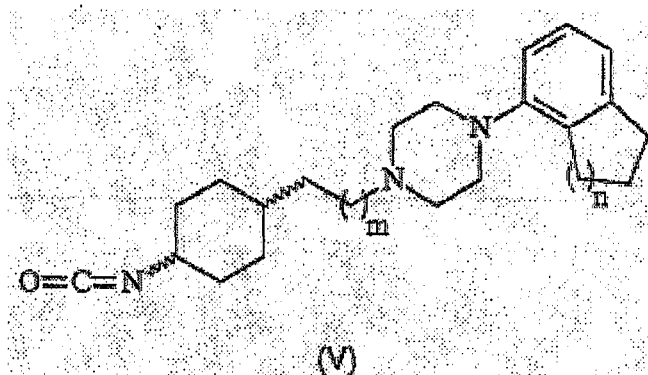


donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

20

o derivados de la misma,

con un derivado de ácido carbónico, para obtener un derivado isocianato de fórmula (V):



donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I);

5

y sometiendo a reacción *in situ* el nuevo derivado isocianato de fórmula (V) con una amina de fórmula (VI):



donde R₁ y R₂ tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

10

o con derivados de la misma.

La reacción arriba descrita se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos. Preferentemente, la transformación de una amina de fórmula (III) en un derivado isocianato de fórmula (V) se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico (por ejemplo tetrahidrofurano, hidrocarburos clorados) utilizando un derivado de ácido carbónico apropiado (por ejemplo fosgeno, difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (por ejemplo trietilamina), ventajosamente entre -5°C y temperatura ambiente. A la solución o suspensión así obtenida se añade una amina apropiada de fórmula (VI) en forma de base o de sal formada con un ácido orgánico o inorgánico. El tiempo de reacción necesario oscila entre 2 y 24 horas. El procesamiento de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante diferentes métodos conocidos. Los productos se pueden purificar, por ejemplo por cristalización o por cromatografía en columna.

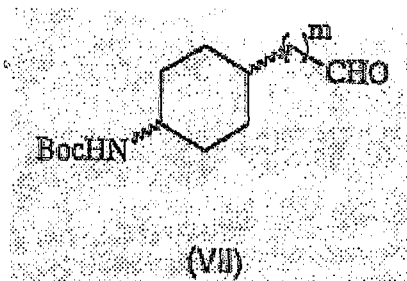
25

Los cloruros de ácido o de carbamoilo de fórmula (II), los isocianatos de fórmula (IV) y las aminas de fórmula (VI), donde R₁ y R₂ tienen los significados

arriba definidos, son o bien comerciales o se pueden sintetizar mediante diferentes métodos conocidos.

Las aminas de fórmula (III) y los isocianatos de fórmula (V) en los que $m = 0$ ó 1 y $n = 1$ ó 2 son compuestos nuevos y también están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

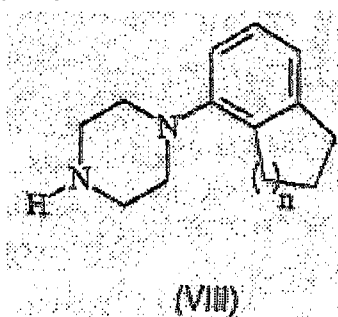
Las nuevas aminas de fórmula (III) se sintetizan mediante métodos conocidos, por ejemplo sometiendo a reacción un aldehído de fórmula (VII):



10

donde m tiene el significado arriba descrito para la fórmula (I) y Boc es un grupo *terc*-butoxicarbonilo;

con una piperazina de fórmula (VIII):



15

donde n tiene el significado arriba descrito para la fórmula (I),

bajo condiciones de aminación reductora, y eliminando después el grupo protector.

20

La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte (por ejemplo hidrocarburos clorados, alcoholes o éteres) en presencia de un agente reductor, por ejemplo borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. La temperatura de reacción oscila normalmente entre 0°C y temperatura ambiente. El tiempo de reacción es de aproximadamente 2-24 horas. Se puede llevar a cabo la desprotección utilizando ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente adecuado.

25

82 56

Los compuestos de fórmulas (VII) y (VIII) son conocidos (por ejemplo Bloorg. Med. Chem. Lett. 2001: 11(16) 2177-80; J. Med. Chem. 2000: 43(9) 1878-85; WO 2004/99150; Collection of Czech. Chem. Comm. 1975: 40(5) 5 1612-22).

Los compuestos de fórmula (I) obtenidos se pueden transformar en sus sales con ácidos y/o los compuestos de fórmula (I) se pueden liberar de las sales de adición de ácido obtenidas por tratamiento con una base, y/o los 10 isómeros *cis* y/o *trans* y/o los estereoisómeros y/o diastereoisómeros se pueden separar y/o transformar en hidratos y/o solvatos de los mismos.

La separación de los isómeros *cis* y *trans* de los compuestos de fórmulas (I) o (III) o los derivados protegidos de ésta última, o de fórmula (V), se lleva a 15 cabo mediante métodos convencionales, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización, o los isómeros *cis* y *trans* de fórmula (I) se pueden preparar a partir del precursor *cis* o *trans* puro.

Se ha comprobado que los compuestos de fórmula (I) de la presente 20 invención, a diferencia de los fármacos psicotrópicos conocidos, muestran una muy alta afinidad por los receptores de la dopamina D₃, alta afinidad por los receptores de la serotonina 5-HT_{1A}, actividad moderada con respecto a los receptores D₂ y menos afinidad por los receptores adrenérgicos alfa-1. Se espera que estos compuestos sean útiles en el tratamiento y/o la prevención de 25 estados patológicos en los que los receptores de la dopamina D₃ y/o D₂ y/o de la serotonina 5-HT_{1A} influyen en la patología de la enfermedad y, en consecuencia, requieren una modulación.

Disfunciones del sistema neurotransmisor dopaminérgico están 30 implicadas en la patología de diversos trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos tales como la esquizofrenia, el abuso de drogas y la enfermedad de Parkinson, respectivamente. El efecto de la dopamina actúa a través de como mínimo cinco receptores de la dopamina distintos pertenecientes a las familias D₁- (D₁, D₅) o D₂- (D₂, D₃, D₄). Se ha comprobado 35 que los receptores D₃ tienen una distribución característica en los sistemas dopaminérgicos cerebrales; a saber, se han encontrado altas densidades en determinadas estructuras límbicas como el núcleyus accumbens y las islas de Calleja. Por consiguiente, la fijación preferente de los receptores D₃ como

objetivo puede ser un planteamiento prometedor para una modulación más selectiva de las funciones dopaminérgicas y, en consecuencia, para una intervención terapéutica exitosa en diversas anomalías tales como esquizofrenia, disfunciones emocionales o cognitivas (Sokoloff, P. y col.: Nature 1990, 347:146; Schwartz, J.C. y col.; Clin. Neuropharmacol. 1993, 16:295; 5 Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49:231), adicciones (Pilla, C. y col.: Nature 1999, 400, 371), la enfermedad de Parkinson (Levant, B. y col.: CNS Drugs 1999, 12:391, Joyce, J. N.: Pharmacol. Therap. 2001, 90:231), la ansiedad (Rogoz y col., Pol. J. Pharmacol. 2000, 52:459) o el dolor (Levant, B. y col.: 10 Neurosci. Lett. 2001, 303:9).

Los receptores de dopamina D₂ presentan una amplia distribución en el cerebro y se sabe que participan en numerosas funciones fisiológicas y estados patológicos. Los antagonistas de D₂ son fármacos muy utilizados como 15 antipsicóticos, por ejemplo. No obstante, también es sabido que un antagonismo masivo de los receptores de D₂ produce efectos secundarios no deseados, como síntomas del sistema motor extrapiramidal, sedación psicomotriz, trastornos cognitivos y alteraciones endocrinas. Estos efectos secundarios restringen seriamente la utilización terapéutica de compuestos antagonistas de 20 D₂ (Wong, A.H.C. y col.: Neurosci. Biobehav. Rev. 2003, 27:269).

En experimentos con animales se ha comprobado que un agonismo parcial en los receptores de 5-HT_{1A} aumenta los efectos antipsicóticos del antagonismo de dopamina (Evenden, J.L.: Psychopharmacol. 1992, 109:134) y 25 puede inhibir la aparición de catalepsia (indicador de efectos secundarios extrapiramidales), la consecuencia del bloqueo del receptor de dopamina D₂ estriatal (Lucas, G. y col.: Psychopharmacol. 1997, 131:57., Prinssen, E.P. y col.: Eur. J. Pharmacol. 2002, 453:217., Haleem, D.J. y col.: Progr. Neuro-Psychopharmacol. 2004, 28:1323). También se ha demostrado que el agonismo 30 de 5-HT_{1A} contribuye a aumentar la liberación de dopamina prefrontal, un efecto que puede ser potencialmente beneficioso en síntomas negativos y déficits cognitivos en casos de esquizofrenia (Li, X.-M. y col.: Psychopharmacol. 1998, 136:153., Millan, M.J.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 295:853; Ichikawa, J. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 291:1227).

35

Frecuentemente, la depresión y la ansiedad son enfermedades comórbidas de la esquizofrenia (Stahl, S.M.: 2002, Essential Psychopharmacology of Antipsychotics and Mood Stabilizers, Cambridge

89/38

University Press). Los receptores de 5-HT_{1A} son objetivos potenciales en el tratamiento de la ansiedad (Barret, J.E. y col.: Psychopharmacol. 1993, 112:1; De Vry, J.: Psychopharmacol. 1995, 121:1). De hecho ya se ha utilizado un agonista parcial de los receptores de 5-HT_{1A} en el tratamiento de la ansiedad
5 (Fulton, B. y col.: CNS Drugs 1997, 7:68) y de otros trastornos en ensayos clínicos. Los experimentos con animales también indican que los agonistas de 5-HT_{1A} pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión (De Vry, J. Psychopharmacol. 1995, 121:1, Koek, W. y col.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 287:266). Se piensa que las propiedades como agonistas de 5-HT_{1A} de algunos
10 antipsicóticos conocidos (Newman-Tancredi, A. y col.: Eur. J. Pharmacol. 1998, 355:245, Saller, C.F. y col.: Psychopharmacol. 1993, 112:285, Jordan, S. y col.: Eur. J. Pharmacol. 2002, 441:137) contribuyen en gran medida a sus efectos beneficiosos en el tratamiento de la depresión bipolar o del síndrome depresivo esquizofrénico.

15

La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos, los cuales tienen una muy alta afinidad por los receptores de dopamina D₃ (los valores IC-50 son inferiores a 2 nM) y, al
20 mismo tiempo, tienen una alta afinidad por los receptores 5-HT_{1A} (IC-50: 1-20 nM) y una afinidad moderada por los receptores D₂ (valores IC-50 entre 10 y 40 nM), siempre en una combinación tal que la afinidad por D₃ es 5 a 150 veces mayor que la afinidad por D₂ y 3 a 20 veces mayor que la afinidad por 5-HT_{1A}. El orden de la potencia de unión al receptor de los compuestos de fórmula (I) es
25 típicamente el siguiente: D₃ > 5-HT_{1A} > D₂.

En otro aspecto de la presente invención, ésta proporciona un método para tratar estados que requieren una modulación preferente de los receptores de la dopamina D₃ y/o D₂ y/o de la serotonina 5-HT_{1A}, por ejemplo psicosis (por
30 ejemplo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos), discapacidad cognitiva concomitante con esquizofrenia, déficits cognitivos leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados a la demencia, depresión psicótica, manías, trastorno bipolar, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo por inducción
35 neuroléptica, discinesia tardía, trastornos alimentarios (por ejemplo bulimia nerviosa), trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad en niños, depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, agresión, autismo y abuso de drogas;

método que consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o de isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo.

5

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) y/o de isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo en la producción de un medicamento para el tratamiento de estados que requieren una modulación de los receptores de la dopamina y/o la serotonina, en especial de los receptores de la dopamina D₃ y/o D₂ y/o de la serotonina 5-HT_{1A}.

Un uso preferente de ligandos de D₃/5-HT_{1A}/D₂ de acuerdo con la presente invención consiste en el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, discapacidad cognitiva concomitante con esquizofrenia, déficits cognitivos leves a moderados, demencias, estados psicóticos asociados a la demencia, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo por inducción neuroléptica, depresión y estados depresivos, trastornos de ansiedad, abuso de drogas (por ejemplo abuso de cocaína).

La combinación particular de los tres efectos del receptor arriba descritos permite la manifestación simultánea de los efectos beneficiosos tanto del antagonismo de D₃ y del antagonismo funcional de 5-HT_{1A} (por ejemplo efecto potenciador cognitivo, inhibición de síntomas del sistema motor extrapiramidal, efecto inhibidor en caso de abuso de drogas, ansiolisis y efecto antidepresivo) como del antagonismo de D₂ (por ejemplo efecto antipsicótico). Además, la misma combinación resulta, sorprendentemente, en una anulación de las características desventajosas del antagonismo de D₂ (por ejemplo síntomas extrapiramidales, sedación psicomotriz, trastornos cognitivos).

Para el uso en medicina, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos se administran normalmente como una composición farmacéutica estándar. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un nuevo compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales

fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo, y vehículos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros
 5 geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales
 fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos se pueden
 administrar mediante cualquier método conveniente, por ejemplo por vía oral,
 parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica, y las composiciones
 farmacéuticas se pueden adaptar en consecuencia.

10

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención y/o isómeros
 geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales
 fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos que son
 activos cuando se administran por vía oral se pueden formular en forma de
 15 líquidos o sólidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, tabletas,
 cápsulas y pastillas.

Una formulación líquida de los compuestos de fórmula (I) de la presente
 invención y/o de isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o
 20 diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o
 solvatos de los mismos consiste generalmente en una suspensión o solución del
 compuesto de fórmula (I) y/o de isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o
 diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo en una o más
 vehículos líquidos adecuados, por ejemplo disolventes acuosos como agua,
 25 etanol o glicerina, o disolventes no acuosos como polietilenglicol o aceites. La
 formulación también puede contener agentes de suspensión, conservantes,
 aromatizantes o colorantes.

Se puede preparar una composición en la forma sólida de una tableta
 30 utilizando cualquier vehículo farmacéutico adecuado de los habitualmente
 empleados para la preparación de formulaciones sólidas. Ejemplos de tales
 vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa, celulosa,
 etc.

35 Se puede preparar una composición en la forma sólida de una cápsula
 utilizando los procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se
 pueden preparar píldoras que contengan el principio activo utilizando vehículos
 estándar e introducirlos después en una cápsula de gelatina dura; como

87
61

alternativa, se puede preparar una dispersión o suspensión utilizando cualquier vehículo farmacéutico adecuado, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, e introducir después la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

5

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto de fórmula (I) de la presente invención y/o de isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo en un vehículo acuoso estéril o en un aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Como alternativa, la solución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

15

Las composiciones de la presente invención para administración nasal que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo se pueden formular convenientemente en forma de aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol de la presente invención consisten típicamente en una solución o suspensión fina del compuesto de fórmula (I) y/o de isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable, y se presentan normalmente en cantidades de dosis simples o multidosis, en forma estéril, en un recipiente sellado que puede tener forma de cartucho o recambio para utilizarlo con un dispositivo atomizador. Como alternativa, el recipiente sellado puede consistir en un dispositivo de administración unitaria, como un inhalador nasal de dosis simple o un dispositivo de administración por aerosol provisto de una válvula dosificadora y previsto para ser desechado una vez agotado el contenido del recipiente. Cuando la forma de dosificación consista en un dispositivo de administración por aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido, como aire comprimido, o un propelente orgánico, como un clorofluorohidrocarburo. La forma de dosificación por aerosol también puede consistir en un atomizador de bomba. Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo adecuadas para la administración bucal o sublingual

20

25

30

35

88 62

incluyen tabletas, pastillas y píldoras en las que el principio activo se formula junto con un vehículo tal como un azúcar y goma arábica, goma tragacanto o gelatina y glicerina, etc.

- 5 Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo para la administración rectal se presentan convenientemente en forma de supositorios con una base de supositorio convencional, por ejemplo
10 manteca de cacao.

- Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o
15 solvatos del mismo para la administración transdérmica incluyen ungüentos, geles y parches.

- Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula (I) y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o
20 diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo se presentan preferentemente en forma de dosis unitaria, por ejemplo como tabletas, cápsulas o ampollas.

- Cada unidad de dosis de la presente invención para la administración oral
25 contiene preferentemente entre 1 y 250 mg de un compuesto de fórmula (I) y/o de isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo, calculado como base libre.

- 30 Cada unidad de dosis de la presente invención para la administración parenteral contiene preferentemente entre 0,1 y 2 mg de un compuesto de fórmula (I) y/o de isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo, calculado como base libre.

35

Los compuestos de fórmula (I) fisiológicamente aceptables de la presente invención y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos de los mismos se

87
62

pueden administrar normalmente en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto), por ejemplo a una dosis oral de entre 1 mg y 500 mg, preferentemente de entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo entre 10 mg y 250 mg, o a una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, preferentemente de entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg del compuesto de fórmula (I) y/o de isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo, calculado como base libre. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de 1 a 4 veces al día. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma adecuada durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

Métodos de ensayo biológico

1. Unión al receptor D₃

El estudio de unión se llevó a cabo en receptores D₃ recombinantes de rata (Perkin-Elmer, N° Cat. 6110139) expresados en células Sf9 utilizando [³H]-espiperona (0,44-1,49 nM) como ligando y haloperidol (10 μM) para determinar la unión no específica. El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo de ensayo del proveedor (N° Cat.: 3110139).

2. Unión al receptor D₂

La unión al receptor de D₂ se determinó de acuerdo con la descripción de Creese y col. (*Eur. J. of Pharm.*, 605-66, 1979) en una preparación de membrana estriada cerebral de rata utilizando [³H]-espiperona (0,4-1,3 nM) como ligando. La unión no específica se determinó en presencia de 1 μM de (+)-butaclamol.

3. Unión al receptor α-1

El estudio de unión al receptor de α₁ se llevó a cabo de acuerdo con los métodos descritos por Greengrass y Bremner (*Eur. J. Pharmacol.*, 55:323-326, 1979) en una preparación de membrana cortical de rata utilizando [³H]-prazosina (0,22-0,37 nM) como ligando. La unión no específica se determinó en presencia de 10 μM de fentolamina.

4. Unión a 5-HT_{1A}

La unión al receptor 5-HT_{1A} se determinó de acuerdo con la descripción de Hall y col. (*J. Neurochem.* 44:1685-1696, 1985) y Gozlan y col. (*Nature*

305:140-142, 1983) en una preparación de membrana de hipocampo de rata utilizando [³H]-8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralina (1,6-2,37 nM) como ligando. La unión no específica se determinó en presencia de 10 μ M de sulfato de serotonina-creatinina.

5

En la Tabla 1 se muestran los datos de unión al receptor de dopamina D₃ y D₂, de serotonina 5-HT_{1A} y AL receptor adrenérgico alfa-1 de compuestos seleccionados de la presente invención. Se proporcionan los datos IC₅₀ (nM).

10

Tabla 1

Compuesto	D ₃	D ₂	5-HT _{1A}	α -1
1	< 2	de 10 a 40	de 1 a 20	de 40 a 200
2	< 2	de 10 a 40	de 1 a 20	de 40 a 200
3	< 2	de 10 a 40	de 1 a 20	de 40 a 200
4	< 2	de 10 a 40	de 1 a 20	de 40 a 200
5	< 2	de 10 a 40	de 1 a 20	de 40 a 200
6	< 2	de 10 a 40	de 1 a 20	de 40 a 200
9	< 2	de 10 a 40	de 1 a 20	> 200
10	< 2	de 10 a 40	de 1 a 20	> 200
11	< 2	de 10 a 40	de 1 a 20	de 40 a 200
12	< 2	de 10 a 40	de 1 a 20	de 40 a 200
Aripiprazol	7	12	26	285
Olanzapina	153	147	3575	46

Los efectos secundarios más destacados de la primera generación de compuestos antipsicóticos (por ejemplo clorpromazina y haloperidol) consisten en síntomas extrapiramidales tales como pseuroparkinsonismo, discinesia tardía e hipotensión ortostática. Los dos primeros son como resultado del bloqueo masivo de los receptores D₂ en los ganglios basales, mientras que la tercera es consecuencia del antagonismo de los receptores alfa-1.

Los compuestos de la Tabla 1 son ligandos muy potentes para los receptores D₃ (los valores IC₅₀ son inferiores a 2 nM), ligandos con una potencia alta para los receptores de la serotonina 5-HT_{1A} (los valores IC₅₀ oscilan entre 1 y 20 nM) y ligandos de potencia moderada para los receptores de la dopamina D₂ (los valores IC₅₀ oscilan entre 10 y 40 nM), mostrando una selectividad entre 5 y 150 veces mayor y entre 3 y 20 veces mayor que en el caso de los receptores D₂ y 5-HT_{1A}, respectivamente (selectividad: IC₅₀ de D₂ o 5-HT_{1A} dividido entre IC₅₀ de D₃). Esta asociación de la muy alta afinidad por D₃ con la

91
65

alta afinidad por 5-HT_{1A} y la afinidad moderada por D₂ en esta proporción particular permite conservar los efectos beneficiosos (por ejemplo antipsicóticos) de un antagonista de D₂ y al mismo tiempo dificulta (por los efectos de D₃ y 5-HT_{1A}) la aparición de las consecuencias desventajosas de un bloqueo masivo de los receptores D₂, como síntomas extrapiramidales o trastornos cognitivos. Por consiguiente, se prevé que en el curso de la administración terapéutica de los compuestos de la presente invención no se producirá ningún efecto adverso relacionado con los receptores D₂, o dichos efectos serán muy escasos. Además, aparte de la modulación favorable de las funciones mediadas por el receptor de la dopamina D₂, la acción de los compuestos de la presente invención sobre los receptores de la dopamina D₃ y la serotonina 5-HT_{1A} también producirá efectos terapéuticamente beneficiosos, por ejemplo mejoría cognitiva, disminución de síntomas negativos y depresivos o de la ansiolisis. Por otra parte, los compuestos tienen una ligera o baja afinidad por los receptores adrenérgicos alfa-1 (IC-50 superior a 40 nM para cada uno de los compuestos) y, en consecuencia, tienen una selectividad D₃/alfa-1 extremadamente alta (entre cien y varios cientos de veces mayor). En base a la baja afinidad de los compuestos por los receptores adrenérgicos alfa-1, se prevé una ausencia de efectos secundarios cardiovasculares (por ejemplo hipotensión ortostática).

En relación con la aplicación clínica prevista de los compuestos de la presente invención, otro aspecto crucial, además de su perfil de unión a los receptores, consiste en su eficacia *in vivo*. Por ello, se estudió la potencia y la eficacia *in vivo* de los compuestos de fórmula (I) en el ensayo de instinto de trepar inducido por apomorfina, un ensayo de diagnóstico animal para la actividad antipsicótica.

5. Inhibición del instinto de trepar inducido por apomorfina

Se inyectó el compuesto de ensayo o un vehículo vía oral a ratones CD-1 macho (n = 12) con un peso de 20-25 g. Cincuenta minutos después, los animales se introdujeron en jaulas cilíndricas con paredes de barras metálicas verticales. Después de 10 minutos de habituación, los ratones fueron tratados con apomorfina (1,5 mg/kg sc.). Diez minutos después del tratamiento con APO, se observó cada animal durante 15 minutos y se le asignó una puntuación en relación con su comportamiento de trepar. Se sumaron los puntos de cada individuo y se calcularon los valores medios del grupo. El efecto del fármaco se expresó y representó gráficamente como porcentaje de inhibición del comportamiento inducido por apomorfina. Los valores ED₅₀ (dosis inhibidora al 50%) se determinaron mediante regresión lineal.

92
66

En la Tabla 2 se muestra la actividad *in vivo* de compuestos de la presente invención seleccionados. Se indican los datos ED₅₀ (mg/kg) obtenidos en el ensayo de instinto de trepar inducido por apomorfina.

5

Tabla 2

Compuesto	Inhibición del instinto de trepar
1	0,14
2	0,21
3	0,11
4	0,46
5	0,47
6	0,16
9	0,26
10	0,35
11	0,23
12	0,20
Aripiprazol	1,0
Olanzapina	1,3

Todos los compuestos ensayados mostraron una inhibición excepcionalmente potente contra la apomorfina en ratones, de 2 a 12 veces más potente que en el caso de los fármacos de referencia: olanzapina y aripiprazol.
10 Los compuestos 1, 3 y 6 demostraron ser los compuestos más activos.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

15 La estructura de todos los productos intermedios y productos finales se identificó mediante IR, NMR y espectroscopía MS.

Ejemplo 1

***trans*-4-{2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil}ciclohexilcarbamato de tert-butilo**
20 (producto intermedio)

3,58 g (15 mmol) de clorhidrato de 1-(indan-4-il)piperazina y 3,62 g (15 mmol) de *trans*-4-(2-oxoetil)ciclohexilcarbamato de tert-butilo se disolvieron en dicloroetano (120 ml). Se añadieron 2,1 ml (15 mmol) de trietilamina, después se
25 añadieron poco a poco 4,6 g (22 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y a

93
68

continuación la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Entonces se añadió una solución al 20% de carbonato de potasio en agua (40 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó a vacío hasta sequedad. El precipitado se recrystalizó a partir de acetonitrilo para obtener 5,5 g
5 del compuesto indicado en el título (rendimiento: 85,8%), punto de fusión: 115-118°C.

Ejemplo 2

***trans*-4-{4-(indan-4-il)piperazin-1-ilmetil}ciclohexilcarbamato de tert-butilo**
10 (producto intermedio)

3,58 g (15 mmol) de clorhidrato de 1-(indan-4-il)piperazina y 3,41 g (15 mmol) de *trans*-(4-formilciclohexil)carbamato de tert-butilo se disolvieron en dicloroetano (120 ml). Se añadieron 2,1 ml (15 mmol) de trietilamina, después se
15 añadieron poco a poco 4,6 g (22 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Después se añadió una solución al 20% de carbonato de potasio en agua (40 ml). La fase orgánica se separó, se secó y se evaporó a vacío hasta sequedad. El precipitado se recrystalizó a partir de acetonitrilo para obtener 5,1 g
20 del compuesto indicado en el título (rendimiento: 82,2%), punto de fusión: 131-134°C.

Ejemplo 3

***Trans*-4-{2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil}ciclohexilamina**
25 (producto intermedio)

4,24 g (10 mmol) de *trans*-4-{2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil}ciclohexilcarbamato de tert-butilo se desprotegieron a 10°C utilizando 80 ml de acetato de etilo saturado con ácido clorhídrico gaseoso. Cuatro horas
30 después se filtró el precipitado, con lo que se obtuvieron 3,65 g (rendimiento: 92%) de sal diclorhidrato del compuesto indicado en el título con un punto de fusión de 319-325°C.

Aplicando el procedimiento arriba descrito se preparó el siguiente compuesto: triclорhidrato de *trans*-4-[4-(indan-4-il)piperazin-1-ilmetil]ciclohexil
35 amina, punto de fusión: 305-310°C.

Método A

***Trans*-1-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}-3,3-dimetilurea**

99,68

0,4 g (1 mmol) de diclorhidrato de trans-4-{2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil}ciclohexilamina se suspendieron en diclorometano (30 ml). Después se añadió trietilamina (0,56 ml, 4 mmol) seguida de 0,12 ml (1,3 mmol) de clorhidrato de N,N-dimetilcarbamoilo. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución se extrajo con agua (2 x 8 ml), se secó y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash, con lo que se obtuvo el compuesto indicado en el título (0,2 g, 50%) con un punto de fusión de 150-152°C.

10

Método B

Trans-1-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}-3-etilurea

0,4 g (1 mmol) de trans-4-{2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil}ciclohexilamina se disolvieron en diclorometano seco (30 ml). Después se añadió isocianato de etilo (0,1 ml, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró a vacío. El residuo se recristalizó a partir de acetonitrilo, con lo que se obtuvo el compuesto indicado en el título (0,22 g, 55%) con un punto de fusión de 198-200°C.

20

Método C

Trans-1-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}-3,3-diethylurea

0,48 g (1,2 mmol) de diclorhidrato de trans-4-{2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil}ciclohexilamina se suspendieron en diclorometano seco (50 ml). A continuación se añadieron 0,67 ml (4,8 mmol) de trietilamina y gota a gota 0,14 g (0,48 mmol) de trifosgeno disuelto en diclorometano. Después de una hora de agitación a temperatura ambiente se añadió dietilamina (0,62 ml, 6 mmol) y la agitación continuó durante 20 horas. La solución se extrajo con agua (2 x 8 ml), se secó y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash, con lo que se obtuvo el compuesto indicado en el título (0,3 g, 58%) con un punto de fusión de 157-159°C.

Los siguientes compuestos se prepararon aplicando uno de los métodos arriba descritos y utilizando los reactivos apropiados:

trans-N-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}acetamida
(compuesto 1) punto de fusión: 202-204°C;

95
69

- trans*-N-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}propionamida
(compuesto 2) punto de fusión: 194-196°C;
- 5 *trans*-1-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}-3,3-dimetilurea
(compuesto 3) punto de fusión: 150-152°C;
- trans*-1-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}-3,3-dietilurea
(compuesto 4) punto de fusión: 157-159°C;
- 10 *trans*-1-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}-3-etilurea
(compuesto 5) punto de fusión: 198-200°C;
- trans*-N-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}morfolin-4-carboxamida
15 (compuesto 6) punto de fusión: 181-182°C;
- trans*-1-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}urea
(compuesto 7) punto de fusión: 204-206°C;
- 20 *trans*-1-{4-[[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]metil]ciclohexil}-3,3-dimetilurea
(compuesto 8) punto de fusión: 152-154°C;
- trans*-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-il]etil]
ciclohexil}acetamida
25 (compuesto 9) punto de fusión: 187-189°C;
- trans*-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-il]etil]
ciclohexil}propionamida
(compuesto 10) punto de fusión: 182-185°C;
- 30 *trans*-1-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}-3,3-
dimetilurea
(compuesto 11) punto de fusión: 190-193°C;
- 35 *trans*-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-
il]etil]ciclohexil}morfolin-4-carboxamida
(compuesto 12) punto de fusión: 178-180°C.

96
70

Formulaciones farmacéuticas

a) Inyección intravenosa

Compuesto de fórmula (I)	1-40 mg
Tampón	hasta pH aprox. 7
Agente disolvente/formador de complejos	hasta 100 ml

5 b) Inyección de bolo

Compuesto de fórmula (I)	1-40 mg
Tampón	hasta pH aprox. 7
Codisolvente	hasta 5 ml

Tampón: Los tampones adecuados incluyen citrato, fosfato, hidróxido de sodio/ácido clorhídrico.

10 Disolvente: Típicamente agua, pero también puede incluir ciclodextrinas (1-100 mg) y codisolventes como propilenglicol, polietilenglicol y alcohol.

c) Tableta

Compuesto de fórmula (I)	1-40 mg
Diluyente/filtro (también puede incluir ciclodextrinas)	50-250 mg
Ligante	5-25 mg
Desintegrante (también puede incluir ciclodextrinas)	5-50 mg
Lubricante	1-5 mg
Ciclodextrina	1-100 mg

15 Diluyente: Por ejemplo celulosa microcristalina, almidón de lactosa.

Ligante: Por ejemplo polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa.

Desintegrante: Por ejemplo glicolato de almidón de sodio, crospovidona.

Lubricante: Por ejemplo estearato de magnesio, fumarato de sodio-estearilo.

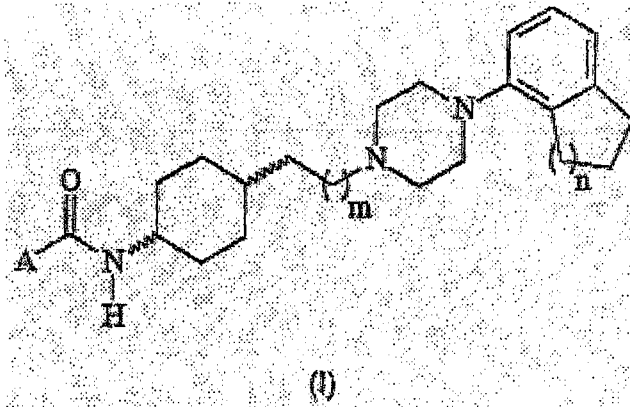
20

d) Suspensión oral

Compuesto de fórmula (I)	1-40 mg
Agente de suspensión	0,1-10 mg
Diluyente	20-60 mg
Conservante	0,01-1,0 mg
Tampón	hasta pH aprox. 5-8

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5 donde

A representa alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

10 R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, o

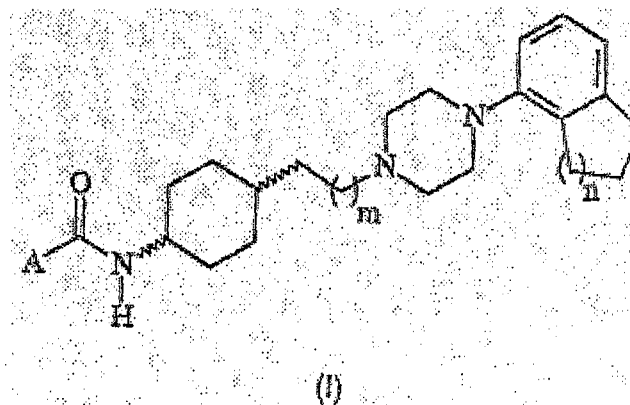
R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s);

15 m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1:



20

donde

A representa alquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, o

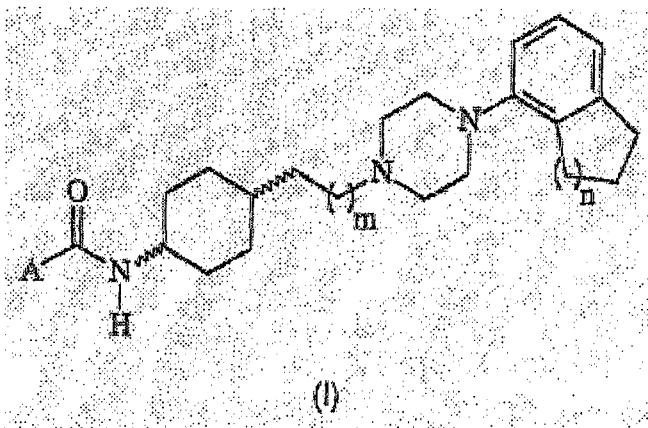
R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s) seleccionados entre O, N o S

m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

3. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 y 2:



donde

A representa un alquilo de 1 a 4 o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

R_1 y R_2 forman un anillo morfolina junto con el átomo de nitrógeno adyacente y con un átomo de oxígeno;

m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo.

4. Compuesto seleccionado entre:

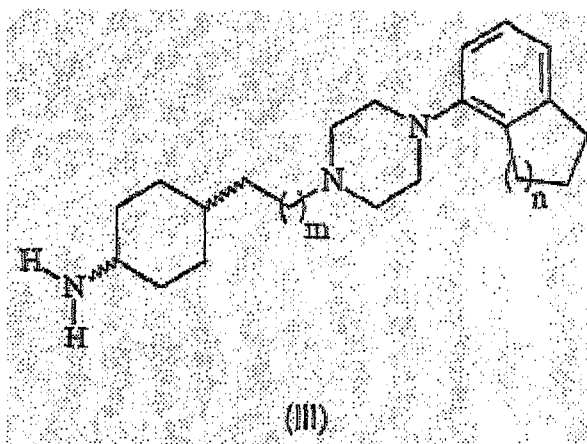
- *trans*-N-{4-[2-[4-(indan-4-yl)piperazin-1-yl]etil]ciclohexil}acetamida;
- *trans*-N-{4-[2-[4-(indan-4-yl)piperazin-1-yl]etil]ciclohexil}propionamida;
- *trans*-1-{4-[2-[4-(indan-4-yl)piperazin-1-yl]etil]ciclohexil}-3,3-dimetilurea;

100
74

- *trans*-1-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}-3,3-dietilurea;
- *trans*-1-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}-3-etilurea;
- *trans*-N-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}morfolin-4-carboxamida;
- 5 • *trans*-1-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}urea;
- *trans*-1-{4-[2-[4-(indan-4-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}-3,3-dimetilurea;
- *trans*-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}acetamida;
- *trans*-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}propionamida;
- 10 • *trans*-1-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}-3,3-dimetilurea;
- *trans*-N-{4-[2-[4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)piperazin-1-il]etil]ciclohexil}morfolin-4-carboxamida.

15

5. Amina de fórmula (III)



donde

m es un número entero de 0 a 1;

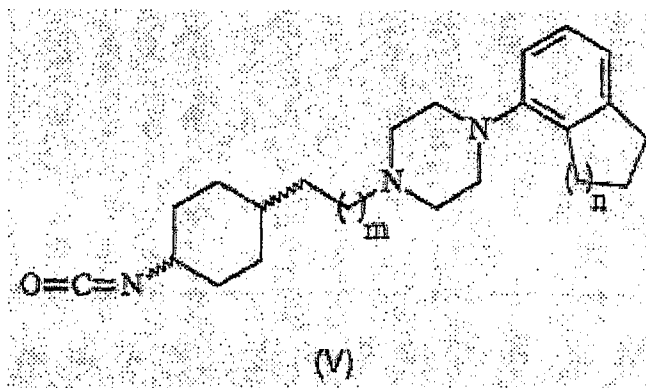
20

n es un número entero de 1 a 2;

y/o formas protegidas de la misma y/o isómeros geométricos y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de la misma.

6. Isocianato de fórmula (V):

101
25



donde

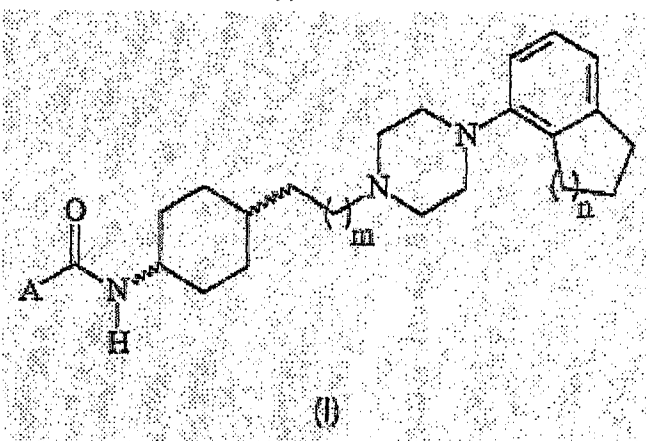
m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

5 y/o isómeros geométricos y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo.

7. Proceso para preparar

a) un compuesto de fórmula (I)



10

donde

A representa alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, o

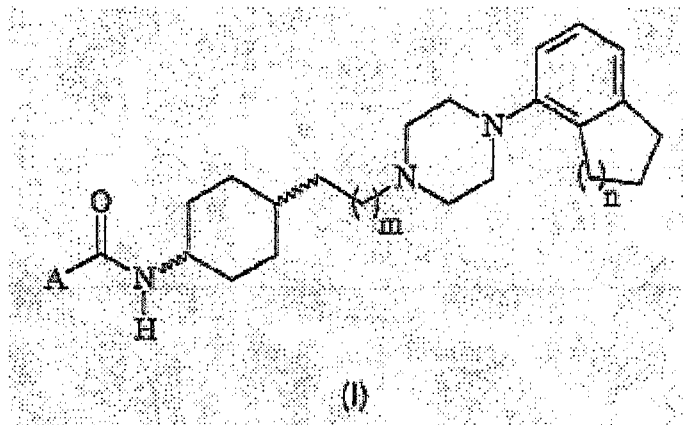
15

R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s);

m es un número entero de 0 a 1;

20

n es un número entero de 1 a 2;



donde

A representa un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que
 R_2 representa hidrógeno y R_1 representa un
 sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo,
 alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo;

m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o
 diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los
 mismos,

el cual comprende

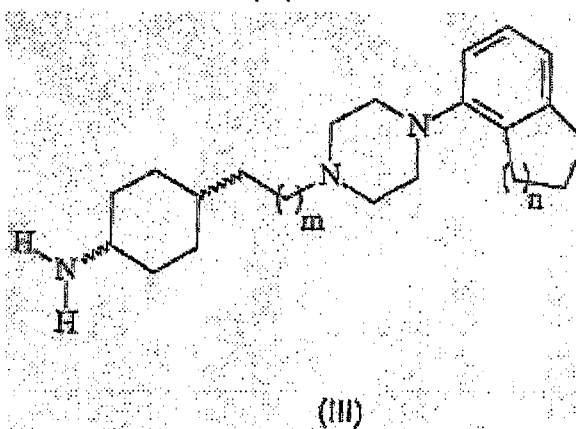
someter a reacción un isocianato de fórmula (IV):



(IV)

donde R_1 tiene el significado arriba descrito para la fórmula (I);

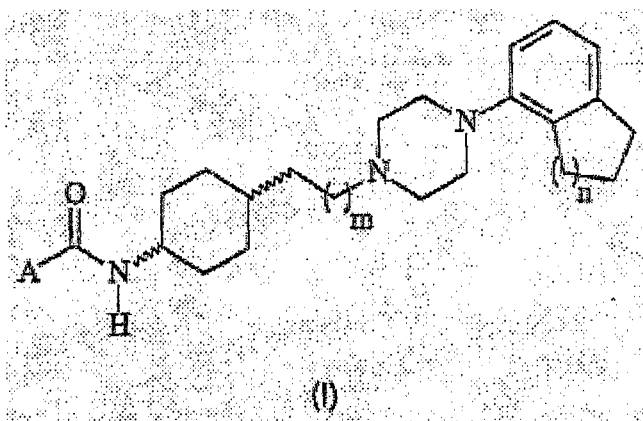
con una amina de fórmula (III):



donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

o con derivados de la misma, o

5 c) un compuesto de fórmula (I)



donde

A representa un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, o R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s);

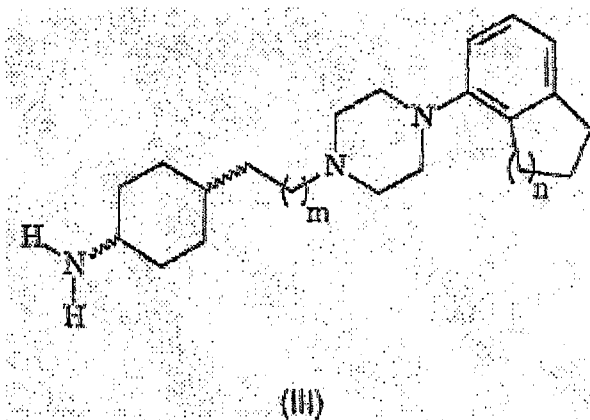
m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo,

el cual comprende:

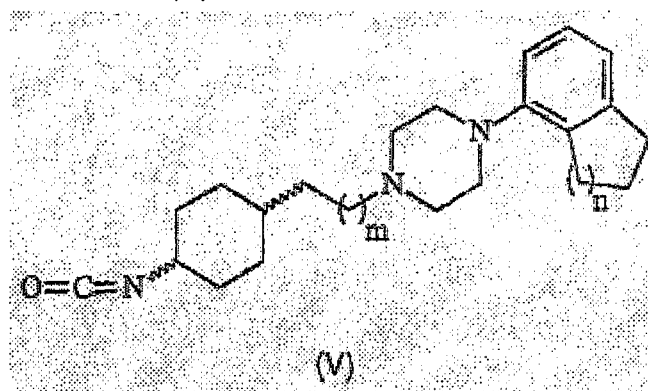
someter a reacción una amina de fórmula (III):



donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

o derivados de la misma

- 5 con un derivado de ácido carbónico, para obtener un derivado isocianato de fórmula (V):



donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I);

- 10 y sometiendo a reacción *in situ* el derivado isocianato de fórmula (V) con una amina de fórmula (VI):



donde R₁ y R₂ tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

- 15 o con derivados de la misma; y

- convertir un compuesto de fórmula (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), en la que A, m y n tienen los significados definidos para el compuesto de fórmula (I), en otro compuesto de fórmula (I) diferente, en la que A, m y n tienen los significados definidos para el compuesto de fórmula (I);

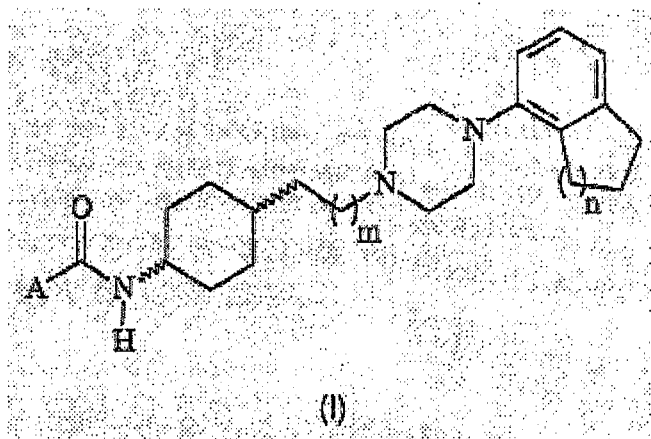
- 25 en caso apropiado, separar los isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I), o de productos intermedios de éstos, donde A, m y n tienen los

no 10680

significados definidos para el compuesto de fórmula (I), mediante métodos convencionales;

y, opcionalmente, formar después sales y/o hidratos y/o solvatos del compuesto de fórmula (I).

8. Proceso según la reivindicación 7 para preparar
a) un compuesto de fórmula general (I):



donde

A representa alquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$ en la que

R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o alquilo, o R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s) seleccionados entre O, N o S;

m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo,

el cual comprende:

someter a reacción un cloruro de ácido o de carbamoilo de fórmula (II):

R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o alquilo, o

R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s) seleccionados entre O, N o S;

m es un número entero de 0 a 1;

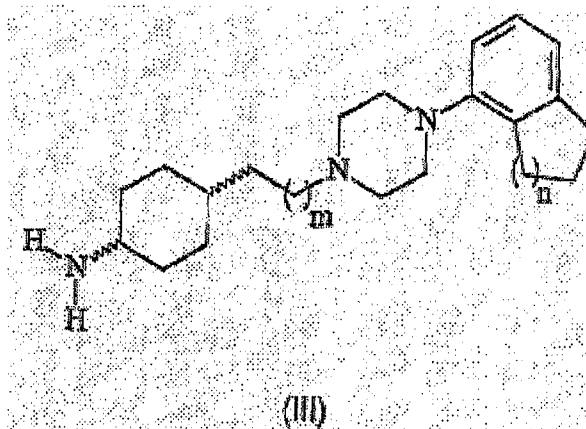
n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros

y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo,

el cual comprende

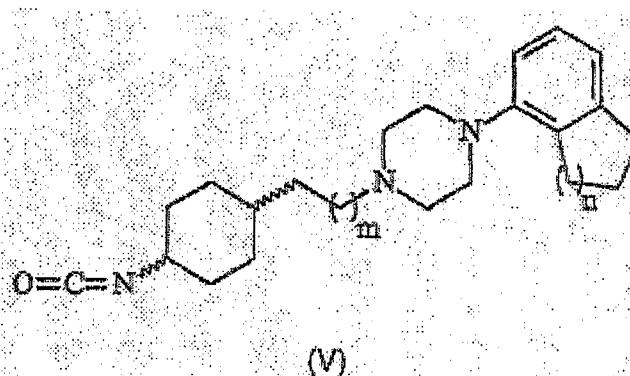
someter a reacción una amina de fórmula (III):



donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

o derivados de la misma;

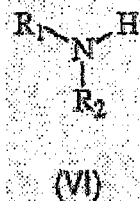
con un derivado de ácido carbónico, para obtener un derivado isocianato de fórmula (V):



donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I);

0210
110
84

y sometiendo a reacción *in situ* el derivado isocianato de fórmula (V) con una amina de fórmula (VI):



donde R_1 y R_2 tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

5

o con derivados de la misma; y

10

convertir un compuesto de fórmula (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), donde A, m y n tienen los significados definidos en relación con el compuesto de fórmula (I), en otro compuesto de fórmula (I) diferente, en la que A, m y n tienen los significados definidos en relación con el compuesto de fórmula (I);

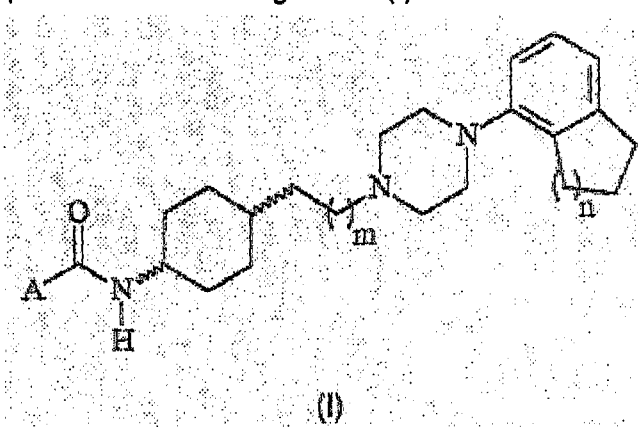
15

en caso apropiado, separar los isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros de los compuestos de fórmula (I), o de productos intermedios de éstos, donde A, m y n tienen los significados definidos en relación con el compuesto de fórmula (I), mediante métodos convencionales;

20

y, opcionalmente, formar después sales y/o hidratos y/o solvatos del compuesto de fórmula (I).

9. Proceso según las reivindicaciones 7 y 8 para preparar
a) un compuesto de fórmula general (I):



25

donde

A representa un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o alquilo de 1 a 4 carbonos, o

R_1 y R_2 forman un anillo morfolina junto con el átomo de nitrógeno adyacente y con un átomo de oxígeno;

m es un número entero de 0 a 1;

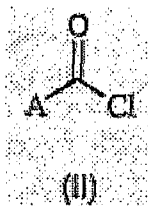
n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros

y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo,

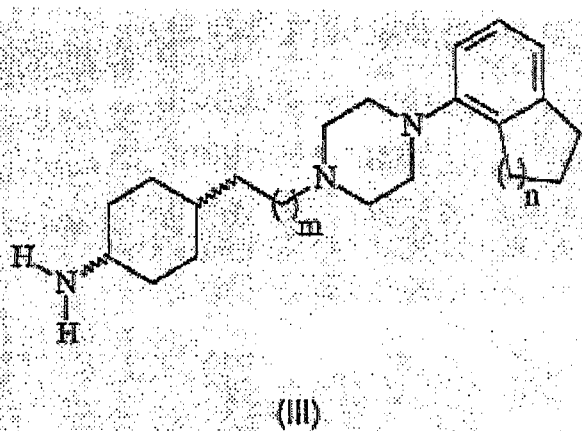
el cual comprende

someter a reacción un cloruro de ácido o de carbamoilo de fórmula (II):



donde A tiene el significado arriba descrito para la fórmula (I);

con una amina de fórmula (III):

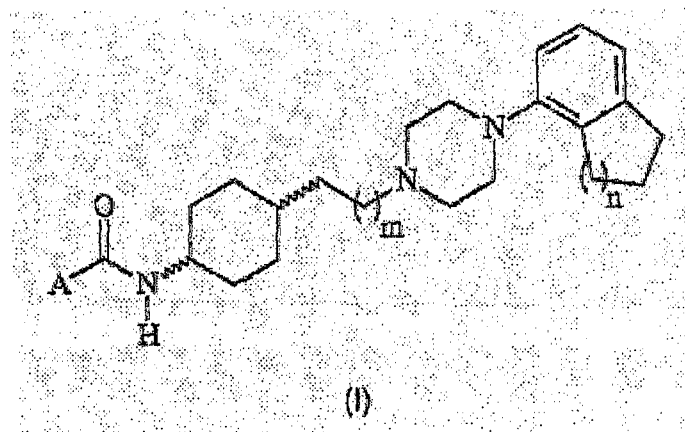


donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

o con derivados de la misma, o

b) un compuesto de fórmula (I):

36
42



donde

A representa un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

R_2 representa hidrógeno; y

R_1 representa hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros

y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo,

el cual comprende

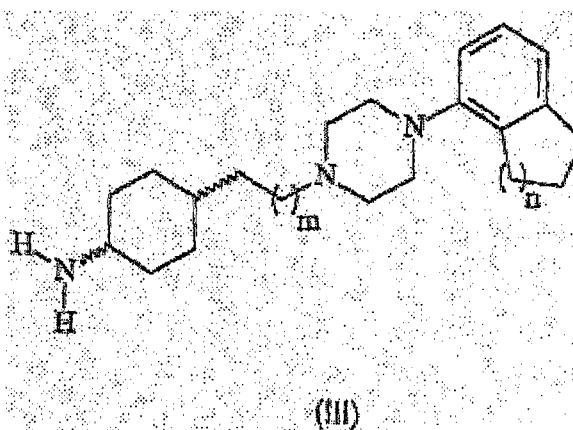
someter a reacción un isocianato de fórmula (IV):



(IV)

donde R_1 tiene el significado arriba descrito para la fórmula (I);

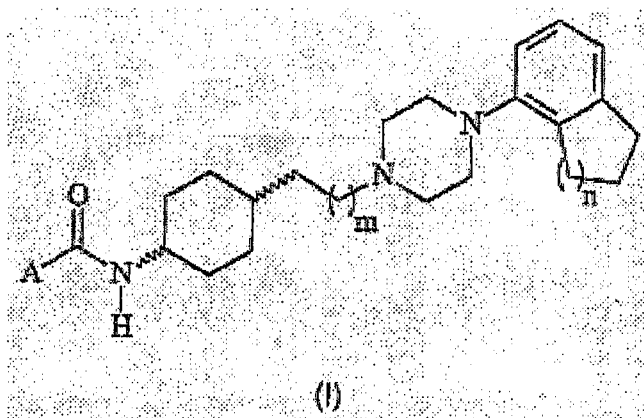
con una amina de fórmula (III):



donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

o con derivados de la misma, o

c) para preparar un compuesto de la fórmula (I):



donde

A representa un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o

R_1 y R_2 forman un anillo morfolina junto con el átomo de nitrógeno adyacente y con un átomo de oxígeno;

m es un número entero de 0 a 1;

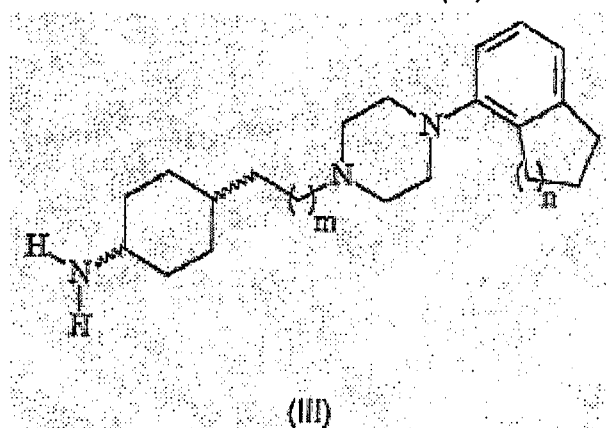
n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros

y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo,

el cual comprende

someter a reacción una amina de fórmula (II):

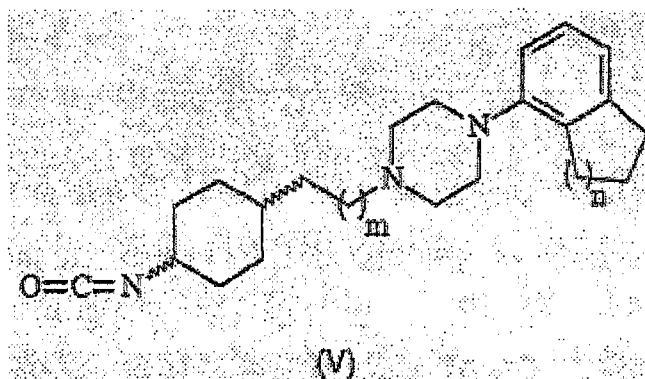


donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

001174
88

o con derivados de la misma,

con un derivado de ácido carbónico, para obtener un derivado isocianato de fórmula (V):



5

donde m y n tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I);

y sometiendo a reacción *in situ* el derivado isocianato de fórmula (V) con una amina de fórmula (VI):



10

donde R₁ y R₂ tienen el significado arriba descrito para la fórmula (I),

o con derivados de la misma; y

15

convertir un compuesto de fórmula (I) obtenido mediante cualquiera de los métodos a) a c), donde A, m y n tienen los significados definidos en relación con el compuesto de fórmula (I), en otro compuesto de fórmula (I) diferente, en la que A, m y n tienen los significados definidos en relación con el compuesto de fórmula (I);

20

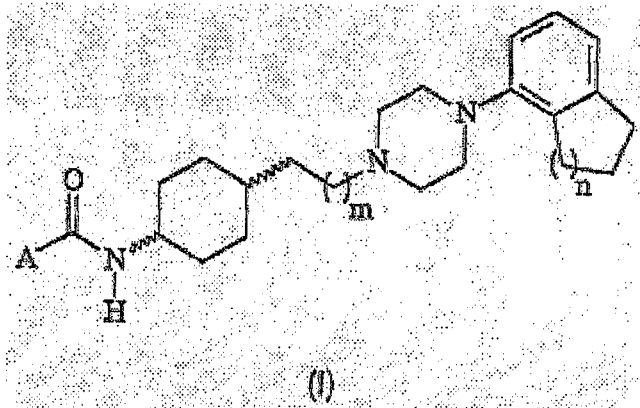
en caso apropiado, separar los isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros de compuestos de fórmula (I), o de productos intermedios de éstos, donde A, m y n tienen los significados definidos en relación con el compuesto de fórmula (I), mediante métodos convencionales;

25

no 15
87

y, opcionalmente, formar después sales y/o hidratos y/o solvatos del compuesto de fórmula (I).

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)



5

donde

A representa alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

10

R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, o

R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s);

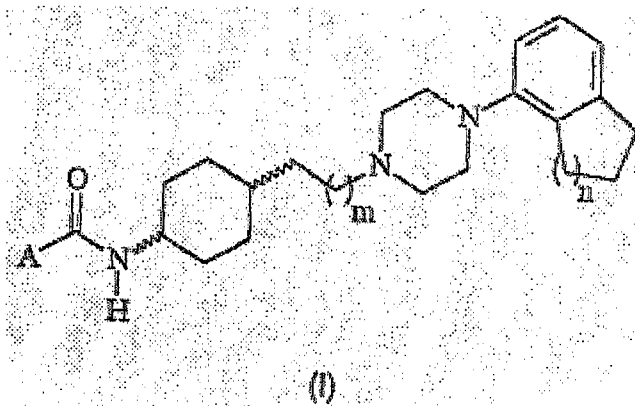
15

m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo, y uno o más vehículos fisiológicamente aceptables para el mismo.

20 11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)



según la reivindicación 10,

14670

donde

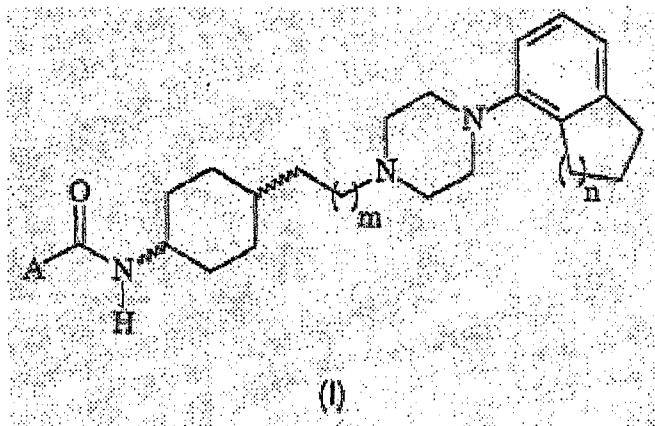
A representa alquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o alquilo, o R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s) seleccionados entre O, N o S;

m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo, y uno o más vehículos fisiológicamente aceptables para el mismo.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)



según las reivindicaciones 10 y 11,
donde

A representa un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o alquilo de 1 a 4 carbonos, o R_1 y R_2 forman un anillo morfolina junto con el átomo de nitrógeno adyacente y con un átomo de oxígeno;

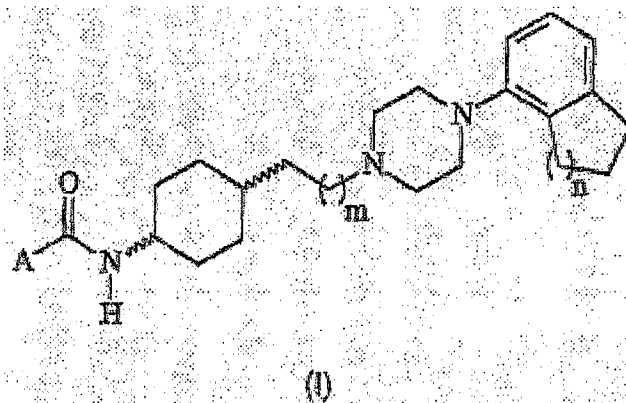
m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo, y uno o más vehículos fisiológicamente aceptables para el mismo.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I)

HT
91



donde

A representa alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

5 R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, o

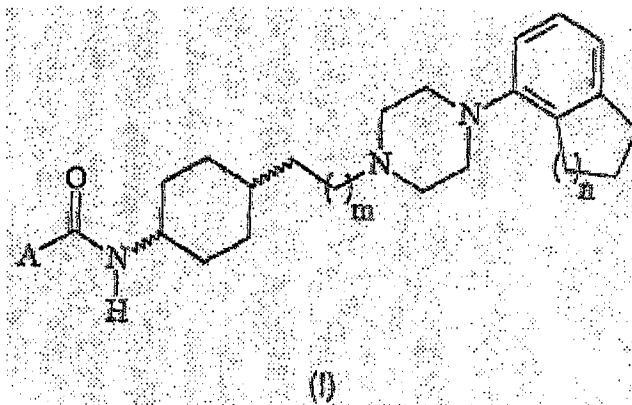
R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s);

10 m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo, en la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de
15 un estado que requiera una modulación de uno o más receptores de la dopamina y/o de la serotonina.

14. Utilización de un compuesto de fórmula (I)



20 según la reivindicación 13,

donde

A representa alquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o alquilo, o

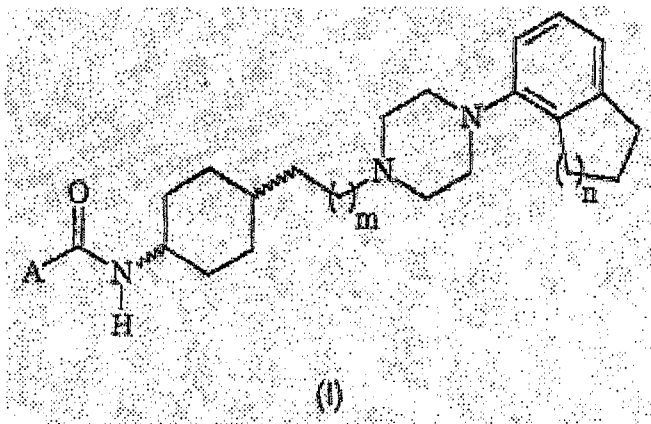
R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s) seleccionados entre O, N o S;

m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo, en la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un estado que requiera una modulación de uno o más receptores de la dopamina y/o de la serotonina.

15. Utilización de un compuesto de fórmula (I)



según las reivindicaciones 13 y 14,
donde

A representa un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o alquilo de 1 a 4 carbonos, o

R_1 y R_2 forman un anillo morfolina junto con el átomo de nitrógeno adyacente y con un átomo de oxígeno;

m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

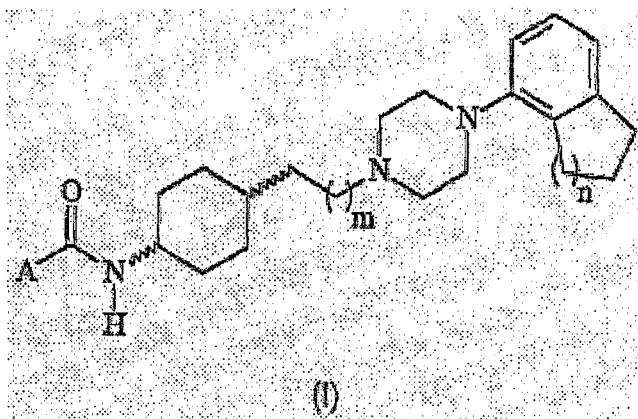
y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo, en la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de un estado que requiera una modulación de uno o más receptores de la dopamina y/o de la serotonina.

11A
9b

16. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizada porque el receptor de la dopamina es un receptor de dopamina D_3 y/o D_2 y el receptor de la serotonina es un receptor de serotonina $5-HT_{1A}$.

5

17. Método para tratar y/o prevenir un estado que requiera una modulación de uno o más receptores de la dopamina y/o de la serotonina caracterizado porque consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):



10

donde

A representa alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, o

15

R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s);

m es un número entero de 0 a 1;

20

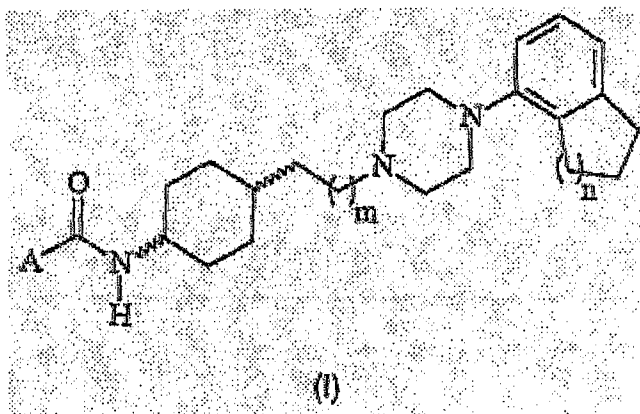
n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo.

18. Método para tratar y/o prevenir un estado que requiera una modulación de uno o más receptores de la dopamina y/o de la serotonina, caracterizado porque consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):

25

120
94



según la reivindicación 17,

donde

A representa alquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que

5 R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o alquilo, o

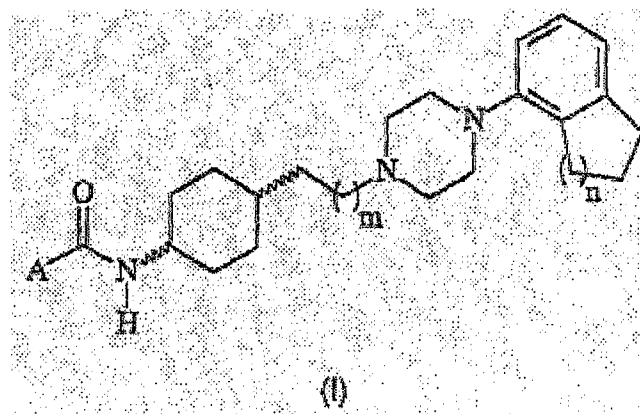
R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico saturado monocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s) seleccionados entre O, N o S;

10 m es un número entero de 0 a 1;

n es un número entero de 1 a 2;

y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo.

15 19. Método para tratar y/o prevenir un estado que requiera una modulación de uno o más receptores de la dopamina y/o de la serotonina, caracterizado porque consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I):



20

según las reivindicaciones 17 y 18,

donde

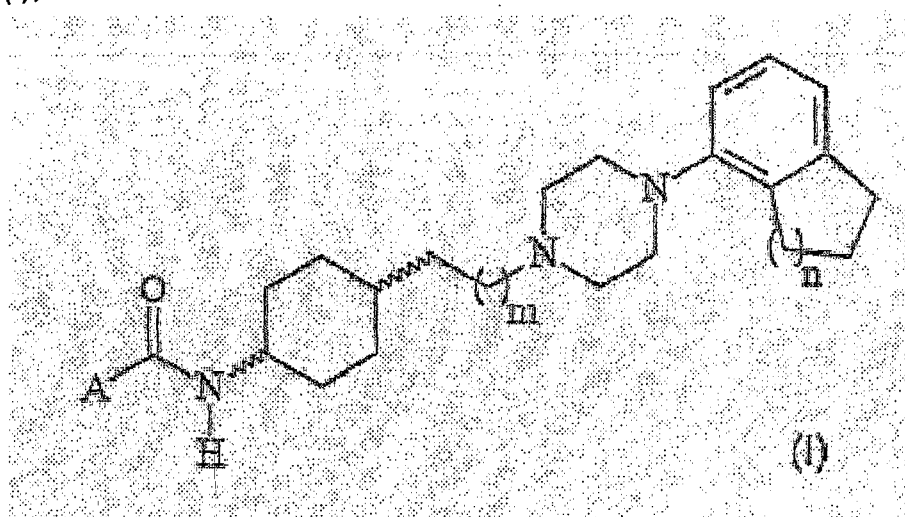
12795

- A representa un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo de
fórmula $-NR_1R_2$, en la que
R₁ y R₂ representan, independientemente, un sustituyente
seleccionado entre hidrógeno o alquilo de 1 a 4 carbonos, o
5 R₁ y R₂ forman un anillo morfolina junto con el átomo de nitrógeno
adyacente y con un átomo de oxígeno;
m es un número entero de 0 a 1;
n es un número entero de 1 a 2;
y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o
10 sales fisiológicamente aceptables y/o hidratos y/o solvatos del mismo.
20. Método según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado
porque el receptor de la dopamina es un receptor de dopamina D₃ y/o D₂
y el receptor de la serotonina es un receptor de serotonina 5-HT_{1A}.

12296

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos ligandos preferentes del subtipo de los receptores de la dopamina D₃ y D₂ y de la serotonina 5-HT_{1A}, de fórmula (I),



caracterizados porque A representa alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo de fórmula -NR₁R₂ donde R₁ y R₂ representan, independientemente, un sustituyente seleccionado de entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo o R₁ y R₂ forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s), un anillo heterocíclico; m es un número entero de 0 a 1; n es un número entero de 1 a 2; y/o los isómeros geométricos y/o los estereoisómeros y/o los diastereómeros y/o las sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos; a los procesos para producir éstos compuestos, a las composiciones farmacológicas que los contienen y a su utilización en la terapia y/o la prevención de una condición que requiere la modulación de los receptores de la dopamina y/o 5-HT_{1A}.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

001/392

Applicant's or agent's file reference 050170WOFE	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/HU2006/000012	International filing date (day/month/year) 02.02.2006	Priority date (day/month/year) 03.02.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D295/12			
Applicant Richter Gedeon Vegy Szeti Gy R Rt.			
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. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ 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). ☐ 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. b. ☐ (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).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2006-11-30		Date of completion of this report 04.04.2007	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Von Daacke, Axel Telephone No. +49 89 2399-8286	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

00124 98
International application No.
PCT/HU2006/000012

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

1-28 as originally filed

Claims, Numbers

1-20 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.
- ☐ 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**

00175 99
International application No.
PCT/HU2006/000012

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. 17-20 (IA)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 17-20 (IA) 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**

001/06 100
International application No.
PCT/HU2006/000012

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>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-16</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

III NON-ESTABLISHMENT

Claims 17-20 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).

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1: WO 03/028728 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT; NOGRADI, KATALIN; GALAMBOS, JANOS;) 10 April 2003 (2003-04-10)

D2: WO 97/34889 A (NEUROGEN CORPORATION; YUAN, JUN; CHEN, XI) 25 September 1997 (1997-09-25)

D3: WO 97/38989 A (NEUROGEN CORPORATION; CHEN, XI; WASLEY, JAN, W., F) 23 October 1997 (1997-10-23)

D4: WO 97/38990 A (NEUROGEN CORPORATION; CHEN, XI; YUAN, JUN) 23 October 1997 (1997-10-23)

D5: WO 03/029233 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT; GALAMBOS, JANOS; NOGRADI, KATALIN;) 10 April 2003 (2003-04-10)

D6: WUSTROW, DAVID ET AL: "Aminopyrimidines with High Affinity for Both Serotonin and Dopamine Receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 41(5), 760-771 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1998, XP002378781

D7: BELLIOTTI, THOMAS R. ET AL: "Novel cyclohexyl amides as potent and selective D3 dopamine receptor ligands" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 7(18), 2403-2408 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 1997, XP002378782

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

001/08 102

The claimed subject-matter is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D1-D6 relates in the presence of the cyclohexylamide unit combined with the tetrahydronaphthyl/indanyl substitution.

3. INVENTIVE STEP

The claimed subject-matter appears also to fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons.

Structurally closely related compounds with selective dopamine D3 antagonistic activity, at least over D2, are already known from documents D1-D5. D1-D4 disclose compounds of the type phenyl-piperazine-alkylene-N-C(=O)-R wherein R is defined in D1 as broad as in the present application and in D2-D4 as heterocyclic or heteroaromatic. It is pointed out that in D2-D4, the phenyl ring may be fused with a heteroring, or with cyclohexyl or cyclopentyl thus forming tetrahydronaphthyl or dihydroindenyl as in the present application. The structural difference to the present compounds relates in the absence of a cyclohexyl group between the alkylene unit and the -N(C=O)-R terminus. The incorporation of the cyclohexyl ring is already known from D5 wherein the C=O group is, however, exchanged by the equivalent SO₂ group. D5 discloses also the selective dopamine D3 activity over D2. It is furthermore confirmed by D6 that the SO₂ group may, in fact, be considered as equivalent to C=O. With compounds 11b and 11c, D6 discloses type phenyl-piperazine-alkylene-cyclohexyl-N(C=O)-Het. Although the structural units, e.g. the piperazinyl phenyl moiety, the cyclohexylamide structure, the indanyl moiety etc. are known from different but related molecules, the activity of the compounds with the specific substitution pattern as presently claimed could not have been predicted. The presently claimed compounds may be regarded as inventive in view of the prior art D1-D6. In particular D6, which may be seen as closest prior art, discloses the selective activity D3 over D2 and further the high selectivity of D2 over 5HT1A. In contrast thereto, the present compounds include surprisingly 5-HT1A activities which are comparable to D2 or even almost between D3 and D2. Thus, the present compounds may be used to treat diseases related to the modulation of all three receptors without the appearance of the disadvantages of each individual receptor

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

00129 103
International application No.

PCT/HU2006/000012

action. It is assumed that the pharmaceutical effects are thus different compared to the mentioned prior art compounds.

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

No objection for Claims 1-16. For the assessment of the present Claims 17-20 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.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 050170WOFE	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/HU2006/000012	International filing date (day/month/year) 02/02/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 03/02/2005
Applicant RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:



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 (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established by this Authority to read as follows:

CYCLOHEXYLAMIDES AS DOPAMINE D3, D2 AND 5HT1A ANTAGONISTS

5. With regard to the **abstract**,



the text is approved as submitted by the applicant



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No **00111**
 PCT/HU2006/000012

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D295/12 A61K31/495 A61K31/535 A61P25/00

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)
 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/028728 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT; NOGRADI, KATALIN; GALAMBOS, JANOS;) 10 April 2003 (2003-04-10) the whole document	1-4,7-20
Y	WO 97/34889 A (NEUROGEN CORPORATION; YUAN, JUN; CHEN, XI) 25 September 1997 (1997-09-25) the whole document	1-4,7-20
Y	WO 97/38989 A (NEUROGEN CORPORATION; CHEN, XI; WASLEY, JAN, W., F) 23 October 1997 (1997-10-23) the whole document	1-4,7-20
	-/--	

☒ 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 document 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

27 April 2006

Date of mailing of the international search report

23/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Von Daacke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. 00132
PCT/HU2006/000012

00132

106

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97/38990 A (NEUROGEN CORPORATION; CHEN, XI; YUAN, JUN) 23 October 1997 (1997-10-23) the whole document	1-4,7-20
Y	WO 03/029233 A (RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT; GALAMBOS, JANOS; NOGRADI, KATALIN;) 10 April 2003 (2003-04-10) the whole document	1-4,7-20
Y	WUSTROW, DAVID ET AL: "Aminopyrimidines with High Affinity for Both Serotonin and Dopamine Receptors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 41(5), 760-771 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1998, XP002378781 examples 11b,11c; table 1	1-4,7-20
A	BELLIOTTI, THOMAS R. ET AL: "Novel cyclohexyl amides as potent and selective D3 dopamine receptor ligands" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 7(18), 2403-2408 CODEN: BMCLE8; ISSN: 0960-894X, 1997, XP002378782 tables 1,2	1-4,7-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/HU2006/000012

Box 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 17-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/HU2006/000012

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03028728	A	10-04-2003	HU 0103987 A2	28-05-2003
WO 9734889	A	25-09-1997	AT 201676 T	15-06-2001
			AU 2342397 A	10-10-1997
			DE 69705035 D1	05-07-2001
			DE 69705035 T2	14-02-2002
			EP 0888332 A1	07-01-1999
			ES 2157565 T3	16-08-2001
			US 5929246 A	27-07-1999
			US 5763609 A	09-06-1998
WO 9738989	A	23-10-1997	AU 2459597 A	07-11-1997
			CA 2251814 A1	23-10-1997
			EP 1021425 A1	26-07-2000
			JP 3041834 B2	15-05-2000
			JP 11507952 T	13-07-1999
			KR 2000005465 A	25-01-2000
			US 5703237 A	30-12-1997
			US 5922879 A	13-07-1999
WO 9738990	A	23-10-1997	AT 215539 T	15-04-2002
			AU 2459897 A	07-11-1997
			CA 2251795 A1	23-10-1997
			DE 69711618 D1	08-05-2002
			DE 69711618 T2	28-11-2002
			EP 0898567 A1	03-03-1999
			ES 2172783 T3	01-10-2002
			HK 1018775 A1	15-11-2002
			JP 3091233 B2	25-09-2000
			JP 11507398 T	29-06-1999
			KR 2000005466 A	25-01-2000
			US 5703083 A	30-12-1997
WO 03029233	A	10-04-2003	EP 1438302 A1	21-07-2004
			HU 0103988 A2	28-05-2003
			JP 2005504126 T	10-02-2005
			US 2005107397 A1	19-05-2005

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/HU2006/000012

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To:

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.
Gyömrői út 19-21
H-1103 Budapest
HONGRIE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 22 March 2006 (22.03.2006)	
Applicant's or agent's file reference 050170WOFE	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/HU2006/000012	International filing date (day/month/year) 02 February 2006 (02.02.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 03 February 2005 (03.02.2005)
Applicant RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
03 February 2005 (03.02.2005)	P05 00170	HU	02 March 2006 (02.03.2006)

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

Authorized officer

Carlos Roy - Gijsbertus Beijer

Facsimile No. +41 22 338 82 70

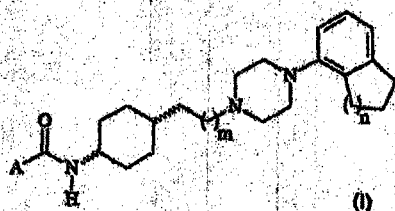
Facsimile No. +41 22 740 14 35

Telephone No. +41 22 338 95 61

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 295/12, A61K 31/495, A61K 31/535, A61P 25/00
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s)	RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT
(30) Prioridad	(31) No.	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)	ÁGAINÉ CSONGOR, Éva DOMÁNY, György Otros
	P05 00170	03/02/05	HU	(74) Apoderado:	ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03/09/07				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 10/08/06	
Fecha de presentación de la solicitud: 02/02/06				N° publicación: WO/2006/082456	
No. de solicitud PCT/HU2006/000012					
(54) Título: CICLOHEXILAMIDAS COMO ANTAGONISTAS DE LA DOPAMINA D3, D2 Y 5HT1A					

Reivindicación(es):

1. Compuesto de fórmula (I)



donde

- A representa alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo de fórmula $-NR_1R_2$, en la que R_1 y R_2 representan, independientemente, un sustituyente seleccionado entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, o R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico junto con el átomo de nitrógeno adyacente y opcionalmente con otro(s) heteroátomo(s);
m es un número entero de 0 a 1;
n es un número entero de 1 a 2;
y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereoisómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos de los mismos.

139

11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-079191- -00000-0000

Fecha: 2007-08-02 16:04:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 138

**REQUISITOS MINIMOS PARA
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

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 ☐

Clauda M Neiva
Firma Responsable

Fecha _____

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

448
12

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor (a)
CORREA ORDÓÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT

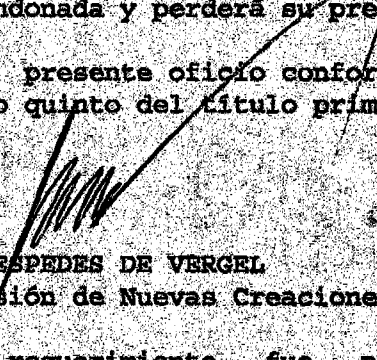
REFERENCIA	Radicación No.	7 79191
	Solicitud internacional	PCT/HU2006/000012
	Fecha inicio fase nacional	03/09/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	15852

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 DIC. 2007
adpa11