

DIVISIONAL



Organización CSA Ltda

04-39-958 A

Industria y Comercio
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-039958-A-00000-0000

Fecha: 2004-04-30 16:59:26 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

DIVISIONAL :

21. EXPEDIENTE No.

04 039 958 - 00007

54. TÍTULO

DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA
REABSORCION DE LA SEROTONINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H LUNDBECK A/S

DOMICILIO

COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

38(09)

75

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

04039958 A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-039958-A-00000-0000

Fecha: 2004-04-30 16:59:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 91**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **H. LUNDBECK A/S**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de DinamarcaDirección: 9, Otilavej,
DK-2500 Valby-Copenhagen,
DinamarcaDomicilio: Valby-Copenhagen,
Dinamarca**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número: _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax:: 217 92 11

E-mail: clientes@camyp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Thomas RUHLAND**Møllehusene 15,
DK-4000 Roskilde,
Dinamarca2. **Paul Garrick SMITH**Æblehaven 10,
DK-2500 Valby,
Dinamarca3. **Benny BANG-ANDERSEN**Lillegrund 33,
DK-2300 Copenhagen S,
Dinamarca4. **Ask PÜSCHL**Holger Danskes Vej 20, 4. sal,
DK-2000 Frederiksberg,
Dinamarca5. **Knud Ejner MOLTZEN**Toftøkærsvej 29,
DK-2820 Gentofte,
Dinamarca6. **Kim ANDERSEN**744 Fernwood Ct,
Ridgewood,
New Jersey 07450,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/DK02/00659Fecha: 02 de octubre de 2002Publicación Interancional No. WO 03/029232 A1Fecha: 10 de abril de 2003

6

Título (54)**DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE
LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA**

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES**SOLICITUD DE:**

1

☐ Conversión.☒ División☐ Fusión☐ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Registro de Diseño Industrial☐ Esquemas de Trazado para Circuitos Integrados

2

SOLICITANTE
(71)**Nombre:** H. LUNDBECK A/S

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.

Dirección: 9 Ottiliavej,
2500 Copenhagen,
Dinamarca**Domicilio:** Copenhagen,
Dinamarca**Teléfono:** 546 09 70 **Fax:** 249 40 70**E-mail:** clientes@cavelier.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre:** EMILIO FERRERO**Dirección:** Carrera 4ª. No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11 **Fax:** 217 92 11**E-mail:** cavelier@cavelier.com**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

CONVERSIÓN

Expediente No: _____

De: _____

A: _____

5

DIVISIÓNExpediente No: 04.039.958No. de Divisionales: 1

6

FUSIÓN

Expediente No: _____

Expediente No: _____

7

Comprobante de pago No.: 07-94,046 **Fecha:** 19 de noviembre de 2007

8

Anexos☒

Comprobante de pago de la tasa por valor de \$ 482.000.00

☒

Poderes, si fuere el caso

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒

Copia de la Solicitud Divisional.

9

NOMBRE:EMILIO FERRERO**FIRMA:**Emilio Ferrero
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 04.039.958. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 10424 notificado por fijación en lista del 31 de agosto de 2007. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de la fecha 4 de octubre de 2001.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 04.039.958.

REPRESENTACION Y PODER

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/ domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,

Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, 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 entidades 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, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may 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 and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). 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.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

11 June 1998

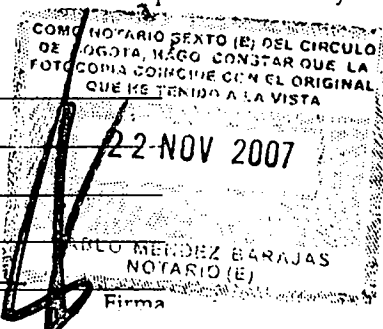
in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature
John Meidahl Petersen

Patent Department

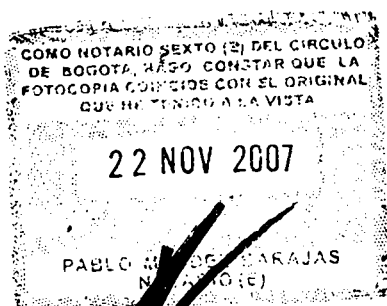


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

4

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público

Derechos: 200,- DKK.

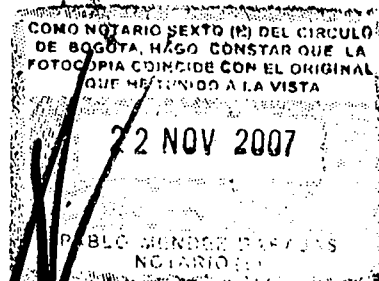


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Inger Elgaard
INGER ELGAARD





The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST 27 NOV 2007

COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 MAY 1998

HELEN BARRAJAS
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
(E)

INGRE BARRAJAS

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

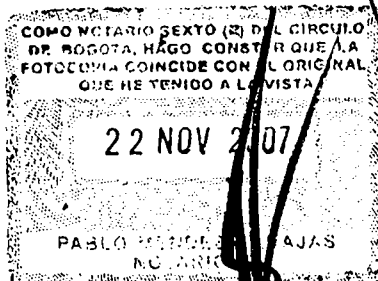
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

651248

Cuba
CUBA
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (2) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
22 NOV 2007
PABLO M. [signature]

7

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual **H. LUNDBECK A/S**, otorga poder a favor de **GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad **H. LUNDBECK A/S** y su representante autorizado **John Meidahn Petersen**, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) **Greby**, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

NOTARIO PÚBLICO DE DINAMARCA
DE BOGOTÁ, HAYO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
22 NOV 2007
PABLO MENDOZA RIVERA
NOTARIO PÚBLICO

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

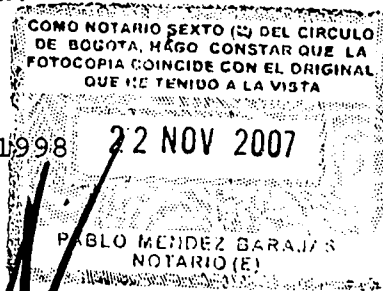
atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUN 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
CADA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑANDO LAS FUNCIONES INDICADAS

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

COMO NOTARIO SEXTO (II) DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAY QUE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
22 NOV 2007
PABLO J. HUIZ BARAJAS
NOTARIO (II)

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

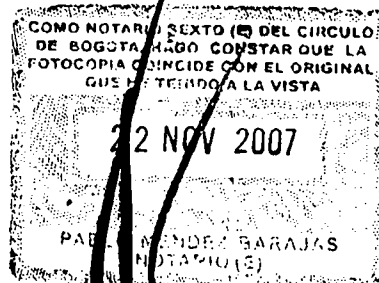
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá,,D. C. 14 AGO. 1998
Ante MI, PABLO MENDEZ BARAJAS S.
NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ:
Compareció(eron) Emilia Benavides
438019
2897424
832-480-31929
domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia

Emilia Benavides

Emilia Benavides

COMO NOTARIO SEXTO (O) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA ENTREGA CON EL ORIGINAL
QUE ME PRESENTÓ A LA VISTA
22 NOV 2007
PABLO MENDEZ
NOTARIO

Pablo Méndez Barajas
NOTARIO SEXTO ENCARGADO

Phenyl-piperazine derivatives as serotonin reuptake inhibitors

The present invention relates to novel compounds which are serotonin reuptake inhibitors and as such effective in the treatment of for example depression and
5 anxiety.

Background of the invention

Selective serotonin reuptake inhibitors (hereinafter referred to as SSRIs) have become
10 first choice therapeutics in the treatment of depression, certain forms of anxiety and social phobias, because they are effective, well tolerated and have a favourable safety profile compared to the classic tricyclic antidepressants.

However, clinical studies on depression indicate that non-response to SSRIs is
15 substantial, up to 30%. Another, often neglected, factor in antidepressant treatment is compliance, which has a rather profound effect on the patient's motivation to continue pharmacotherapy.

First of all, there is the delay in therapeutic effect of SSRIs. Sometimes symptoms
20 even worsen during the first weeks of treatment. Secondly, sexual dysfunction is a side effect common to all SSRIs. Without addressing these problems, real progress in the pharmacotherapy of depression and anxiety disorders is not likely to happen.

In order to cope with non-response, psychiatrists sometimes make use of
25 augmentation strategies. Augmentation of antidepressant therapy may be accomplished through the co-administration of mood stabilizers such as lithium - carbonate or triiodothyronin or by the use of electroshock.

The effect of combined administration of a compound that inhibits serotonin reuptake
30 and a 5-HT_{1A} receptor antagonist has been evaluated in several studies (Innis et al. *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, *143*, 1095-204 and Gartside *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *115*, 1064-1070, Blier et al. *Trends in Pharmacol. Science* **1994**, *15*, 220). In these studies, it was found that 5-HT_{1A} receptor antagonists would abolish the initial brake on 5-HT

neurotransmission induced by the serotonin reuptake inhibitors and thus produce an immediate boost of 5-HT transmission and a rapid onset of therapeutic action.

Several patent applications have been filed, which cover the use of a combination of a
5 5-HT_{1A} antagonist and a serotonin reuptake inhibitor for the treatment of depression
(see e.g. EP-A2-687472 and EP-A2-714663).

Another approach to increase terminal 5-HT would be through blockade of the 5-
HT_{1B} autoreceptor. Microdialysis experiments in rats have indeed shown that increase
10 of hippocampal 5-HT by citalopram is potentiated by GMC 2-29, an experimental 5-
HT_{1B} receptor antagonist.

Several patent applications covering the combination of an SSRI and a 5-HT_{1B}
antagonist or partial agonist have also been filed (WO 97/28141, WO 96/03400, EP-
15 A-701819 and WO 99/13877).

It has previously been found that the combination of a serotonin reuptake inhibitor
with a compound having 5-HT_{2C} antagonistic or inverse agonistic effect (compounds
having a negative efficacy at the 5-HT_{2C} receptor) provides a considerable increase in
20 the level of 5-HT in terminal areas, as measured in microdialysis experiments (WO
01/41701). This would imply a shorter onset of antidepressant effect in the clinic and
an augmentation or potentiation of the therapeutic effect of the serotonin reuptake
inhibitor (SRI).

25 The present invention provides compounds which are serotonin reuptake inhibitors for
the treatment of affective disorders such as depression, anxiety disorders including
general anxiety disorder and panic disorder and obsessive compulsive disorder. Some
of the compounds also have a combined effect of serotonin reuptake inhibition and 5-
HT_{2C} receptor modulation, which according to WO01/41701 would imply a faster
30 onset of anti-depressant activity.

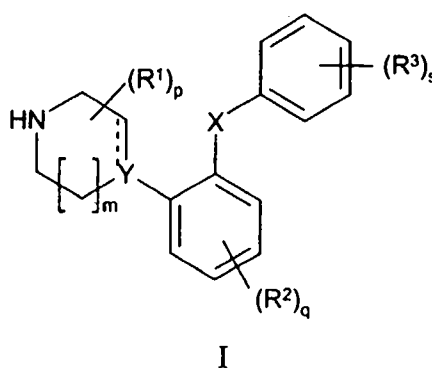
A few of the compounds embraced by the present invention have previously been
described in WO 01/49681 and in WO02/59108 However, the compounds of

12

WO01/49681 are not disclosed as having any therapeutic or biological activity. The compounds of WO02/59108 are disclosed as intermediates in the synthesis of compounds different from the compounds of the present invention with a therapeutic activity as melanocortin receptor agonists. One compound, 1-(2-phenoxyphenyl)-piperazine, embraced by the present invention, is disclosed in US 4,064,245 as being useful in the treatment of metabolic disorders.

Summary of the invention

The present invention provides compounds of the general formula I



wherein

- Y is N, C or CH;
X represent O or S;
m is 1 or 2;
p is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;
q is 0, 1, 2, 3 or 4;
s is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

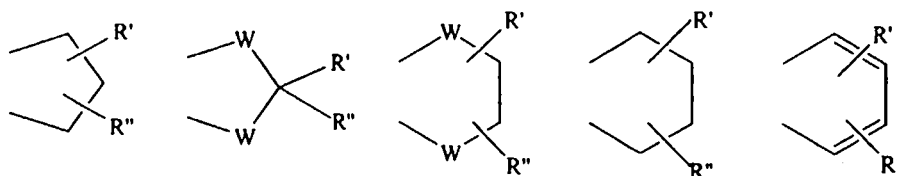
The dotted line represents an optional bond;

- Each R^1 is independently selected from the group represented by C_{1-6} -alkyl, or two R^1 attached to the same carbon atom may form a 3-6-membered spiro-attached cyclo-alkyl;

Each R^2 is independently selected from the groups represented by halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, acyl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxycarbonyl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, or $-NR^xR^y$;

Each R^3 is independently selected from a group represented by halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, aryl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxycarbonyl, acyl, $-NR^xCO-C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl, $CONR^xR^y$ or NR^xR^y ;

or two adjacent R^3 substituents together form a heterocycle fused to the phenyl ring selected from the group consisting of



wherein W is O or S, and R' and R'' are hydrogen or C_{1-6} -alkyl;

or two adjacent R^3 substituents together form a fused heteroaromatic system containing one, two or three heteroatoms,

wherein each R^x and R^y is independently selected from the group represented by hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or aryl; or R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;

or an acid addition salt thereof.

The invention also provides compounds as above provided that the compound is not 1-(2-phenoxyphenyl)-piperazine;

The invention also provides compounds as above provided that the compound is not
5 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(2,6-dimethoxyphenoxy)phenyl]-[1,4]-diazepane, 1-{2-[3-(dimethylamino)phenoxy]phenyl}piperazine, 1-[2-(4-methylphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(3-methylphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(3-chlorophenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(3-methoxyphenoxy)phenyl]piperazine and 1-(2-phenoxyphenyl)-piperazine;

10

The invention provides a compound according to the above for use as a medicament.

The invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to the above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and
15 at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention provides the use of a compound according to the above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of affective disorders, such as depression, anxiety
20 disorders including general anxiety disorder and panic disorder and obsessive compulsive disorder.

The invention provides a method for the treatment of an affective disorder, including depression, anxiety disorders including general anxiety disorder and panic disorder
25 and obsessive compulsive disorder in a living animal body, including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to the above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Detailed description of the invention

30

Preferred embodiments of the invention are wherein p is 0;

Preferred embodiments of the invention are wherein m is 1 or 2;

Preferred embodiments of the invention are R² is trifluoromethyl, or C₁₋₆- alkyl;

Preferred embodiments of the invention are wherein R³ is selected from the group consisting of halogen, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-sulfanyl, C₁₋₆-alkyl, hydroxy or trifluoromethyl;

Particularly preferred embodiments of the invention are wherein the compound of the invention is any of the following:

- 1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Bromophenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-{2-[4-(Methylsulfanyl)phenylsulfanyl]phenyl}piperazine,
- 1-[2-(4-Hydroxyphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 10 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(3,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(2,6-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(2,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl][1,4]diazepane,
- 15 1-[2-(3-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-[1,4]-diazepane,
- 1-[2-(4-Butylphenoxy)phenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]piperazine,
- 2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl-1-piperazine,
- 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-piperazine,
- 20 1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-4-chlorophenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-4-methylphenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine,
- 1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-trifluoromethylphenyl]piperazine,
- 25 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3-methylpiperazine,
- 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dimethylpiperazine,
- 4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine,
- 4-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine or
- 4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine
- 30 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

14

Definition of substituents

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

5

The expression C₁₋₆-alk(en/yn)yl means a C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl or a C₂₋₆-alkynyl group. The expression C₃₋₈-cycloalk(en)yl means a C₃₋₈-cycloalkyl- or cycloalkenyl group.

- 10 The term C₁₋₆ alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl.

- 15 Similarly, C₂₋₆ alkenyl and C₂₋₆ alkynyl, respectively, designate such groups having from two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl.

- 20 The term C₃₋₈ cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

The term C₃₋₈ cycloalkenyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and including one double bond.

25

In the term C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

- 30 The terms C₁₋₆-alk(en/yn)oxy, C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)oxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl etc. designate such groups in which the C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

As used herein, the term C₁₋₆-alk(en/yn)ylloxycarbonyl refers to groups of the formula C₁₋₆-alk(en/yn)yl -O-CO-, wherein C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

As used herein, the term acyl refers to formyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylcarbonyl, arylcarbonyl, aryl-C₁₋₆-alk(en/yn)ylcarbonyl, C₃₋₈-cycloalk(en)ylcarbonyl or a C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl-carbonyl group.

The term 3-7-membered ring optionally containing one further heteroatom as used herein refers to ring systems such as 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl or pyrazolyl, all of which may be further substituted with C₁₋₆-alkyl.

The heterocycles formed by two adjacent R³ substituents and fused to the parent ring may together form rings such as 5-membered monocyclic rings such as 3*H*-1,2,3-oxathiazole, 1,3,2-oxathiazole, 1,3,2-dioxazole, 3*H*-1,2,3-dithiazole, 1,3,2-dithiazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,3-thiadiazole, 1*H*-1,2,3-triazole, isoxazole, oxazole, isothiazole, thiazole, 1*H*-imidazole, 1*H*-pyrazole, 1*H*-pyrrole, furan or thiophene and 6-membered monocyclic rings such as 1,2,3-oxathiazine, 1,2,4-oxathiazine, 1,2,5-oxathiazine, 1,4,2-oxathiazine, 1,4,3-oxathiazine, 1,2,3-dioxazine, 1,2,4-dioxazine, 4*H*-1,3,2-dioxazine, 1,4,2-dioxazine, 2*H*-1,5,2-dioxazine, 1,2,3-dithiazine, 1,2,4-dithiazine, 4*H*-1,3,2-dithiazine, 1,4,2-dithiazine, 2*H*-1,5,2-dithiazine, 2*H*-1,2,3-oxadiazine, 2*H*-1,2,4-oxadiazine, 2*H*-1,2,5-oxadiazine, 2*H*-1,2,6-oxadiazine, 2*H*-1,3,4-oxadiazine, 2*H*-1,2,3-thiadiazine, 2*H*-1,2,4-thiadiazine, 2*H*-1,2,5-thiadiazine, 2*H*-1,2,6-thiadiazine, 2*H*-1,3,4-thiadiazine, 1,2,3-triazine, 1,2,4-triazine, 2*H*-1,2-oxazine, 2*H*-1,3-oxazine, 2*H*-1,4-oxazine, 2*H*-1,2-thiazine, 2*H*-1,3-thiazine, 2*H*-1,4-thiazine, pyrazine, pyridazine, pyrimidine, 4*H*-1,3-oxathiin, 1,4-oxathiin, 4*H*-1,3-dioxin, 1,4-dioxin, 4*H*-1,3-dithiin, 1,4-dithiin, pyridine, 2*H*-pyran or 2*H*-thiin.

The term aryl refers to carbocyclic, aromatic systems such as phenyl and naphthyl.

The acid addition salts of the invention are preferably pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention formed with non-toxic acids. Exemplary of such organic salts are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic,

15

bis-methylenesalicylic, methanesulfonic, ethanedisulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic and theophylline acetic acids, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromotheophylline. Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids.

Further, the compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

Some of the compounds of the present invention contain chiral centres and such compounds exist in the form of isomers (i.e. enantiomers). The invention includes all such isomers and any mixtures thereof including racemic mixtures.

Racemic forms can be resolved into the optical antipodes by known methods, for example, by separation of diastereomeric salts thereof with an optically active acid, and liberating the optically active amine compound by treatment with a base. Another method for resolving racemates into the optical antipodes is based upon chromatography on an optically active matrix. Racemic compounds of the present invention can also be resolved into their optical antipodes, e.g. by fractional crystallization of d- or l- (tartrates, mandelates or camphorsulphonate) salts. The compounds of the present invention may also be resolved by the formation of diastereomeric derivatives.

Additional methods for the resolution of optical isomers, known to those skilled in the art, may be used. Such methods include those discussed by J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981).

Optically active compounds can also be prepared from optically active starting materials.

Pharmaceutical compositions

The pharmaceutical formulations of the invention may be prepared by conventional methods in the art. For example: Tablets may be prepared by mixing the active
5 ingredient with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a conventional tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, potato starch, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums, and the like. Any other adjuvants or additives usually used for such purposes such as colourings, flavourings, preservatives etc. may be used provided that they are
10 compatible with the active ingredients.

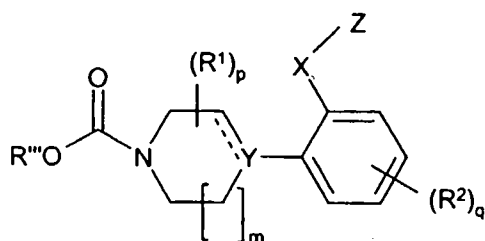
Solutions for injections may be prepared by dissolving the active ingredient and possible additives in a part of the solvent for injection, preferably sterile water, adjusting the solution to desired volume, sterilising the solution and filling it in
15 suitable ampules or vials. Any suitable additive conventionally used in the art may be added, such as tonicity agents, preservatives, antioxidants, etc.

The pharmaceutical compositions of this invention or those which are manufactured in accordance with this invention may be administered by any suitable route, for
20 example orally in the form of tablets, capsules, powders, syrups, etc., or parenterally in the form of solutions for injection. For preparing such compositions, methods well known in the art may be used, and any pharmaceutically acceptable carriers, diluents, excipients or other additives normally used in the art may be used.

25 Conveniently, the compounds of the invention are administered in unit dosage form containing said compounds in an amount of about 0.01 to 100 mg. The total daily dose is usually in the range of about 0.05 - 500 mg, and most preferably about 0.1 to 50 mg of the active compound of the invention.

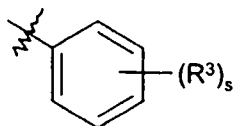
30 The compounds of the invention are prepared by the following general methods:

a) Deprotection or cleavage from a polymer support of a compound with formula II



II

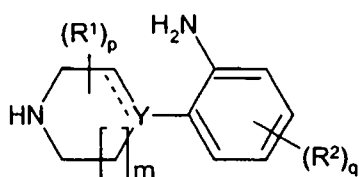
wherein Z represents



- 5 and R^1 , R^2 , R^3 , m , p , q , s , X , Y and the dotted line are as described above, and R''' is a *tert*-butyl, methyl, ethyl, allyl or benzyl group or $R'''OCO_2$ is a solid supported carbamate group, such as the Wang resin-based carbamate linker.

b) Chemical transformation of a compound with formula III

10

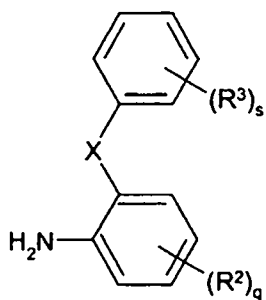


III

wherein R^1 , R^2 , m , p , q , Y and the dotted line are as described above, to the corresponding diazonium compound, and subsequently reacting with a compound

- 15 HXZ , wherein X and Z are as defined above.

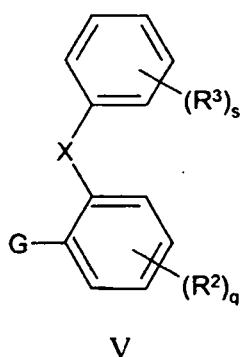
c) Reacting a compound with formula IV



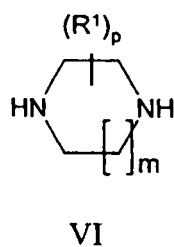
IV

wherein R^2 , R^3 , X, s and q are as described above with an alkylating agent of formula $(Cl-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Cl$ or $(Br-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Br$ wherein m are as defined above.

- 5 d) Reacting a compound with formula V



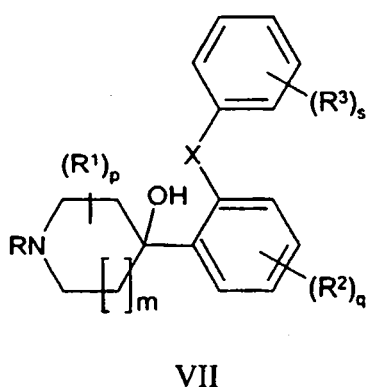
wherein R^2 , R^3 , X, s and q are as described above and G is a bromine or iodine atom with a compound of formula VI



10

wherein R^1 , m and p are as defined above.

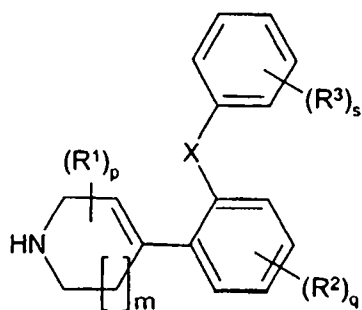
- 15 e) Dehydrating and optionally simultaneously deprotecting a compound of formula VII



wherein R^1 , R^2 , R^3 , X, m, p, q and s are as described above and R is either a hydrogen atom or a BOC group.

1A

f) Hydrogenate the double bond in a compound of formula VIII



VIII

wherein R^1 , R^2 , R^3 , X, m, p, q and s are as described above.

5

The deprotection according to method a) was performed by standard techniques, known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis* T.W.Greene and P.G.M. Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016.

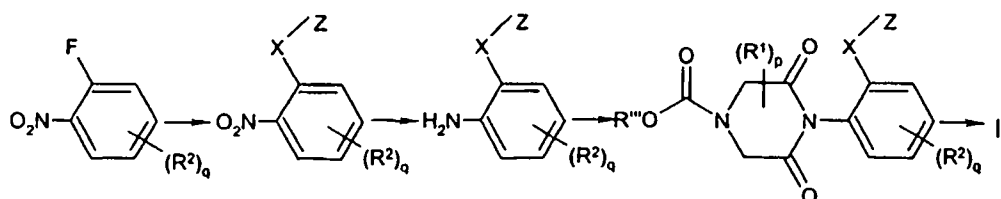
10

Starting materials of formula II wherein $R''' = \text{tert-Bu}$ were prepared according to the procedure as outlined below. Fluoronitrobenzene derivatives were reacted with phenols or thiophenols according to the procedure of Sawyer et al. *J.Org. Chem.*

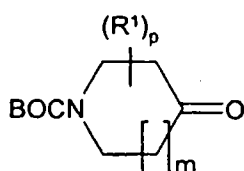
1998, 63, 6338 followed by reduction using standard procedures known to the persons

15 skilled in the art. This includes reduction to the corresponding aniline using a metal hydride salt such as sodium borohydride in conjunction with palladium on carbon catalyst in an alcoholic solvent or reduction using a metal chloride salt such as zinc chloride or tin chloride. The resulting aniline was then converted to a properly substituted 3,5-diketopiperazine in a modification of the procedure of Kruse et al.

20 *Recl.Trav.Chim.Pays-Bas* 1998, 107, 303 using *N*-butyloxycarbonyliminodiacetic acid. The 3,5-diketopiperazine derivative was then reduced with for example borane to the corresponding BOC protected piperazine, which was then deprotected to the piperazine *in situ*.



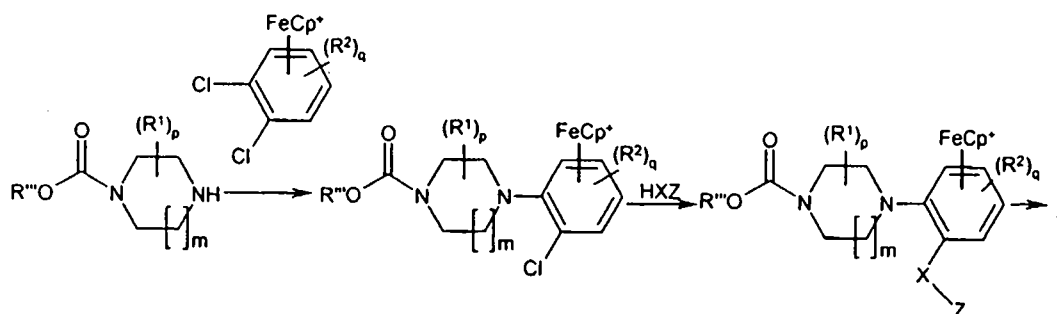
The compounds shown in formula II, wherein $Y=CH$ and the optional double bond is reduced, were prepared from their tertiary alcohol precursors VII wherein R is a BOC group, by a modified Barton reduction in a similar manner as described in Hansen et al. *Synthesis* **1999**, 1925-1930. The intermediate tertiary alcohols were prepared from the corresponding properly substituted 1-bromo-phenylsulfanylbenzenes or their corresponding ethers by metal-halogen exchange followed by addition of an appropriate electrophile of the formula IX in a similar manner as described in Palmer et al. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1982-1989. The properly substituted 1-bromo-phenylsulfanylbenzenes were prepared in a similar manner as described in the literature by reaction of properly substituted thiophenols with properly substituted aryl iodides according to Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3069-3073 Bates et al., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803-2806 and Kwong et al. *Org. Lett.* **2002**, *4*, (in press). The corresponding substituted 1-bromo-phenoxybenzenes may be prepared as described by Buck et al. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1623-1626.



IX

The cleavage from a polymer support, such as from the Wang resin based carbamate linker, according to method a) was performed according to literature known procedures (Zaragoza *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8677-8678 and Conti et al. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2915-2918).

The starting material of formula II may also be prepared according to the methods described in patent application WO 01/49681. The diamines were either commercially available or synthesised by methods known to chemists skilled in the art. Iron-complexes, like η^6 -1,2-dichlorobenzene- η^5 -cyclopentadienyliron(II) hexafluorophosphate and substituted analogues were synthesised according to literature known procedures (Pearson et al. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1297-1305) or synthesised by methods known to chemists skilled in the art.



The diazotation followed by reaction with a compound HXZ according to the method b) was performed by addition of the diazonium salt of the corresponding aniline to a solution of sodium salt of a thiophenol or a phenol in an aqueous suspension of copper. The starting material of formula III was prepared as outlined in the following. A fluoronitrobenzene derivative was reacted with a piperazine derivative in a solvent such as DMF, NMP or other dipolar aprotic solvent containing an organic base such as triethylamine to afford the orthonitrophenylpiperazine derivative. The intermediate orthonitrophenylpiperazine was subsequently reduced using standard procedures as stated above to give the starting material of formula III.

The reaction of a compound of formula IV with an alkylating agent of formula $(Cl-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Cl$ or $(Br-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Br$ as its hydrobromide or hydrochloride salt, wherein m is as defined above was performed in a similar manner as described in Sircar et al. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4442-4449. Starting materials of formula IV were prepared as described above for starting materials of formula II.

The reaction of a compound of formula V with a diamine of formula VI in method d) was performed in a similar manner as described in Nishiyama et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617-620. The starting material of formula V was prepared in a similar manner as described in Schopfer et al. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3069-3073.

The dehydration reaction and optional simultaneous deprotection of a compound of formula VII in method e) was performed in a similar manner as described in Palmer et al. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1982-1989. The starting material of formula VII wherein $R=H$ was prepared from a compound of formula VII wherein R is a BOC group (see above) by deprotection with hydrochloric acid in methanol. Compounds of formula

VII wherein R = BOC, may be prepared as described in Palmer et al. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989.

The reduction of the double bond according to method f) was generally performed by catalytic hydrogenation at low pressure (< 3 atm.) in a Parr apparatus, or by using reducing agents such as diborane or hydroboric derivatives as produced *in situ* from NaBH₄ in trifluoroacetic acid in inert solvents such as tetrahydrofuran (THF), dioxane, or diethyl ether. The starting material of formula VIII was prepared from II as described in method a).

Examples

Analytical LC-MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with IonSpray source and Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system. Column: 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 µm particle size; Solvent system: A = water/trifluoroacetic acid (100:0.05) and B = water/acetonitrile/trifluoroacetic acid (5:95:0.03); Method: Linear gradient elution with 90% A to 100% B in 4 min and with a flow rate of 2 mL/min. Purity was determined by integration of the UV (254 nm) and ELSD trace. The retention times (RT) are expressed in minutes. Preparative LC-MS-purification was performed on the same instrument. Column: 50 X 20 mm YMC ODS-A with 5 µm particle size; Method: Linear gradient elution with 80% A to 100% B in 7 min and with a flow rate of 22.7 mL/min. Fraction collection was performed by split-flow MS detection.

¹H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DRX500 instrument or at 250.13 MHz on a Bruker AC 250 instrument. Deuterated methylenechloride (99.8%D), chloroform (99.8%D) or dimethyl sulfoxide (99.8%D) were used as solvents. TMS was used as internal reference standard. Chemical shift values are expressed in ppm-values. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qui = quintet, h = heptet, dd = double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, tt = triplet of triplets, m = multiplet and b = broad singlet.

For ion-exchange chromatography, the following material was used: SCX-columns (1 g) from Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. No. 220776. Prior to use, the SCX-columns were pre-conditioned with 10% solution of acetic acid in methanol (3 mL). For de-complexation by irradiation, a ultraviolet light source (300 W) from Philipps was used. As starting polymer supports for solid phase synthesis, Wang-resin (1.03 mmol/g, Rapp-Polymere, Tuebingen, Germany) was used.

Preparation of Intermediates

10 η^6 -1,2-Dichlorobenzene- η^5 -cyclopentadienyliron(II) hexafluorophosphate
Ferrocene (167 g), anhydrous aluminium trichloride (238 g) and powdered aluminium (24 g) were suspended in 1,2-dichlorobenzene (500 mL) and heated to 90°C in a nitrogen atmosphere for 5 h with intensive stirring. The mixture was cooled to room temperature and water (1000 mL) was added carefully in small portions while cooling
15 on an ice bath. Heptane (500 mL) and diethylether (500 mL) were added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was extracted with diethylether (3 x 300 mL). The aqueous phase was filtered, and aqueous ammonium hexafluorophosphate (60 g in 50 mL water) was added in small portions under stirring. The product was allowed to precipitate at room temperature. After 3
20 hours the precipitate was filtered off, washed intensively with water and dried *in vacuo* (50 °C) to give 81 g (21%) of the title compound as a light yellow powder. ¹H NMR (D₆-DMSO): 5.29 (s, 5H); 6.48 (m, 2H); 7.07 (m, 2H).

Preparation of polystyrene-bound amines

25 4-[(Piperazin-1-yl)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene
4-[(4-Nitrophenoxy)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene (267 g, 235 mmol) was suspended in dry N,N-dimethylformamide (2 L). N-Methylmorpholine (238.0 g, 2.35 mol) and piperazine (102.0 g, 1.17 mol) were added and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The resin was filtered off and washed with
30 N,N-dimethylformamide (2 X 1 L), tetrahydrofuran (2 X 1 L), water (1 X 500 mL), methanol (2 X 1 L), tetrahydrofuran (2 X 1 L) and methanol (1 X 1 L). Finally, the resin was washed with dichloromethane (3 X 500 mL) and dried *in vacuo* (25 °C, 36 h) to yield an almost colourless resin (240.0 g).

The following polystyrene bound diamines were prepared analogously:

4-[(1,4-Diazepan-1-yl)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene

Preparation of resin-bound η^6 -aryl- η^5 -cyclopentadienyliron(II)

5 hexafluorophosphates

4-({4-[(η^6 -(2-Chlorophenyl)- η^5 -cyclopentadienyliron(II)]piperazin-1-yl}carbonyloxymethyl)phenoxymethyl polystyrene hexafluorophosphate (Intermediate for 1a-1h and 1k-1l)

4-[(Piperazin-1-yl)carbonyloxymethyl]phenoxymethyl polystyrene (115.1 g, 92 mmol) was suspended in dry tetrahydrofuran (1.6 L), and η^6 -1,2-dichlorobenzene- η^5 -cyclopentadienyliron(II) hexafluorophosphate (76.0 g, 184 mmol) was added followed by potassium carbonate (50.9 g, 368 mmol). The reaction mixture was stirred at 60 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the resin was filtered off and washed with tetrahydrofuran (2 X 500 mL), water (2 X 250 mL), tetrahydrofuran (2 X 500 mL), water (2 X 250 mL), methanol (2 X 250 mL), dichloromethane (2 X 250 mL) and methanol (2 X 250 mL). Finally, the resin was washed with dichloromethane (3 X 500 mL) and dried *in vacuo* (25 °C, 36 h) to yield a dark orange resin (142 g).

20 The following polystyrene bound iron-complex was prepared analogously:

4-({4-[(η^6 -(2-Chloro-phenyl)- η^5 -cyclopentadienyliron(II)]-[1,4]-diazepan-1-yl}carbonyloxymethyl)phenoxymethyl polystyrene hexafluorophosphate (Intermediate for 1i and 1j)

25 Preparation of further intermediates

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidin-4-ol

A solution of BuLi (2.5 M in hexane, 12.0 ml, 30 mmol) was slowly added to a stirred solution of 1-bromo-2-(4-methylphenylsulfanyl)benzene (30 mmol) in dry THF (75 ml) under Argon at -78 °C. The solution was stirred for 10 min before 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (5.98 g, 30 mmol) was added in one portion. The solution was allowed to warm up to room temperature and then stirred for 3 h. Saturated aqueous NH₄Cl (150 ml) was added and the solution was extracted

with ethylacetate (150 ml). The organic phase was washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated *in vacuo*. Crude 1 was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: Ethylacetat/heptane 20:80) to produce the target compound as a white foam. LC/MS (m/z) 399.3 (MH⁺); RT = 3.82; purity (UV, ELSD): 98%, 100%; yield: 5.02 g (42%).

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dioxopiperazine
(Intermediate for 2a)

2-(4-Methylphenylsulfanyl)aniline (2.9 g, 13.5 mmol) was dissolved in dry THF (200 mL) and placed under a nitrogen atmosphere. N-(*tert*-butyloxycarbonyl)iminodiacetic acid (4.7 g, 20.2 mmol) and carbonyl diimidazole (4.2 g, 40.4 mmol) were added to the solution and the reaction was refluxed for 60 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and ethyl acetate (500 mL) was added. The resulting solution was then washed with 2 N NaHCO₃ (2 X 200 mL), 2 N HCl (2 X 200 mL) and saturated sodium chloride solution (100 mL) and the solvents evaporated *in vacuo*. Yield 6.0g , 107%, ¹H NMR (CDCl₃) 1.5 (s, 9H); 2.32 (s, 3H); 4.4-4.6 (m, 4H); 7.02-7.18 (m, 3H); 7.2-7.45 (m, 5H).

The following 3,5 diketopiperazine derivatives were prepared in an analogous fashion:

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dioxopiperazine
(Intermediate for 2b)

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-4-chlorophenyl]-3,5-dioxopiperazine (Intermediate for 2c)

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-4-methylphenyl]-3,5-dioxopiperazine (Intermediate for 2d)

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-5-methylphenyl]-3,5-dioxopiperazine (Intermediate for 2e)

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-fluorophenylsulfanyl)-5-methylphenyl]-3,5-dioxopiperazine (Intermediate for 2f)

1-tert-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-5-trifluoromethylphenyl]-3,5-dioxopiperazine (Intermediate for 2g)

2-(3-Methylpiperazin-1-yl)phenylamine (intermediate for 3a)

Fluoronitrobenzene (7.1 g, 50 mmol) was dissolved in DMF (100 mL) containing triethylamine (10 g, 100 mmol) and placed under a nitrogen atmosphere. To the solution was added 2-methyl-piperazine (5.5 g, 55 mmol). The reaction was heated to 80 °C for 16 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature before the solvent was reduced to half volume *in vacuo*. Ethyl acetate (200 mL) and ice-water (250 mL) were added to the solution and the product was extracted with diethylether (2 X 200 mL). The aqueous phase was saturated with sodium chloride and extracted with ethyl acetate (2 X 200 mL). The organic phases were combined, washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The product (10.5 g) was dissolved in ethanol (250 mL). Palladium on charcoal catalyst (10% w/w, 2.2 g) was added to the solution and the solution was hydrogenated in a Parr apparatus at 3 bar for 3 hours. The solution was filtered and the solvents evaporated *in vacuo* to give the aniline product. Yield (8.0 g, 83%)

The following intermediates were prepared in an analogous fashion:

2-(3,5-Dimethylpiperazin-1-yl)phenylamine (intermediate for 3b)

Compounds of the invention:

Example 1

1a, 1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine

To a solution of 2-trifluoromethylthiophenol (1.75 g, 9.8 mmol) in a 1:1 mixture of tetrahydrofuran/dimethylformamide (30 mL), sodium hydride (7.4 mmol, 60% in mineral oil) was carefully added at room temperature (Caution: Generation of hydrogen). The mixture was stirred for an additional 30 min after the generation of hydrogen had ceased. Subsequently, 4-({4-[η^6 -(2-chloro-phenyl)- η^5 -cyclopentadienyliron(II)]piperazin-1-yl}carbonyloxymethyl)phenoxyethyl polystyrene hexafluorophosphate (3.5 g, 2.45 mmol) was added and the mixture was stirred at 55 °C for 12 h. After cooling to room temperature, the resin was filtered off and washed with tetrahydrofuran (2 X 50 mL), tetrahydrofuran/water (1:1) (2 X 50

mL), N,N-dimethylformamide (2 X 50 mL), water (2 X 50 mL), methanol (3 X 50 mL), tetrahydrofuran (3 X 50 mL), and subsequently with methanol and tetrahydrofuran (each 50 mL, 5 cycles). Finally, the resin was washed with dichloromethane (3 X 50 mL) and dried *in vacuo* (25 °C, 12 h) to yield a dark orange resin. The thus obtained resin and a 0.5 M solution of 1,10-phenanthroline in 3:1 mixture of pyridine/water (20 mL) was placed in light-transparent reactor tube. The suspension was agitated by rotation under irradiation with visible light for 12 h. The resin was filtered and washed with methanol (2 X 25 mL), water (2 X 25 mL) and tetrahydrofuran (3 X 25 mL) until the washing solutions were colourless (approx. 5 cycles) and the irradiation procedure was repeated until decomplexation was complete (approx. 5 cycles). After the decomplexation was completed, the resin was washed with dichloromethane (3 X 25 mL) and dried *in vacuo* (25 °C, 12 h) to obtain a light brown resin. 100 mg (77 µmol) of the thus obtained resin were suspended in a 1:1 mixture of trifluoroacetic acid and dichloromethane (2 mL) and stirred at room temperature for 2 h. The resin was filtered off and washed with methanol (1 X 0.5 mL) and dichloromethane (1 X 0.5 mL). The filtrates were collected and the volatile solvents evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by preparative LC-MS and subsequently by ion-exchange chromatography. LC/MS (m/z) 339 (MH⁺); RT = 2.39; purity (UV, ELSD): 92%, 100%; overall yield: 1 mg (4%).

20

The following arylpiperazines and aryl[1,4]diazepanes were prepared analogously:

1b, 1-[2-(4-Bromophenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (m/z) 350 (MH⁺); RT = 2.46; purity (UV, ELSD): 75%, 92%; yield: 2 mg (7%).

1c, 1-[2-[4-(Methylsulfanyl)phenylsulfanyl]phenyl]piperazine: LC/MS (m/z) 317 (MH⁺); RT = 2.39; purity (UV, ELSD): 91%, 100%; yield: 2 mg (8%).

1d, 1-[2-(4-Hydroxyphenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (m/z) 287 (MH⁺); RT = 1.83; purity (UV, ELSD): 84%, 100%; yield: 3 mg (13%).

1e, 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2.48; purity (UV, ELSD): 95%, 100%; yield: 4 mg (17%).

1f, 1-[2-(3,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2.51; purity (UV, ELSD): 96%, 100%; yield: 5 mg (21%).

1g, 1-[2-(2,6-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2.42; purity (UV, ELSD): 97%, 100%; yield: 4 mg (17%).

30

1h, 1-[2-(2,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2.46; purity (UV, ELSD): 97%, 100%; yield: 1 mg (4%).

1i, 1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl]-[1,4]-diazepane: LC/MS (m/z) 353 (MH⁺); RT = 2.46; purity (UV, ELSD): 70%, 96%; yield: 1 mg (4%).

5 *1j*, 1-[2-(3-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-[1,4]-diazepane: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2.44; purity (UV, ELSD): 76%, 93%; yield: 1 mg (4%).

1k, 1-[2-(4-Butylphenoxy)phenyl]piperazine: LC/MS (m/z) 311 (MH⁺); RT = 2.77; purity (UV, ELSD): 91%, 100%; yield: 4 mg (17%).

10 *1l*, 1-[2-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]piperazine: LC/MS (m/z) 285 (MH⁺); RT = 2.08; purity (UV, ELSD): 93%, 100%; yield: 4 mg (18%)

Example 2

2a, 2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl-1-piperazine hydrochloride

15 1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dioxo-piperazine (5.5 g, 13 mmol) was dissolved in dry THF (50 mL) and placed under a nitrogen atmosphere. Borane tetrahydrofuran complex (50 mmol, 1.0 M) in tetrahydrofuran was added and the reaction was refluxed for ten minutes. Excess borane was quenched by the addition of an excess of ethyl acetate and the reaction was refluxed for a further 20 minutes. The reaction was allowed to cool to room temperature before
20 hydrogen chloride dissolved in methanol (50 mL, 4 M) was added and the reaction was refluxed for 4.5 hours. The reaction was allowed to cool to room temperature and the reaction was concentrated *in vacuo*. The compound was crystallised from the gum residue by the addition of ether/methanol solution. The crystalline solid was filtered and washed with ether/methanol (1:1) to give a white crystalline solid. Yield (2.0 g,
25 47%) ¹H NMR (D₆-DMSO) 2.35 (s, 3H); 3.18 (br s, 8H); 6.68 (d, 2H); 7.02 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.3-7.5 (m, 4H); MS (MH⁺) 285.

The following compounds were prepared in an analogous fashion:

30 *2b*, 1-[2-(4-chlorophenylsulfanyl)phenyl]piperazine LC-MS (m/z) 305.1 (MH⁺) RT = 2.46 purity (UV, ELSD) 71%, 91% yield 0.096 g, 100%

2c, 1-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-4-chlorophenyl]piperazine LC-MS (m/z) (MH⁺) 335.2 RT = 2.38 purity (UV, ELSD) 98%, 100% yield 0.22 g, 62%

2d, 1-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-4-methylphenyl]piperazine LC-MS (m/z) (MH⁺)

315.1 RT=2.33 purity (UV, ELSD) 97%, 100% yield 0.21 g, 56%

2e, 1-[2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine LC-MS (m/z) (MH⁺)

315.2 RT=2.38 (UV, ELSD) 98%, 100% yield 2.3 g, 58%

5 **2f**, 1-[2-(4-fluorophenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine LC-MS (m/z) (MH⁺)

303.2 RT=2.46 (UV) 98% yield 2.1 g, 62%

2g, 1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-trifluoromethylphenyl]piperazine LC-MS (m/z)

(MH⁺) 369 RT=2.50 (UV, ELSD) 96%, 100% yield 0.54 g, 31%

10 **Example 3**

3a, 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3-methylpiperazine

2-(3-Methylpiperazin-1-yl)phenylamine (0.96 g, 5 mmol) was dissolved in 30 mL water containing sulfuric acid (0.28 mL, 5.2 mmol) and the solution was cooled to 0 °C and sodium nitrite (0.36 g, 5.2 mmol) was added. The reaction was stirred for 30

15 minutes before the pH of the reaction was adjusted to pH 7 with sodium acetate. The diazonium salt solution was then added dropwise to a solution of 4-chlorothiophenol

in a suspension of copper (0.3 g, 5 mmol) in 2 M NaOH (4 mL). After addition, the reaction mixture was heated to 60°C for 30 minutes before being allowed to cool to room temperature and ethyl acetate (10 mL) was added. The reaction mixture was

20 filtered and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 X 10 mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and volatile solvents evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by flash

chromatography using silica gel, eluting with ethyl acetate /methanol/ammonia

96:3:1. The pure product was isolated as a colourless oil. Yield (0.18 g, 11%) ¹H

25 NMR (CDCl₃, 500 MHz) 1.12 (d, 3H); 2.6-2.72 (br m, 2H); 3.0-3.15 (m, 5H); 6.9 (m, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.25-7.35 (m, 4H); MS (MH⁺) 319.1.

The following compound was prepared in an analogous fashion:

3b, 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dimethylpiperazine LC-MS (m/z)

30 (MH)⁺ 333.1 RT=2.29 (UV, ELSD) 83%, 100% yield 0.54 g, 31%.

Example 4**4a, 4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine**

Concentrated aq hydrochloric acid (10 ml) was added to a stirred solution of 1-*tert*-
5 butoxycarbonyl-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidin-4-ol (0.84 g, 2.1
mmol) in acetic acid (30 mL). The solution was boiled under reflux overnight, cooled
to room temperature and then stirred in an ice bath. An aqueous solution of NaOH
(9.1 M, 40 mL) was slowly added and the unclear solution was extracted with ethyl
acetate (2 x 40 ml). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and the
10 solvents evaporated *in vacuo*. The crude material (0.48 g) was dissolved in ethyl
acetate (3.2 mL) at 50 °C and a solution of oxalic acid (0.11 g) in EtOH (3.2 mL) was
slowly added. The target compound was collected as a white oxalic salt. ¹H (DMSO-
*d*₆) δ 7.3-7.2 (m, 7H); 7.15 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 5.6 (d, 1H); 3.7 (d, 2H); 3.25 (t,
2H); 2.6 (m, 2H); 2.3 (s, 3H). LC/MS (m/z) 282.2 (MH⁺); RT = 2.24; purity (UV,
15 ELSD): 99%, 100%; yield: 0.31 g (40%).

The following derivative was prepared analogously:

4b, 4-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine

LC/MS (m/z) 298 (MH⁺); RT = 2.00; purity (UV, ELSD): 97%, 100%; yield: 0.28 g
20 (30%).

Example 5**5a, 4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine**

Methyl Chloro-oxo-acetate (1.37 g, 11.25 mmol) was added to a stirred solution of 1-
25 *tert*-butoxycarbonyl-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidin-4-ol (3.00 g, 7.5
mmol) and 4-(dimethylamino)pyridine (1.65 g, 13.5 mmol) in a mixture of dry
CH₃CN (24 ml) and CHCl₃ (12 mL) at 0 °C under argon. The reaction mixture was
allowed to reach room temperature and then stirred 2 h. Ethyl acetate (140 mL) was
added and some salts were removed by filtration through celite. The organic phase
30 was washed with sat. NaHCO₃ (140 ml), brine (140 mL) and dried (MgSO₄). The
solvents were evaporated *in vacuo* and the crude material was dried *in vacuo*. This
material was dissolved in dry toluen (48 mL) under argon. Bu₃SnH (3.27 g, 11.25
mmol) and AIBN (0.31 g, 1.88 mmol) were added. The solution was stirred under
argon at 90 °C for 2.5 h. The solvent was evaporated *in vacuo*, and the crude material

was purified by flash chromatography on silica $\ddot{a}$ gel (eluent: a stepwise gradient of ethylacetat in heptane from 10:90 to 20:80) to produce 4-(2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester as a clear oil (1.94 g, 67%). This oil was dissolved in MeOH (9.2 mL) and HCl in diethylether (2.0 M) was added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The target compound was collected as its hydrochloride. M.p 229-231 °C. Calculated for C₁₈H₂₁NS.HCl: C 67.58; H 6.63; N 4.38. Found: C 67.33; H 6.97; N 4.31. LC/MS (m/z) 284 (MH⁺); RT = 2.12; purity (UV, ELSD): 96%, 100%; yield: 0.26 g (46%).

10

Inhibition of the uptake of [³H]Serotonin into whole rat brain synaptosomes

The compounds were tested with respect to their 5-HT reuptake inhibiting effect by measuring their ability to inhibit the uptake of [³H]serotonin into whole rat brain synaptosomes *in vitro*. The assay was performed as described by Hyttel

15 *Psychopharmacology* 1978, 60, 13.

5-HT_{2C} receptor efficacy as determined by fluorometry

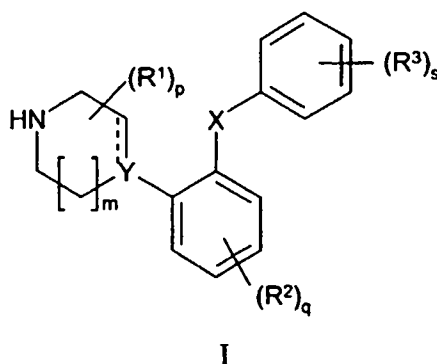
The compounds were tested with respect to their efficacy on 5-HT_{2C} receptor-expressing CHO cells (Euroscreen) as determined by fluorometric imaging plate reader (FLIPR) analysis. This assay was carried out according to Molecular Devices Inc. instructions for their FLIPR Calcium Assay Kit and as modified from Porter et al. *British Journal of Pharmacology* 1999, 128, 13.

Preferred compounds of the present invention exhibit serotonin reuptake inhibition below 200 nM (IC₅₀) in the assay above. More preferred are the compounds which exhibit inhibition below 100 nM and most preferably below 50 nM. Compounds of particular interest exhibit serotonin reuptake inhibition below 10nM;

30

Claims:

1. A compound represented by the general formula I



wherein

Y is N, C or CH;

X represent O or S;

10 m is 1 or 2;

p is 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8;

q is 0, 1, 2, 3 or 4;

s is 0, 1, 2, 3, 4 or 5;

15 The dotted line represents an optional bond;

Each R¹ is independently selected from the group represented by C₁₋₆-alkyl, or two R¹ attached to the same carbon atom may form a 3-6-membered spiro-attached cyclo-alkyl;

20

Each R² is independently selected from the groups represented by halogen, cyano, nitro, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, acyl, C₁₋₆-

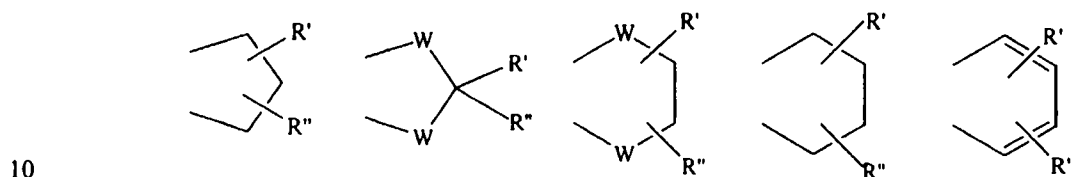
25

alk(en/yn)yloxycarbonyl, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfonyl, or -NR^xR^y; -NR^xCO-C₁₋₆-alk(en/yn)yl;

29

- Each R^3 is independently selected from a group represented by halogen, cyano, nitro, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yoxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yoxy, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfonyl, aryl,
- 5 C_{1-6} -alk(en/yn)yoxy carbonyl, acyl, $-NR^xCO-C_{1-6}$ -alk(en/yn)yl, $-CONR^xR^y$ or NR^xR^y ;

or two adjacent R^3 substituents together form a heterocycle fused to the phenyl ring selected from the group consisting of



wherein W is O or S, and R' and R'' are hydrogen or C_{1-6} -alkyl:

or two adjacent R^3 substituents together form a fused heteroaromatic system containing one, two or three heteroatoms,

- 15 wherein each R^x and R^y is independently selected from the group represented by hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or aryl; or R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;
- 20 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

2. A compound according to claim 1, provided that the compound is not 1-(2-phenoxyphenyl)piperazine

- 25 3. A compound according to claim 1, provided that the compound is not 1-[2-(2-Methoxyphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(2,6-dimethoxyphenoxy)phenyl]-[1,4]-diazepane, 1-[2-[3-(dimethylamino)phenoxy]phenyl]piperazine, 1-[2-(4-methylphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(3-methylphenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(3-chlorophenoxy)phenyl]piperazine, 1-[2-(3-methoxyphenoxy)phenyl]piperazine and
- 30 1-(2-phenoxyphenyl)-piperazine;

4. The compound according to any of the claims 1-3, wherein p is 0, 1 or 2.
5. The compound according to any of the claims 1-4, wherein R¹ is C₁₋₆-alkyl.
- 5 6. The compound according to any of the claims 1-5, wherein m is 1 or 2.
7. The compound according to any of the claims 1-6, wherein q is 0, 1 or 2.
8. The compound according to any of the claims 1-7, wherein R² is trifluoromethyl, or
10 C₁₋₆- alkyl.
9. The compound according to any of the claims 1-8, wherein s is 1 or 2.
10. The compound according to any of the claims 1-9 wherein R³ is selected from the
15 group consisting of halogen, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-sulfanyl, C₁₋₆- alkyl, hydroxy or trifluoromethyl.
11. The compound according to any of the above claims, said compound being
1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
20 1-[2-(4-Bromophenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
1-{2-[4-(Methylsulfanyl)phenylsulfanyl]phenyl}piperazine,
1-[2-(4-Hydroxyphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
1-[2-(3,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
25 1-[2-(2,6-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
1-[2-(2,5-Dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine,
1-[2-(2-Trifluoromethylphenylsulfanyl)phenyl][1,4]diazepane,
1-[2-(3-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-[1,4]-diazepane,
1-[2-(4-Butylphenoxy)phenyl]piperazine,
30 1-[2-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]piperazine,
2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl-1-piperazine,
1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-piperazine,
1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-4-chlorophenyl]piperazine,

28

- 1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-4-methylphenyl]piperazine,
1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine,
1-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-5-methylphenyl]piperazine,
1-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-trifluoromethylphenyl]piperazine,
5 1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3-methylpiperazine,
1-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)phenyl]-3,5-dimethylpiperazine,
4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine,
4-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)phenyl]-3,6-dihydro-2H-pyridine or
4-[2-(4-Methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine;

10

or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

12. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claims 1-
11 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and at least one
15 pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

13. The use of a compound according to claims 1 to 11 or a pharmaceutically
acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the
treatment of affective disorders, such as depression, anxiety disorders including
20 general anxiety disorder and panic disorder and obsessive compulsive disorder.

14. A method for the treatment of an affective disorder, including depression,
anxiety disorders including general anxiety disorder and panic disorder and obsessive
compulsive disorder in a living animal body, including a human, comprising
25 administering a therapeutically effective amount of a compound according to claims
1- 11 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

15. A compound according to claims 1-11 for use as a medicament.

DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA

La presente invención se refiere a novedosos compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina y que como tales son efectivos en el tratamiento de por ejemplo la depresión y la ansiedad.

Antecedentes de la invención.

Los inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (que en la presente reciben la denominación de SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors), se han transformado en materiales terapéuticos de primera elección en el tratamiento de la depresión, determinadas formas de ansiedad y fobias sociales, por el hecho de ser efectivos, bien tolerados y por presentar un perfil de seguridad favorable en comparación con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

Sin embargo, los estudios clínicos efectuados sobre la depresión indican que la falta de respuesta a los SSRIs es significativa, de hasta el 30 por ciento. Otro factor, frecuentemente no tenido en cuenta en el tratamiento antidepresivo, es el grado de cumplimiento por los pacientes (compliance), que tiene un efecto más bien profundo sobre las motivaciones del paciente para continuar con la farmacoterapia.

Para empezar, existe una demora en el efecto terapéutico de los SSRIs. A veces los síntomas aun empeoran durante las primeras semanas de tratamiento. Segundo, la disfunción sexual es un efecto lateral común a todos los SSRIs. Si no se tienen en cuenta estos problemas, no es probable que tenga lugar un avance real en la farmacoterapia de los trastornos relacionados con la depresión y la ansiedad.

A efectos de hacer frente a la falta de respuesta, los psiquiatras recurren a veces a estrategias de aumento. El aumento de la terapia anti-depresiva puede ser llevada a cabo mediante la administración conjunta de agentes estabilizadores

del estado de ánimo (mood stabilizers) tales como el carbonato de litio o la triiodotironina o mediante la utilización de electro-choques.

El efecto de la administración combinada de un compuesto que inhibe la reabsorción de la serotonina y de un antagonista del receptor 5-HT_{1A} ha sido evaluado en diversos estudios (Innis et al., Eur. J. Pharmacol. 1987, 143, 1095-204 y Gartside Br. J. Pharmacol. 1995, 115, 1964-1070, Blier et al., Trends in Pharmacol. Science 1994, 15, 220). En dichos estudios, se ha descubierto que los antagonistas del receptor 5HT_{1A} abolirían el freno inicial sobre la neurotransmisión del 5-HT inducida por los inhibidores de la reabsorción de la serotonina y por lo tanto producen un refuerzo inmediato (immediate boost) de la transmisión del 5-HT y una presentación rápida de la acción terapéutica.

Se han presentado diversas solicitudes de patente, que abarcan la utilización de una combinación de un antagonista del 5-HT_{1A} y un inhibidor de la reabsorción de la serotonina, para el tratamiento de la depresión (ver por ejemplo los documentos EP-A2-687472 y EP-A2-714663).

Otra solución para incrementar el 5-HT terminal sería a través del bloqueo del auto-receptor 5-HT_{1B}. Los experimentos de micro-diálisis efectuados en ratas, han demostrado en efecto que el incremento del 5-HT del hipocampo mediante el citalopram es potenciado por el GMC 2 -29, que es un antagonista experimental del receptor 5-HT_{1B}.

También se han presentado diversas solicitudes de patente que abarcan la combinación de un SSRI con un antagonista o agonista parcial del 5-HT_{1B}; ver los documentos WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 y WO 99/13877).

Se había descubierto con anterioridad que la combinación de un inhibidor de la reabsorción de la serotonina con un compuesto que tiene un efecto antagonista o agonista inverso sobre el 5-HT_{2C} (compuestos que tienen una eficacia negativa sobre el receptor 5-HT_{2C}) provee un considerable incremento

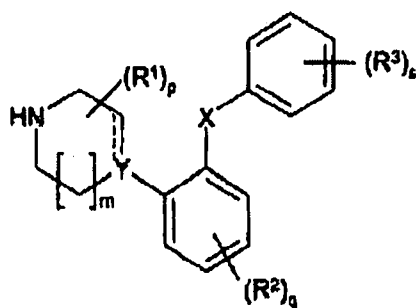
en el nivel del 5-HT en las áreas terminales, tal como se midió en los experimentos de micro-diálisis (WO 97/41701). Esto implicaría una presentación más rápida del efecto anti depresivo en la práctica clínica y un aumento o potenciación del efecto terapéutico sobre el inhibidor de la reabsorción de la serotonina (SRI, serotonin reuptake inhibitor).

La presente invención provee compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina, para el tratamiento de los trastornos afectivos tales como la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen el trastorno de la ansiedad general y los trastornos del pánico y el trastorno obsesivo compulsivo. Algunos de los compuestos tienen también un efecto combinado de una inhibición de la reabsorción de la serotonina y una modulación del receptor HT2c, lo cual de acuerdo con el documento WO 01/41701 implicaría una presentación más rápida de la actividad anti depresiva.

Algunos de los compuestos abarcados por la presente invención habían sido descritos en los documentos WO 01/49681 y WO 02/59108. Sin embargo, acerca de los compuestos del documento WO 01/49681 no se había revelado que tuvieran alguna actividad terapéutica o biológica. Los compuestos del documento WO 02/59108 han sido revelados como compuestos intermedios en la síntesis de compuestos diferentes de los compuestos de la presente invención, con una actividad terapéutica como agonista de receptor de la melanocortina. Uno de los compuestos, la 1-(2-fenoxifenil)-piperazina, abarcada por la presente invención, ha sido revelado en el documento US 4,064,245 como útil en el tratamiento de los trastornos metabólicos.

Resumen de la Invención

La presente invención provee compuestos de la siguiente Fórmula General I:



I

en la cual:

Y es N, C ó CH;

X representa O ó S;

m vale 1 ó 2;

p vale 0, 1, 2,3, 4, 5,6, 7 u 8;

q vale 0, 1, 2, 3 ó 4;

s vale 0, 1, 2,3,4 ó 5;

la línea de trazos representa un enlace opcional;

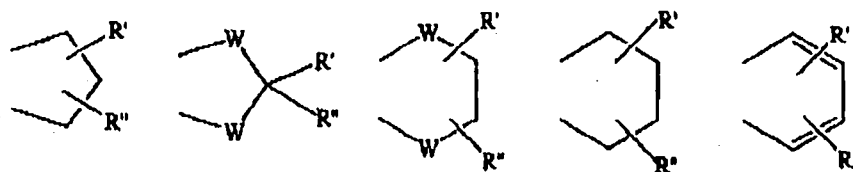
cada uno de los R^1 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o, dos R^1 fijados al mismo átomo de carbono pueden formar un cicloalquilo espiro-fijado de 3 a 6 miembros;

cada uno de los R^2 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_1 - C_6 alquil/alquenil/alquinil oxi, C_1 - C_6 alquil/alquenil/alquinil sulfanilo, hidroxil, hidroxil- C_1 - C_6 -alquilo /alquenilo/ alquinilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo /alquenilo/ alquinilo, halo- C_1 - C_6 -alquil /alquenil/alquinil oxi, C_3 - C_8 -ciclo alquilo/alquenilo/alquinilo, C_3 - C_8 -ciclo alquil/alquenil/alquinil- C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_1 - C_6 -alquil/ alquenil/alquinil oxicarbonilo, C_1 - C_6 -alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, ó - NR_xR_y ;

cada uno de los R^3 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/

alquinilo, C₁-C₆ alquil/alquenil/alquinil oxi, C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil sulfanilo, hidroxil, hidroxil-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, halo-C₁-C₆-alquilo/ alquenilo/ alquinilo, halo-C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil oxi, C₃-C₈-ciclo alquenilo/alquilo, C₃-C₈-cicloalquenil /alquil-C₁-C₆-alquilo/ alquenilo/ alquinilo, C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, arilo, C₁-C₆-alquil/ alquenil/alquinil oxicarbonilo, acilo, -NR^xCO-C₁-C₆ - alquilo/alquenilo/ alquinilo, CONR^xR^y ó NR^xR^y;

o, dos sustituyentes R³ juntos forman un heterociclo fusionado al anillo fenilo seleccionado de entre el grupo consistente en:



en los cuales W es O ó S; y R' y R'' son hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o, dos sustituyentes R³ adyacentes juntos forman un sistema heteroaromático fusionado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos,

siendo cada uno de los R^x y R^y, seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por hidrógeno, C₁-C₆-alquilo/ alquenilo/ alquinilo, C₃-C₈-ciclo alquil/alquenilo, C₃-C₈-ciclo alquil/ alquenil-C₁-C₆-alquilo/ alquenilo/alquinilo, o arilo; o, R^x y R^y forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados, un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo mas;

o una sal de los mismos obtenida mediante la adición de un ácido.

La invención también provee compuestos como anteriormente mencionados, con la condición de que el compuesto no sea la 1-(2-fenoxifenil)-piperazina.

La invención también provee compuestos con la condición que el compuesto no sea la 1-[2-(2-metoxifenoxi)fenil] piperazina, 1-[2-(2,6-dimetoxi fenoxi) fenil]-[1,4]-diazepan, 1-{2-[3-(dimetilamino)fenoxi] fenil} piperazina, 1-[2-(4-metilfenoxi)fenil] piperazina, 1-[2-(3-metilfenoxi) fenil] piperazina, 1-[2-(3-cloro

fenoxi) fenil] piperazina, 1-[2-(3-metoxifenoxi) fenil] piperazina y 1-(2-fenoxifenil) piperazina.

La presente invención provee un compuesto de acuerdo con lo anterior para ser utilizado como medicamento.

La invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo obtenida mediante la adición de un ácido, y por lo menos un vehículo o diluyente, farmacéuticamente aceptables.

La invención provee la utilización de un compuesto de acuerdo con lo anteriormente mencionado, o de una sal, farmacéuticamente aceptable, del mismo, obtenida mediante la adición de un ácido; para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos tales como la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen el trastorno general de la ansiedad, el trastorno del pánico, y el trastorno obsesivo compulsivo.

La invención provee un método para el tratamiento de un trastorno afectivo, que incluye la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen el trastorno general de la ansiedad, el trastorno del pánico y el trastorno obsesivo compulsivo, en el cuerpo de un animal vivo, ser humano inclusive, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con lo que precede o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo obtenida mediante la adición de un ácido.

Descripción Detallada de la Invención

Las formas de realización preferidas de la invención son aquellas en las cuales $p = 0$;

Las formas de realización preferidas de la invención son aquellas en las cuales $p = 0$;

Las formas de realización preferidas de la invención son aquéllas en las cuales m vale 1 ó 2;

Las formas de realización preferidas de la invención son aquéllas en las cuales R^2 es trifluormetilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Las formas de realización preferidas de la invención son aquéllas en las cuales R^3 es seleccionado de entre el grupo consistente en halógeno, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 sulfanilo, C_1-C_6 alquilo, hidroxí ó trifluormetilo;

Las formas de realización particularmente preferidas de la invención son aquellas en las cuales el compuesto de la invención es uno cualquiera de los siguientes:

- 1-[2-(2-trifluormetilfenilsulfanil)fenil]piperazina,
- 1-[2-(4-bromofenilsulfanil)fenil]piperazina,
- 1-{2-[4-(metilsulfanil)fenilsulfanil]fenil}piperazina,
- 1-[2-(4-hidroxifenilsulfanil)fenil]piperazina,
- 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina,
- 1-[2-(3,5-dimetilfenilsulfanil)fenil] piperazina,
- 1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperazina,
- 1-[2-(2,5-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina,
- 1-[2-(2-trifluormetilfenilsulfanil)fenil] [1,4]diazepan,
- 1-2-(3-metilfenilsulfanil)fenil-[1,4]-diazepan,
- 1-[2-(4-butilfenoxi)fenil] piperazina,
- 1-[2-(4-metoxifenoxi)fenil]piperazina
- 2-(4-metilfenilsulfanil)fenil-1-piperazina,
- 1-(2-(4-clorofenilsulfanil)fenil)-piperazina,
- 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-clorofenil]piperazina,
- 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-metilfenil]piperazina,
- 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-metilfenil]piperazina,

1-[2-(4-fluorfenilsulfanil)-5-metilfenil]piperazina,
1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-trifluormetilfenil] piperazina,
1-(2-(4-clorofenilsulfanil)fenil)-3-metilpiperazina,
1-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]-3,5-dímetilpiperazina,
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina,
4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina, ó
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil] piperidina

o una sal por adición de un ácido al mismo, farmacéuticamente aceptable.

Definición de Sustituyentes

Halógeno representa fluor, cloro, bromo o yodo.

La expresión C₁-C₆ alquilo/alquenilo/alquinilo representa un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, o alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono. La expresión C₃-C₈ ciclo alquilo/alquenilo se refiere a un grupo C₃-C₈ cicloalquilo o cicloalquenilo.

La expresión C₁-C₆-alquilo se refiere a un grupo alquilo, ramificado o no, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, lo cual incluye a título no limitativo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

Similarmente, C₂-C₆ alquenilo y C₂-C₆ alquinilo, respectivamente, designan grupos tales como los que tienen de dos a seis átomos de carbono, que incluyen un enlace doble y un enlace triple, respectivamente, lo cual incluye a título no limitativo: etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

La expresión C₃-C₈ cicloalquilo designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, e incluye a título no limitativo: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

La expresión C₃-C₈ cicloalquenilo designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, e incluye un enlace doble.

En la expresión C₃-C₈ ciclo alquil/alquenil-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, C₃-C₈-ciclo alquilo/alquenilo y C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, son como anteriormente definidos.

Las expresiones C₁-C₆-alquiloxi/alqueniloxi/alquiniloxi, C₁-C₆-alquenil/alquinenil/alquinil sulfanilo, hidrox-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, halo-C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo, C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, etc., designan grupos en los cuales el C₁-C₆-alquilo/alquenilo/alquinilo son como anteriormente definidos.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión C₁-C₆-alquil/alquenilo/alquinilo carbonilo se refiere al gr^p de la Fórmula C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil -O-CO-, siendo C₁-C₆-alquenil/alquenil/alquinilo, como anteriormente definido.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión acilo se refiere a un grupo formilo, C₁-C₆.alquil/alquenil/alquinil carbonilo, arilcarbonilo, aril C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil carbonilo, C₃-C₈-ciclo alquil/alquenil/alquinil carbonilo o C₃-C₈-ciclo alquil/alquenil/alquinil-C₁-C₆-alquil/alquenil/alquinil carbonilo.

La expresión "anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo", tal como utilizado en la presente, se refiere a sistemas anillo tales como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homo piperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirolilo ó pirazolilo, todos los cuales pueden ser objeto de una mayor sustitución con alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Los heterociclos formados por dos sustituyentes R³ adyacentes y fusionados al anillo progenitor pueden juntamente formar anillos tales como anillos monocíclicos de 5 miembros tales como 3H-1,2,3- oxatiazol, 1,3,2-oxa tiazol, 1,3,2-dioxazol, 3H-1,2,3-ditiazol, 1,3,2-ditiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-tia diazol, 1H-1,2,3-triazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, tiazol, 1H-imidazol, 1H-pirazol, 1H-pirrol, furano o tiofeno y anillos monocíclicos de 6 miembros tales como 1,2,3-

oxatiazina, 1,2,4-oxatiazina, 1,2,5-oxatiazina, 1,4,2-oxatiazina, 1,4,3-oxatiazina, 1,2,3-dioxazina, 1,2,4-dioxazina, 4*H*-1,3,2- dioxazina, 1,4,2-dioxazina, 2*H*-1,5,2-dioxazina, 1,2,3-ditiazina, 1,2,4-ditiazina, 4*H*-1,3,2-ditiazina, 1,4,2-ditiazina, 2*H*-1,5,2-ditiazina, 2*H*-1,2,3-oxadiazina, 2*H*-1,2,4 oxadiazina, 2*H*-1,2,5-oxadiazina, 2*H*-1,2,6-oxadiazina, 2*H*-1,3,4-oxadiazina, 2*H*-1,2,3-tiadiazina, 2*H*-1,2,4-tiadiazina, 2*H*-1,2,5-tiadiazina, 2*H*-1,2,6-tiadiazina, 2*H*-1,3,4-tiadiazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 2*H*-1,2-oxazina, 2*H*-1,3-oxazina, 2*H*-1,4-oxazina, 2*H*-1,2-oxazina, 2*H*-1,3-tiazina, 2*H*-1,4-oxazina, 2*H*-1,2-tiazina, 2*H*-1,4-tiazina, pirazina, piridazina, pirimidina, 4*H*-1,3-oxatiina, 1,4-oxatiina, 4*H*-1,3-dioxina, 1,4-dioxina, 4*H*-1,3-ditiina, 1,4-ditiina, piridina, 2*H*-pirano ó 2*H*-ktiina.

La expresión "arilo" se refiere a sistemas carbocíclicos aromáticos tales como fenilo y naftilo.

Las sales por adición de ácidos, de la invención, son preferentemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, formadas con ácidos no tóxicos. Los ejemplos de ácidos orgánicos de este tipo abarcan los formados con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, estéarico, palmítico, itacónico, glicólico, p-amino benzoico, glutámico, bencensulfónico y teofilina acético, como también las 8-halo teofilinas, por ejemplo la 8-bromoteofilina. Los ejemplos de sales inorgánicas de este tipo abarcan las obtenidas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

Por otra parte, los compuestos de la presente invención pueden existir tanto en forma solvatada como no solvatada con solventes farmacéuticamente aceptables tales como el agua, el etanol y similares. En general, a los efectos de

la presente invención se considera que las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas.

Algunos de los compuestos de la presente invención contienen centros quirales, y dichos compuestos existen en la forma de isómeros (es decir, enantiómeros). La invención abarca la totalidad de dichos isómeros y cualesquiera mezclas de los mismos, inclusive las mezclas racémicas.

Las formas racémicas pueden ser resueltas en forma de sus antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante la separación de las sales diastereoméricas de las mismas con un ácido ópticamente activo, después de lo cuales se libera el compuesto amina ópticamente activo mediante un tratamiento con una base. Otro método para resolver los racematos en forma de sus antípodas ópticos se basa en la cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicas de la presente invención pueden ser resueltos en forma de sus antípodas ópticos, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de sales d- ó l- (tartratos, mandelatos o alcanforsulfonatos). Los compuestos de la presente invención también pueden ser resueltos mediante la formación de derivados diastereoméricos.

Pueden utilizarse métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por las personas con pericia en el arte. Dichos métodos incluyen los expuestos por J. Jaques, A. Collet y S. Willen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Nueva York (1981).

Los compuestos ópticamente activos también pueden ser preparados a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Composiciones farmacéuticas

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden ser preparadas mediante métodos que son convencionales en el arte. Por ejemplo, es posible preparar tabletas mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes

ordinarios y comprimiendo subsiguientemente la mezcla en una máquina tableteadora convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de papa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Pueden utilizarse cualesquiera otros adyuvantes de uso habitual para dichos fines, tales como colorantes, saborizantes, preservativos, etcétera, siempre y cuando sean compatibles con los ingredientes activos.

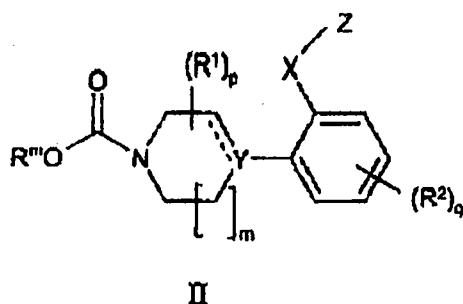
Las soluciones para inyecciones pueden ser preparadas disolviendo el ingrediente activo y los aditivos posibles, en una parte del solvente para inyección, preferentemente agua estéril, se ajusta la solución al volumen deseado, se esteriliza la solución y se la introduce en ampollas o frascos adecuados. Puede utilizarse cualquier aditivo que sea de uso convencional, tales como agentes de tonicidad, preservativos, antioxidantes, etc.

Las composiciones farmacéuticas de la invención, o aquellas que son manufacturadas de acuerdo con la presente invención, pueden ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, oralmente en forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes, etc., o por vía parenteral en forma de soluciones para inyección. Para preparar dichas composiciones, pueden utilizarse métodos bien conocidos en el arte, y pueden utilizarse cualesquiera vehículos, diluyentes, excipientes u otros aditivos normalmente utilizados en el arte.

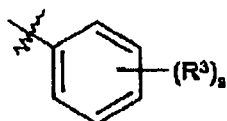
Es conveniente que los compuestos de la invención sean administrados en forma de dosis unitarias que contienen dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 100 mg. La dosis diaria total se halla usualmente en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 500 mg, y mas preferentemente en el intervalo 0,1 a 50 mg, del compuesto activo de la invención.

Los compuesto de la invención son preparados mediante los siguientes métodos generales:

a).- desprotección o desdoblamiento a partir de un soporte polimérico de un compuesto de la Fórmula II:

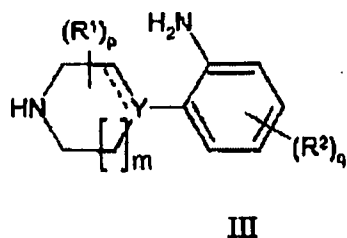


en la cual Z representa:



y R^1 , R^2 , R^3 , m , p , q , s , X , Y , y la línea de trazos son como anteriormente descritos, y R''' es un grupo ter-butilo, metilo, etilo, allilo o bencilo, o, $R'''OC^2$ es un grupo carbamato sólido soportado, tal como el ligante carbamato basado en resina, de Wang.

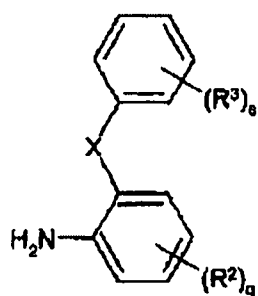
b).- transformación química de un compuesto de la Fórmula III:



en la cual R^1 , m , p , q , s , Y , y la línea de trazos son como anteriormente descritos, en el correspondiente compuesto diazonio, y subsiguientemente se hace reaccionar con un compuesto HXZ , siendo X y Z como anteriormente definidos;

c).- hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV:

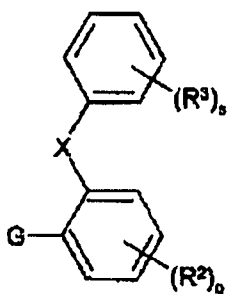
SA



IV

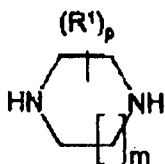
en la cual R^2 , R^3 , X, s y q, son como anteriormente descritos, con un agente alquilante de la Fórmula $(Cl-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Cl$ ó $(Br-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Br$, siendo m como anteriormente definido:

d).- se hace reaccionar un compuesto de la Fórmula V:



V

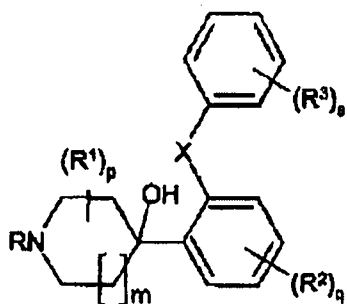
en la cual R^2 , R^3 , X, s y q son como anteriormente definidos y G es un átomo de bromo o de yodo, con un compuesto de la Fórmula VI:



VI

en cual R^1 , m y p, son como anteriormente definidos;

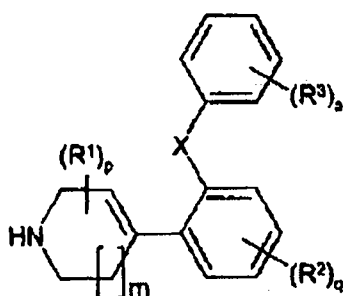
e).- deshidratación de, y dado el caso simultáneamente desprotegiéndolo, un compuesto de la Fórmula VII:



VII

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , X, m, p, q y s, son como anteriormente definidos y R es sea un átomo de hidrógeno sea un grupo BOC.

f) hidrogenar el doble enlace en un compuesto de la Fórmula VIII:



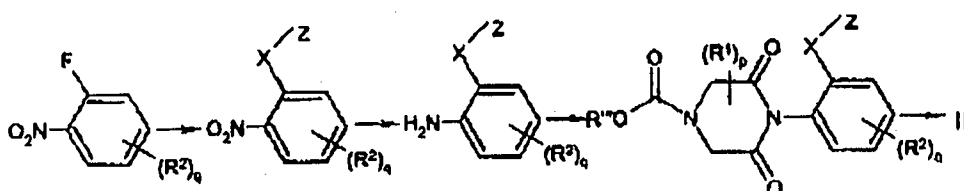
VIII

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , X, m, p, q y s, son como anteriormente definidos.

La desprotección de acuerdo con el método a) fue llevada a cabo mediante técnicas estándar conocidas por las personas con pericia en el arte, como y ha sido detallada en el manual *Protective Groups in Organic Síntesis* T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 047162016.

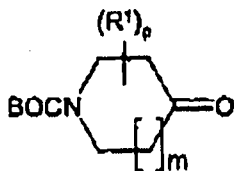
Los materiales de partida de la Fórmula II en la cual $R''' = \text{ter-Bu}$, fueron preparados mediante el siguiente procedimiento. Unos derivados fluornitro benceno fueron hechos reaccionar con fenoles o tiofenoles de acuerdo con el procedimiento de Sawyer et al., *J. Org. Chem.* 1998, seguido por reducción mediante la utilización de procedimientos standard conocidos por las personas con pericia en el arte. Esto incluye la reducción obteniéndose la anilina correspondiente mediante una sal hidruro metálico tal como el boro hidruro de

sodio en conjunción con catalizador paladio sobre carbón en un solvente alcohólico o reducción mediante una sal cloruro metálico tal como el cloruro de zinc o el cloruro de estaño. La anilina resultante fue seguidamente convertida en una 3,5-dicetopiperazina, adecuadamente sustituida, en una modificación de procedimiento de Kruse et al., *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* 1998, 107, 303, para lo cual se utiliza ácido *N*-butiloxicarboniliminodiacético. El derivado 3,5-diceto piperazina fue seguidamente reducida con por ejemplo borano, con lo cual se obtuvo la correspondiente piperazina BOC-protegida, la cual fue seguidamente desprotegida, con lo cual se obtuvo la piperazina in situ.



Los compuestos mostrados en la Fórmula II, en la cual $Y = CH$ y el doble enlace opcional está reducido, fueron preparados a partir de sus precursores alcoholes terciarios VII en los cuales R es un grupo BOC, mediante una reducción de Barton modificada, de una manera similar a la descrita en Hansen et al., *Synthesis*, 1999, 1925 – 1930. Los compuestos intermedios alcoholes terciarios fueron preparados a partir de los 1-bromo-fenilsulfanilbencenos, adecuadamente sustituidos, o a partir de sus correspondientes éteres, mediante intercambio metal-halógeno, seguido por la adición de un electrófilo adecuado de la Fórmula IX de una manera similar a la descrita en Palmer et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982- 1989. los 1-bromo-fenilsulfanilbencenos, adecuadamente sustituidos, fueron preparados de una manera similar la descrita en la literatura técnica del caso, para se hicieron reaccionar tiofenoles adecuadamente sustituidos con arilioduros adecuadamente sustituidos de acuerdo con Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069 – 3073, Bates et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 2803- 2806 y Kwong et al. *Org. Lett.* 2002, 4, (en prensa). Los 1-bromo-fenoxibencenos

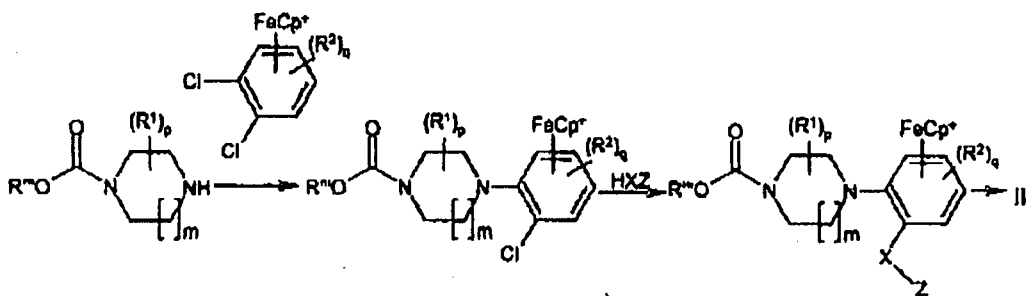
adecuadamente sustituidos pueden ser preparados de acuerdo con a Buck et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 1623 – 1626.



IX

El desdoblamiento de un soporte polimérico, tal como el ligante carbamato basado en la resina de Wang, de acuerdo con el método a), fue llevado a cabo de acuerdo con los métodos conocidos en la literatura técnica del caso (Zaragoza *Tetrahedron Lett.*, 1995, 8677 – 8678 y Conti et al., *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 2915- 2918.

El material de partida de la Fórmula II también puede ser preparado de acuerdo con los métodos descritos en la Solicitud de Patente WO 01/49681. Las diaminas o bien podían obtenerse en el comercio o eran sintetizadas mediante métodos conocidos por los químicos con pericia en el arte. Los complejos de hierro, tal como el hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobencen- η^5 -ciclopentadienil hierro (II) y sus análogos sustituidos fueron sintetizados de acuerdo con los procedimientos conocidos en la literatura técnica del caso (Pearson et al., *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 1297- 1305) o sintetizados mediante métodos conocidos por los químicos con pericia en el arte.



La diazotización, seguida por reacción con un compuesto HXZ de acuerdo con el método b), fue llevada a cabo mediante la adición de la sal de diazonio de

la correspondiente anilina en una solución de sal sódica de un tiofenol o de un fenol en una suspensión acuosa de cobre. El material de partida de la Fórmula III fue preparada tal como se señala en lo que sigue. Un derivado fluornitrobenceno fue hecho reaccionar con un derivado piperazina en un solvente tal como el DMF, NMOP u otro solvente dipolar aprótico que contiene una base orgánica tal como trietilamina, de manera de obtener el derivado ortonitrofenilpiperazina. El compuesto intermediario ortonitrofenilpiperazina fue subsiguientemente reducido mediante procedimientos standard anteriormente, con lo cual se obtuvo el material de partida de la Fórmula III.

La reacción de un compuesto de la Fórmula IV con un agente alquilante de la Fórmula $(\text{Cl}-(\text{CH}_2)_{m+1})\text{NH}(\text{CH}_2)\text{Cl}$ ó $(\text{Br}-(\text{CH}_2)_{m+1})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ en forma de su sal bromhidrato o clorhidrato, siendo m como anteriormente definido, fue llevada a cabo de una manera similar a la descrita en Sircar et al *J. Med. Chem.* 1992, 35, 4442-4449. Los materiales de partida de la Fórmula IV fueron preparados como anteriormente descrito para los materiales de partida de la Fórmula II.

La reacción de un compuesto de la Fórmula V con una diamina de la Fórmula VI en el método d), fue llevada a cabo de una manera similar a la descrita en Nishiyama et al., *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 617 – 620. El material de partida de la Fórmula V fue preparado de una manera similar a la descrita en Schopfer et al. *Tetrahedron* 2001, 57, 3069 – 3073

La reacción de deshidratación y opcional desprotección simultánea de un compuesto de la Fórmula VII en el método e) fue llevada a cabo de una manera similar a la descrita en Palmer et al. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989. El material de partida de la Fórmula VII en la cual $\text{R} = \text{H}$, fue preparado a partir de un compuesto de la Fórmula VII en la cual R es un grupo BOC (ver lo que precede) por desprotección con ácido clorhídrico en metanol. Los compuestos de la

Fórmula VII en la cual R = BOC, pueden ser preparados tal como se describe en Palmer et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982- 1989.

La reducción del enlace doble de acuerdo con el método f) fue llevada a cabo generalmente por medio de una hidrogenación catalítica a baja presión (< 3 atm) en un aparato de Parr, o utilizando agentes reductores tales como el diborano o derivados borhídricos producidos in situ a partir de NaBH₄ en ácido trifluoracético en solventes inertes tales como el tetrahidrofurano (THF), dioxano, o éter dietílico. El materia inicial de la Fórmula VIII fue preparado a partir del II de acuerdo a lo que se describe en el método a).

Ejemplos

Los datos analíticos LC-MS fueron obtenidos en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con una fuente IonSpray y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Columna: 30 X 4,6 mm Waters Symmetry C18 con partículas de 3,5 µm; sistema solvente: A = agua/ ácido trifluoracético (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/ácido trifluoracético (5: 95: 0,03); Método: elución de gradiente lineal con 90% de A a 100% de B en 4 min y con un caudal de flujo de 2 mL/minuto. La pureza fue determinada por medio de la integración de los rastros UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención son expresados en minutos. La purificación por LC-MS preparativa fue llevada a cabo en el mismo instrumento. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con partículas de 5 µm; método: elución gradiente lineal con A 80% a 100% B en 7 min y con un caudal de flujo de 22,7 mL/minuto. La recolección de las fracciones fue llevada a cabo por medio de una dirección MS de flujo dividido.

Los espectros ¹H NMR fueron registrados a 500,13 MHz en un instrumento Bruker AC 250. Como solventes se utilizaron cloruro de metileno (99,8% D) deuterizado, cloroformo (99,8% D) o sulfóxido de dimetilo (99,8% D). El TMS fue utilizado como un estándar de referencia interna. Los valores de corrimiento

químicos son expresados en valores-ppm. Las siguientes abreviaturas son utilizadas para múltiples señales NMR: s = simplete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, qui = quintete, h = heptete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuartete, tt= triplete de tripletes, m = multiplete, y b = simplete ancho.

Para una cromatografía de intercambio de iones, se utilizaron los siguientes materiales: columnas SCX (1 g) de Varian Mega Bon Elut (R), Chrompack cat. No 220776. Antes de ser utilizadas, las columnas SCX fueron pre acondicionadas con una solución al 10% de ácido acético en metanol (3 mL). Para la des-complejización por irradiación, se utilizó una fuente de luz ultravioleta (300 W) de Philipps. Como soportes de polímeros iniciales para la síntesis de fase sólida, se utilizó resina Wang (1,03 mmol/g, Rapp-Polymnere, Tuebingen, Alemania).

Preparación de los compuestos Intermedios

Hexafluorofosfato de η^6 -1,2-diclorobenceno- η^5 -ciclopentadienil hierro (II)

Unas cantidades de ferroceno (167 g), tricloruro de aluminio anhidro (238 g) y aluminio en polvo (24 g) fueron suspendidas en 1,2-diclorobenceno (500 mL) y fueron calentados a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas bajo una agitación intensa. La mezcla fue enfriada hasta alcanzar temperatura ambiente y se agregó agua (1000 mL) cuidadosamente en pequeñas porciones a medida que es enfriada en un baño de hielo. Se agregó heptano (500 mL) y éter dietílico (500 mL), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla fue extraída con dietiléter (3 x 100 mL). La fase acuosa fue filtrada, y se agregó hexafluorofosfato de amonio (60 g en 50 mL de agua) fue agregado en pequeñas porciones bajo agitación. Se permitió que el producto se precipite a temperatura ambiente. Después de tres horas de haberse filtrado el precipitado, haberse lavado intensivamente con agua y secado al vacío (50 °C) se obtuvieron 81 g (21%) del compuesto de título en forma de un polvo amarillo claro. ^1H NMR (D_6 -DMSO): 5,29 (s, 1H), 5H); 6,48 (m, 2H); 7,07 (m, 2H).

Preparación de aminas con enlaces de poliestireno

4-[(piperazin-1-il)carboniloximetil]fenoximetil poliestireno

Una cantidad de 4-[(4-nitrofenoxi)carboniloximetil]fenoximetil poliestireno (267 g, 235 mol) fue suspendida en N,N-dimetilformamida seca (2 L). Se agregó N-metilmorfolina (238,0 g, 2,85 mol) y piperazina (102,0 g, 1,17 mol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La resina fue retirada por filtración y lavada con N,N-dimetilformamida (2 x 1L), tetrahidrofurano (2 x 1 L), agua (1 x 500 mL), metanol (2 x 1 L), tetrahidrofurano (2x1 L) y metanol (1 x1 L). Finalmente, la resina fue lavada con diclorometano (3 x 500 mL) y secada al vacío (25 °C, 36 h), con lo cual se obtuvo una resina casi incolora (240,0 g).

Las siguientes diaminas con enlace de poliestireno fueron preparadas de manera análoga:

4-[(1,4-diazepan-1-il) carboniloximetil]fenoximetil poliestireno

Preparación de hexafluorofosfatos de η 6-aril- η 5-ciclopentadienil hierro (II) ligados con resina

Hexafluorofosfato de 4-({4-[η 6-(2-clorofenil)- η 5-ciclopentadienil hierro (II) piperazin-1-il}carboniloximetilo)fenoximetil poliestireno (compuesto intermediario para 1a-1h y lk, 11)

Una cantidad de 4-[(piperazin-1-il)carboniloximetil]fenoximetil poliestireno (115,1 g, 92 mol) fue suspendida en tetrahidrofurano seco (1,6 L), y se adicionó hexafluorofosfato de η 6-1,2-diclorobenceno- η 5-ciclopentadienil hierro (II) (76,0 g, 184 mol) seguidos por carbonato de potasio (50,9 g, 368 mol). La mezcla de reacción fue agitada a 60 °C durante 16 horas. Luego de enfriarse hasta alcanzar temperatura ambiente, la resina fue retirada por filtración y lavada con tetrahidrofurano (2 x 500 mL), agua (2 x250 mL) tetrahidrofurano (2 x 500 mL), agua (2 x250 mL) metanol (2x 250 mL), diclorometano (2 x 250 mL) y metanol

(2x250 mL). Finalmente, la resina fue lavada con diclorometano (3x 500 mL) y secada al vacío (25 °C, 36 horas) para dar una resina naranja oscura (142 g).

El siguiente complejo de hierro ligado con poliestireno fue preparado de manera análoga:

Hexafluorofosfato de 4-({4-[η6-(2-cloro-fenil)-η5-cloropentadienil hierro (II)-[1,4]-diazepan-1-il}carboniloximetil) fenoximetil poliestireno (compuesto intermediario para 1i y 1j)

Preparación de otros compuestos intermediarios

1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(metilfenilsulfonil) fenil]piperidin-4-ol

Una solución de BuLi (2,5 M en hexano, 12,0 mL, 30 mol) fue agregada a una solución agitada de 1-bromo-2-(4-metilfenilsulfonil)benceno (30 mol) en THF seco (75 mL) bajo argón a -78 °C. La solución fue sometida a agitación durante diez minutos antes de agregar ter butil éster de ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (5,98 g, 30 mol) en una sola porción. Se permitió que la solución se caliente hasta alcanzar temperatura ambiente, y luego fue agitada durante tres horas. Se agregó NH₄Cl (150 mL) y la solución fue extraída con acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada (MgSO₄) y el solvente fue evaporado al vacío. El producto crudo 1 fue purificado por cromatografía de flash sobre silica gel (eluente: acetato de etilato/heptano 20:80) con lo cual se obtuvo el compuesto deseado en forma de un espuma blanca. LC/MS (m/z) 399.3 (MH⁺); RT = 3,82; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%, rendimiento: 5,02 g (42%).

1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(4-metilfenilsulfonil) fenil]-3,5-dioxopiperazina (compuesto Intermediario para 2a)

Una cantidad de 2-(4- metilfenilsulfonil)anilina (2,9 g, 13,5 mol) fue disuelto en THF seco (200 mL) y colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó ácido N-(ter-butiloxycarbonil) iminoacético (4,7 g, 20,2 mmol) e diimidazol carbonil (4,2 g, 40,4 mmol) a la solución y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo

durante 60 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta alcanzar temperatura ambiente y se agregó acetato de etilo (500 mL). La solución resultante fue seguidamente lavada con 2N NaHCO₃ (2 x 200 mL), 2 N HCl (200 x 200 ml) y una solución de cloruro de sodio saturada (se mL) y los solventes fueron evaporados al vacío. Rendimiento: 6,0 g, 107%, ¹H NMR (CDCl₃) 1,5 (s, 1H), 9H); 2,32 (s, 3H), 4,4-4,6 (m, 4H); 7,02-7,180 (m, 3H); 7,2-7,45 (m, 5H).

Los siguientes derivados de 3,5 dicetopiperazina fueron preparados de manera análoga:

1-ter-butiloxicarbonil-4-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]-3,5-dioxopiperazina
(compuesto intermediario para 2b)

1-ter-butiloxicarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-clorofenil]-3,5-dioxo piperazina (compuesto intermediario para 2c)

1-ter-butiloxicarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-4-metilfenil]-3,5-dioxo piperazina (compuesto intermediario para 2d)

1-ter-butiloxicarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-metilfenil]-3,5-dioxo piperazina (compuesto intermediario para 2e)

1-ter-butiloxicarbonil-4-[2-(4-fluorfenilsulfanil)-5-metilfenil]-3,5-dioxo piperazina (compuesto intermediario para 2f)

1-ter-butiloxicarbonil-4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-5-trifluormetilfenil]-3,5-dioxo piperazina (compuesto intermediario para 2g)

2-(3-metilpiperazin-1-il)fenil amina (compuesto intermediario para 3^a)

Una cantidad fluoronitrobenceno (7,1 g, 50 mmol) fue disuelta en DMF (100 ml) que contenía trietilamina (10 g, 100 mmol) y colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. A la solución fue adicionada una cantidad de 2-metil-piperazina (5,5 g, 5 mmol). La mezcla reactiva fue calentada a 80 °C durante 16 horas. La mezcla reactiva fue dejada enfriarse a temperatura ambiente antes de reducir el solvente

a medio volumen al vacío. Se agregaron acetato de etilo (200 mL) y agua helada (250 mL) a la solución, y el producto fue extraído con éter dietílico (2 x 200 mL). La fase acuosa fue saturada con cloruro de sodio y extraída con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera saturada, secadas sobre sulfato de sodio, filtradas y el material filtrado fue concentrado al vacío. El producto (10,5 g) fue disuelto en etanol (250 mL). Se agregó paladio sobre carbón (10 % peso/peso, 2,2 g) a la solución, y la solución fue hidrogenada en un aparato de Parr a 3 bar durante 3 horas. La solución fue filtrada y los solventes fueron evaporados al vacío, con lo cual se obtuvo el producto anilina. Rendimiento: 8,0 g, 83 %.

Los siguientes compuestos intermediarios fueron preparados de manera análoga:

2-(3,5-dimetilpiperazin-1-il) fenilamina (compuesto intermediario para 3b).

Compuesto de la invención:

Ejemplo 1

1a, 1-[2-(2-trifluorometilfenilsulfonil)fenil]piperazina

A una solución de 2-trifluorometiltiofenol (1,75 g, 9,8 mmol) en una mezcla 1: 1 de tetrahydrofurano/dimetilformamida (30 mL), se agregó cuidadosamente hidruro de sodio (7,4 mmol, al 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente (precaución: generación de hidrógeno). La mezcla fue sometida a agitación durante 30 minutos adicionales después de haberse terminado la generación de hidrógeno. Subsecuentemente, se agregó hexafluorofosfato de 4-({4-[η6-(2-clorofenil)-η5-cicopentadienil] hierro (II)]piperazin-1-il}carboniloxi metil) feniloxi metil poliestireno (3,5 g, 2,45 mol), y la mezcla reactiva fue sometida a agitación a 55 °C durante 12 horas. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, la resina fue retirada por filtración y fue lavada con tetrahydrofurano (2 x 0 mL), tetrahydrofurano/agua (1: 1) (2 x 50 mL), N,N-dimetilformamida (2 x 50 mL), agua

(250 mL), metanol (3 x 50 mL), tetrahidrofurano (3 x 50 mL), y subsecuentemente con metanol y tetrahidrofurano (cada uno 50 mL, 5 ciclos). Finalmente, la resina fue lavada con diclorometano (3 x 50 mL) y secada al vacío (25 °C, 12 horas) para dar una resina de color naranja oscuro. La resina así obtenida y una solución de 0,5 M de 1,10-fenantrolina en una mezcla 3:1 de piridina/agua (20 mL) fue colocada en un tubo reactor transparente a la luz. La suspensión fue agitada por rotación bajo radiación con luz visible durante doce horas. La resina fue eliminada por filtración y lavada con metanol (2 x 25 mL), agua (2 x 25 L) y tetrahidrofurano (3 x 25 mL) hasta que las soluciones lavadas resultaron incoloras (aproximadamente cinco ciclos) y el procedimiento de irradiación fue repetido hasta que se completó la descomplejización (aproximadamente cinco ciclos). Habiéndose completado la descomplejización, la resina fue lavada con diclorometano (3 X 25 mL) y secada al vacío (25 °C, 12 horas) para obtener una resina marrón clara. 100 mg (77 µml) de la resina de esta manera fueron suspendidos en una mezcla 1:1 de ácido trifluoracético y diclorometano (2 mL) y agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La resina fue eliminada por filtración y lavada con metanol (1 x 0,5 mL) y diclorometano (1x 0,5 mL). Los filtrados fueron recolectados y los solventes volátiles fueron evaporados al vacío. El producto crudo fue purificado mediante LC-MS preparativo y subsecuentemente por medio de una cromatografía de intercambio de iones. LC/MS (m/z) 339 (MH⁺); RT = 2,39; pureza (UV, ELSD): 92%, 100% rendimiento general 1 mg (4%).

Los siguientes arilpiperazinas y aril [1,4] diazepanes fueron obtenidos de manera análoga:

1b, 1-[2-(4-bromofenilsulfanil) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 350 (MH⁺); RT = 2,45; pureza (UV, ELSD): 75 %, 92 %; rendimiento 2 mg (7 %)

1c, 1-[2-[4-(metilsulfanil) fenil sulfanil] fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 317 (MH⁺); RT = 2,39; pureza (UV, ELSD): 91 %, 100 %; rendimiento 2 mg (8 %)

1d, 1-[2-(4-hidroxifenilsulfanil)fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 287 (MH⁺); RT = 1,83; pureza (UV, ELSD): 84 %, 100 %; rendimiento 3 mg (13 %)

1e, 1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2,48; pureza (UV, ELSD): 95 %, 100 %; rendimiento 4 mg (17 %)

1f, 1-[2-(3,5-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 2990 (MH⁺); RT = 2,51; pureza (UV, ELSD): 96 %, 100 %; rendimiento 5 mg (21 %)

1g, 1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2,42; pureza (UV, ELSD): 97 %, 100 %; rendimiento 4 mg (17 %)

1h, 1-[2-(2,5-dimetilfenilsulfanil) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2,46; pureza (UV, ELSD): 97 %, 100 %; rendimiento 1 mg (4 %)

1i, 1-[2-[2-trifluormetilfenilsulfanil) fenil sulfanil) fenil]-[1,4]-diazepan: LC/MS (m/z) 353 (MH⁺); RT = 2,46; pureza (UV, ELSD): 70 %, 96 %; rendimiento 1 mg (4 %)

1j, 1-[2-(3-metilfenilsulfanil) fenil sulfanil) fenil]-[1,4]-diazepan: LC/MS (m/z) 299 (MH⁺); RT = 2,42; pureza (UV, ELSD): 76 %, 93 %; rendimiento 1 mg (4 %)

1k, 1-[2-(4-butilfenoxi)fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 311 (MH⁺); RT = 2,77; pureza (UV, ELSD): 91 %, 100 %; rendimiento 4 mg (17 %)

1l, 1-[2-(4-metoxifenoxi) fenil] piperazina: LC/MS (m/z) 285 (MH⁺); RT = 2,08; pureza (UV, ELSD): 93 %, 100 %; rendimiento 4 mg (18 %)

Ejemplo 2

2a, clorhidrato de 2-(4-metilfenilsulfonil)fenil-1-piperazina

Una cantidad de 1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(4-metilfenilsulfonil)fenil]-3,5-dioxo-piperazina (5,5 g, 13 mol) fue disuelta en THF seco (50 mL) y fue colocada bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una cantidad de complejo borano tetrahydrofurano (50 mol, 1,0 M) en tetrahydrofurano, y la mezcla reactiva fue

sometida a reflujo durante diez minutos. El exceso de borano fue extinguido por medio de la adición de un exceso de acetato de etilo, y la reacción fue sometida a reflujo durante veinte minutos adicionales. Se permitió que la mezcla de reacción se enfríe hasta alcanzar la temperatura ambiente antes de adicionar cloruro de hidrógeno disuelto en metanol (50 mL, 4 M), y la mezcla de reacción fue agitada durante 4,5 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfríe hasta alcanzar temperatura ambiente, y la mezcla reactiva fue concentrada al vacío. El compuesto fue cristalizado a partir del residuo gomoso por medio de la adición de una solución de éter/metanol. El sólido cristalino fue filtrado y lavado con éter/metanol (1: 1), con lo cual se obtuvo un sólido cristalino blanco. Rendimiento: (2,0 g, 47 %) ¹H NMR (D₆-DMSO) 2,85 (s, 3H); 3,18 (s ancho, 8H), 6,68 (d, 2H); 7,02 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,3- 7,5 (m, 4H); MS (MH⁺) 285.

Los siguientes compuestos fueron preparados de manera análoga:

2b, 1-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil] piperazina LC-MS (m/z) 305,1 (MH⁺) RT = 2,46 pureza (UV, ELSD) 71 %, 91 %, rendimiento 0,096 g, 100 %

2c, 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-clorofenil] piperazina LC-MS (m/z) (MH⁺) = 335,2 RT = 2,38 pureza (UV, ELSD) 98 %, 100 %, rendimiento 0,22 g, 62 %

2d, 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-metilfenil] piperazina LC-MS (m/z) 315,1 (MH⁺) RT = 2,33 pureza (UV, ELSD) 97 %, 100 %, rendimiento 0,21 g, 56 %

2e, 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-metilfenil] piperazina LC-MS (m/z) (MH⁺) = 315,2 RT = 2,38 pureza (UV, ELSD) 98 %, 100 %, rendimiento 2,3 g, 58 %

2f, 1-[2-(4-fluorfenilsulfanil)-5-metilfenil] piperazina LC-MS (m/z) (MH⁺) 303,2 RT = 2,46 pureza (UV, ELSD) 98 %, rendimiento 2,1 g, 62 %

2g, 1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-trifluormetilfenil] piperazina LC-MS (m/z) (MH⁺) = 369 RT = 2,50 pureza (UV, ELSD) 96 %, 100 %, rendimiento 0,54 g, 31 %

Ejemplo 3

3 a, 1-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]-3-metilpiperazina

Una cantidad de 2-(3-metil piperazin-1-il)fenilamina (0,96 g, 5 mol) fue disuelta en 30 mL de agua con ácido sulfúrico (0,28 mL, 5,2 mol) y la solución fue enfriada hasta los 0 °C y se agregó nitrato de sodio (0,36 g, 5,2 mol). La mezcla de reacción fue sometida a agitación durante 30 minutos antes que el pH de la mezcla de reacción fuese ajustado a 7 con acetato de sodio. La solución de sal de diazonio fue seguidamente agregada en forma de gotas a una solución de 4-clorotiofenol en una solución de cobre (0,3 g, 5 mol) en NaOH 2 M (4 mL). Luego de la adición, la mezcla de reacción fue calentada hasta los 60 °C durante 30 minutos antes de permitírsele enfriarse hasta temperatura ambiente, y se agregó acetato de etilo (10 mL). La mezcla de reacción fue filtrada y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, y los solventes volátiles fueron evaporados al vacío. El producto crudo fue purificado mediante una cromatografía de flash sobre gel de sílice, eluido con acetato de etilo/metanol/amoníaco 96: 3: 1. El producto puro fue aislado en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,18 g, 11%) ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz), 1,12 (d, 3H); 2,6-2,72 (m ancho, 2H); 3,0-3,15 (m, 5H); 6,9 (m, 2H); 7,08 (d, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,15 (m, 1H); 7,25-7,35 (m, 4H); MS (MH⁺) 319,1

El siguiente compuesto fue preparado de forma análoga:

3b, 1-[2-(4-clorofenisulfanil)fenil]-3,5-dimetilpiperazina LC-MS (m/z) (MH)⁺ 333.1 RT = 2,29 (UV, ELSD) 83%, 100%, rendimiento 0,54 g, 31%.

Ejemplo 4

4a, 4-[2-(4-metilfenilsulfonil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina

Una cantidad de ácido clorhídrico acuoso concentrado (10 ml) fue agregada a una solución agitada de 1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidin-4-ol (0,84 g, 2,1 mmol) en ácido acético (30 ml). La solución fue hervida bajo reflujo durante la noche, enfriada a temperatura

ambiente y luego agitada en un baño de hielo. Una solución acuosa de NaOH (9,1 M, 40 mL) fue seguidamente agregada y la solución no clara fue extraída con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, y los solventes fueron evaporados al vacío. El material crudo (0,48 g) fue disuelto en acetato de etilo (3,2 mL) a 50 °C, y una solución de ácido oxálico (0,11 g) en EtOH (3,2 mL) fue agregada lentamente. El compuesto deseado fue recolectado en forma de una sal oxálica blanca. ^1H (DMSO d_6) δ 7,3-7,2 (m, 7H); 7,15 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 5,6 (d, 1H), 3,7 (d, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (s, 3H). LC/MS (m/z) 282.2 (MH^+); RT = 2,24; pureza (UV ELSD): 99%, 100%; rendimiento: 0,31 g (40 %).

El siguiente derivado fue preparado de forma análoga:

4b, 4-[2-(4-metoxifenilsulfonil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina

LC/MS (m/z) 298 (MH^+); RT = 2,00; pureza (UV, ELSD): 97%, 100%, rendimiento: 0,28 g (30%).

Ejemplo 5

5a, 4-[2-(4-metilfenilsulfonil)fenil]piperidina

Una cantidad de cloro-oxo-acetato de metilo (1,37 g, 11,25 mmol) fue agregada a una solución agitada de 1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(4-metilfenilsulfonil)fenil]piperidin-4-ol (3,00 g, 7,5 mmol), y 4-(dimetilamino)piridina (1,65 mmol) en una mezcla de CH_3CN (24 ml) seco y CHCl_2 (12 mL) a 0°C bajo argón. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y luego fue agitada durante 2 horas. Se agregó acetato de etilo (140mL) y algunas sales fueron removidas por filtración con celita. La fase orgánica fue lavada con NaHCO_3 saturado (140 ml), salmuera (140 mL) y secada sobre sulfato de magnesio. Los solventes fueron evaporados al vacío, y el material crudo fue secado al vacío. Este material fue disuelto en tolueno seco (48 mL) bajo argón. Fueron adicionados Bu_3SnH (3,27 g, 11,25 mmol) y AIBN (0,31 g, 1,88 mmol). La solución

fue agitada bajo argón a 90°C durante 2,5 horas. El solvente fue evaporado al vacío, y el material crudo fue purificado por cromatografía de flash sobre gel de sílice (eluyente: un gradiente en pasos de acetato de etilo en heptano a partir de 10:90 a 20:80) con lo cual se obtuvo ter-butil éster de ácido 4-(2-(4-metilfenilsulfanil)fenil)piperidina-1-carboxílico en forma de un aceite claro (1.94 g, 67%). Este aceite fue disuelto en MeOH (9,2 ml), y se adicionó HCl en dietil éter (2,0 M) a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente y se la agitó durante la noche. El compuesto deseado fue recolectado en forma de su clorhidrato. P.F: 229-231 °C. Calculado para C₁₈H₂₁. HCl; C 67, 58; H 6,63; N 4,38. Encontrado: C 67,33 H 6,97; N 4,31. LC/MS (m/z) 284 (MH⁺); RT = 2.12; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%; rendimiento: 0,26 g (46%).

Inhibición de la absorción de la [³H] Serotonina en los sinapsomas enteros de cerebros de rata

Los compuestos fueron sometidos a ensayo a efectos de establecer su efecto inhibitor sobre la reabsorción del 5-HT, para lo cual se midió su capacidad para inhibir la reabsorción de la [³H]serotonina en los sinapsomas enteros de cerebros de rata, *in vitro*. El ensayo fue llevado a cabo de acuerdo a lo descrito en Hyttel *Psychopharmacology* **1978**, 60, 13.

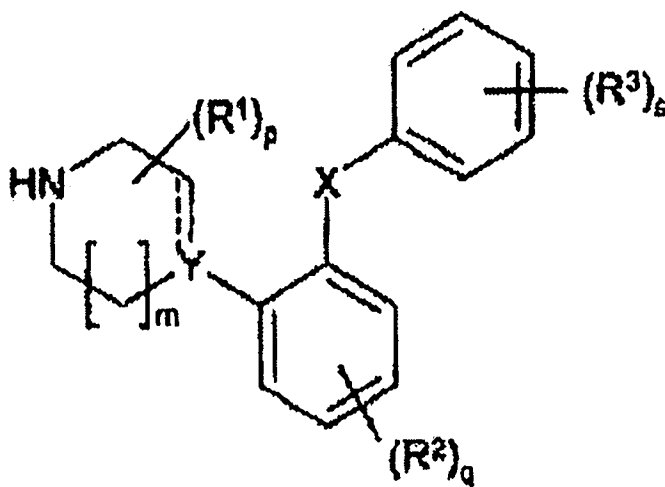
Eficacia del receptora 5-HT_{2C}, determinada mediante fluormetría

Los compuestos fueron sometidos a ensayo a efectos de establecer su eficacia sobre las células CHO que expresan el receptor 5-HT_{2C} (Euroscreen), medida mediante un análisis con un placas formador de imágenes de fluorometría (FLIPR, fluorometric imaging plate reader). Este ensayo fue llevado a cabo de acuerdo con las instrucciones de Molecular Devices Inc. para su Equipo Transportable para el Ensayo con Calcio (FLIPPR Calcium Assay Kit), modificadas por Porter et al., *British Journal of Pharmacology*, **1999**, 128, 13.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran una inhibición de la reabsorción de la serotonina, inferior a los 200 nM (IC_{50}) en el ensayo recién mencionado. Los compuestos mas preferidos muestran una inhibición por debajo de los 100 nM, y mas preferiblemente por debajo de los 50 nM. Los compuestos de interés particular muestran una inhibición de la reabsorción de la serotonina, inferior a 10 nM.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto, representado por la Fórmula General 1:



I

en la cual

Y es C ó CH;

X representa O ó S;

m vale 1 ó 2;

p vale 0, 1, 2,3, 4, 5,6, 7 u 8;

q vale 0, 1, 2, 3 ó 4;

s vale 0, 1, 2,3,4 ó 5;

la línea de trazos representa un enlace opcional;

cada uno de los R^1 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o, dos R^1 fijados al mismo átomo de carbono pueden formar un ciclo-alquilo adherido a un espiro de 3-6 miembros;

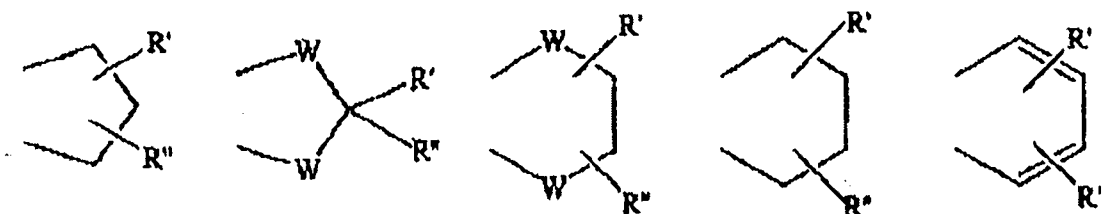
cada uno de los R^2 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_1 - C_6 alquil/alquenil/alquinil oxi, C_1 - C_6 alquil/alquenil/alquinil sulfanilo, hidroxil, hidroxil- C_1 - C_6 -alquilo /alquenilo/ alquinilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo /alquenilo/

alquinilo, halo- C_1 - C_6 -alquil alquenil/alquinil oxi, C_3 - C_8 -ciclo alquilo/alquenilo/alquinilo, C_3 - C_8 -ciclo alquil/alquenil/alquinil- C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_1 - C_6 -alquill alquenill alquinil oxicarbonilo, C_1 - C_6 -alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, ó NR^xR^y ; $-NR^xCO-C_1-C_6$ -alquilo/alquenilo/alquenilo;

cada uno de los R^3 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_1 - C_6 alquil/alquenil/alquinil oxi, C_1 - C_8 -alquil/alquenil/alquinil sulfanilo, hidroxil, hidroxil- C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, halo- C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, halo- C_1 - C_6 -alquil/alquenil/alquinil oxi, C_3 - C_8 -ciclo alquenilo/alquilo, C_3 - C_8 -ciclo alquenil/alquil- C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_1 - C_6 -alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, arilo, C_1 - C_6 -alquill alquenil/alquinil oxicarbonilo, acilo, $-NR^xCO-C_1-C_6$ alquilo/alquenilo/alquinilo, $CONR^xR^y$ ó NR^xR^y ;

o, dos sustituyentes R^3 juntos forman un heterociclo fusionado al anillo fenilo seleccionado de entre el grupo consistente en:

R'



en los cuales W es O ó S; y R' y R'' son hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o, dos sustituyentes R^3 adyacentes juntos forman un sistema heteroaromático fusionado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos,

siendo cada uno de los R^x y R^y , seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_3 - C_6 -ciclo alquil/alquenilo, C_3 - C_8 -ciclo alquill alquenil- C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, o arilo; o, R^x y R^y forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados, un anillo de 3 a 7 miembros que opcional mente contiene otro heteroátomo mas;

o una sal de los mismos, farmacéutica mente aceptable, obtenida mediante la adición de un ácido.

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con la condición que el compuesto no sea la 1-(2-fenoxifenil)-piperazina.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, con la condición que el compuesto no sea la 1-[2-(2-metoxifenoxi)fenil] piperazina, 1-[2-(2,6-dimetoxi fenoxi) fenil]-[1,4]-diazepan, 1-{2-[3-(dimetilamino)fenoxi] fenil} piperazina, 1-[2-(4-metilfenoxi)fenil] piperazina, 1-[2-(3-metilfenoxi) fenil] piperazina, 1-[2-(3-cloro fenoxi) fenil] piperazina, 1-[2-(3-metoxifenoxi) fenil] piperazina y 1-(2-fenoxifenil) piperazina.

4.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual p es 0, 1 ó 2.

5.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual R¹ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el cual q es 0, 1 ó 2.

7.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual R² es trifluormetilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

8.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el cual s es 1 ó 2.

9.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el R³ es seleccionado de entre el grupo consistente en halógeno, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ sulfanilo, C₁-C₆ alquilo, hidroxilo ó trifluormetilo;

10.- El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, siendo el compuesto alguno de los siguientes:

6

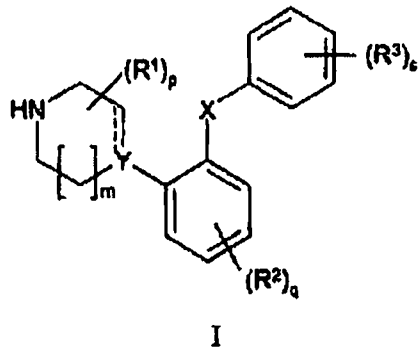
1-[2-(2-trifluormetilfenilsulfanil)fenil]piperazina,
1-[2-(4-bromofenilsulfanil)fenil]piperazina, /
1-{2-[4-(metilsulfanil)fenilsulfanil]fenil}pipérazina,
1-[2-(4-hidroxifenilsulfanil)fenil]piperazina,
1-[2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina,
1-[2-(3,5-dimetilfenilsulfanil)fenil] piperazina,
1-[2-(2,6-dimetilfenilsulfanil)fenil] piperazina,
1-[2-(2,5-dimetilfenilsulfanil)fenil]piperazina,
1-[2-(2-trifluormetilfenilsulfanil)fenil][1,4]diazepan,
1-2-(3-metilfenilsulfanil)fenil-[1,4]-díazepan,
1-[2-(4-butilfenoxi)fenil] piperazina,
1-[2-(4-metoxifenoxi)fenil]piperazina
2-(4-metilfenilsulfanil)fenil-1-piperazina,
1-(2-(4-clorofenilsulfanil)fenil)-piperazina,
1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-clorofenil]piperazina,
1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-4-metilfenil]piperazina,
1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-metilfenil]piperazina,
1-[2-(4-fluorfenilsulfanil)-5-metilfenil]piperazina,
1-[2-(4-metoxifenilsulfanil)-5-trifluormetilfenil]piperazina,
1-(2-(4-clorofenilsulfanil)fenil)-3-metilpiperazina,
1-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]-3,5-dímetilpiperazina,
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina,
4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridina, ó
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil] piperidina

o una sal por adición de un ácido al mismo, farmacéutica mente aceptable, de los mismos.

11.- Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 10, o una sal de adición, farmacéuticamente aceptable, del mismo, y por lo menos un vehículo o diluyente, farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

La presente invención provee compuestos representados por la Fórmula General I:



en la cual los sustituyentes están definidos en la Solicitud. Los compuestos son útiles en el tratamiento de los trastornos afectivos, que incluyen la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen el trastorno general de la ansiedad y el trastorno del pánico y el trastorno obsesivo compulsivo.

62

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-039958- -00007-0000

Fecha: 2007-11-26 17:11:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 94,046
FECHA : NOVIEMBRE 19 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825375	19/11/2007	49,592,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 03003-841-014-5

(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**
published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:
29.01.1997 Bulletin 1997/05
(21) Application number: 96900738.4
(22) Date of filing: 23.01.1996

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 211/20**, **C07D 211/32**,
C07D 211/28, **C07D 211/70**,
C07D 295/088, **C07D 295/096**,
C07D 295/073, **C07D 295/033**,
C07D 295/108, **C07D 405/06**,
A61K 31/445

(86) International application number:
PCT/JP96/00119
(87) International publication number:
WO 96/22977 (01.08.1996 Gazette 1996/35)

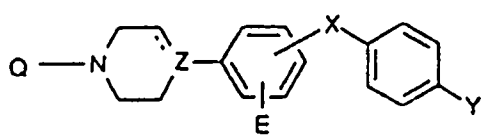
(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE
(30) Priority: **23.01.1995 JP 8241/95**
23.01.1995 JP 8403/95
23.01.1995 JP 8470/95
(71) Applicant: **SUNTORY LIMITED**
Kita-ku, Osaka-shi, Osaka-fu 530 (JP)
(72) Inventors:
• **ANNOURA, Hirokazu**
Kyoto 617 (JP)
• **UESUGI, Mayumi**
Nara 636-01 (JP)

• **MATSUKI, Shinsuke**
Osaka 567 (JP)
• **FUKUNAGA, Atsuko**
Kanagawa 222 (JP)
• **TATSUOKA, Toshio**
Hyogo 662 (JP)
• **TAMURA, Shigeaki**
Osaka 567 (JP)
• **INOMATA, Norio**
Osaka 562 (JP)

(74) Representative: **Hansen, Bernd, Dr. Dipl.-Chem.**
Hoffmann, Eitle & Partner,
Patentanwälte,
Arabellastrasse 4
81925 München (DE)

(54) **AMELIORANT OR REMEDY FOR SYMPTOMS CAUSED BY ISCHEMIC DISEASES AND COMPOUNDS USEFUL THEREFOR**

(57) A medicine having the following basic structure, for the alleviation or treatment of symptoms derived from ischemic diseases and seizures, epilepsy, and migraine, having a powerful action in suppressing cytotoxic Ca²⁺ overload and free from side-effects:



wherein Z = C, CH, or N, X = O or CH₂, E and Y = H, OH, a halogen, alkoxy, alkyl, or a halogen-substituted alkyl.

EP 0 755 923 A1

Description

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to medicaments for the alleviation or treatment of symptoms based on ischemic diseases, for example, cerebral infarction, intracerebral hemorrhage, transient ischemic attack, subarachnoid hemorrhage, head trauma, after effects of brain surgery, after effects of cerebral arteriosclerosis and other cerebrovascular disorders, or variant angina, unstable angina, myocardial infarction, cardiovascular system disorders accompanying surgery for revascularization by PTCA/PTCR/CABG etc., malignant arrhythmia, and other myocardial ischemia-reperfusion injury, and further symptoms due to disorders of transplanted organs at the time of organ transplants, temporary blockage of the blood flow in organs at the time of surgery, etc. or symptoms derived from seizures, epilepsy, migraine, etc.

The present invention further relates to novel piperidine derivatives, tetrahydropyridine derivatives, piperazinodiphenylether derivatives, and piperazindiphenylmethane derivatives useful for the alleviation or treatment of symptoms based on aforementioned ischemic diseases and intermediates for the synthesis of aforementioned compounds.

BACKGROUND ART

In cellular disorders caused by advanced ischemia, the depletion of ATP, the fall in the pH in the cells, and the destruction of the mechanism for maintenance of the energy-dependent ion homeostasis inside and outside the cell cause the accumulation of a large amount of intracellular divalent Ca ions (Ca^{2+}) (Ca^{2+} overload). It is believed that the Ca^{2+} overload causes functional disorders in the mitochondria and randomly activates various enzyme reactions and invites further Ca^{2+} overload to cause a repeated vicious cycle and in the end causes irreparable damage to the cell wall and cell death [F. B. Meyer: Brain Res. Rev., 14, 227 (1989); E. Boddeke et al.: Trends Pharmacol. Sci., 10, 397 (1989)].

Medicament for suppressing cytotoxic Ca^{2+} overload are considered useful for the alleviation or treatment of various ischemic diseases, for example, cerebral infarction, intracerebral hemorrhage, transient ischemic attack, subarachnoid hemorrhage, head trauma, after effects of brain surgery, after effects of cerebral arteriosclerosis and other cerebrovascular disorders, or variant angina, unstable angina, myocardial infarction, cardiovascular system disorders accompanying surgery for revascularization by PTCA/PTCR/CABG etc., malignant arrhythmia and myocardial ischemia-reperfusion injury, and further disorders of transplanted organs at the time of organ transplants and temporary blockage of the blood flow in organs at the time of surgery, however, no medicament with sufficient activity has yet been obtained.

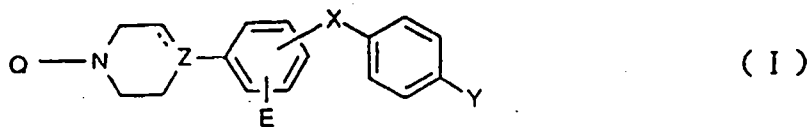
DISCLOSURE OF INVENTION

In consideration of the state of the prior art, the objective of the present invention is to provide medicaments which have the powerful action of suppressing cytotoxic Ca^{2+} overload for the alleviation and treatment without side effects of symptoms based on ischemic diseases or symptoms derived from seizures, epilepsy, migraine, etc.

Another objective of the present invention is to provide novel compounds and their salts useful as the medicaments and intermediates for synthesizing the same.

The present inventors screened compounds by evaluating the inhibitory effects on the non-L type Ca^{2+} channel and Na^{+} channel reported to be involved in the mechanism of cause of the Ca^{2+} overload [P. J. Pauwels et al., Life Science, 48, 1881 (1991)].

As a result, we found that compounds of the general formula (I):



wherein, Q represents a group having the formula:

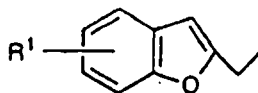


in which R represents a hydrogen atom, substituted or unsubstituted phenyl group, substituted or unsubstituted phenoxy group, or substituted or unsubstituted benzoyl group,

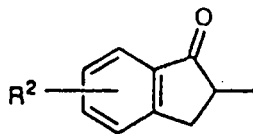
A represents a connecting bond, a cycloalkylene group, an alkenylene group which may be substituted by a

A represents a connecting bond, a cycloalkylene group, an alkenylene group which may be substituted by a lower alkyl group, a dialkoxymethylene group, or a hydroxyiminomethylene group, and

B represents an alkylene group which may be substituted by a hydroxy group or an alkoxy group; a group having the formula:



in which R¹ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group which may be substituted by a halogen atom, an alkoxy group, or a hydroxyl group; or a group having the formula:



in which R² represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group which may be substituted by a halogen atom, an alkoxy group, or a hydroxyl group,

X represents an oxygen atom or methylene group, the substitution of X for the benzene ring is in an ortho, meta, or para position, and

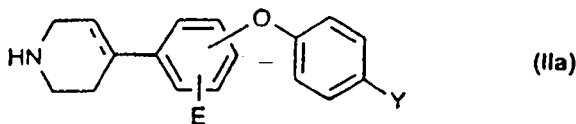
E and Y may be the same or different from each other and represent a hydrogen atom, a hydroxyl group, a halogen atom, an alkoxy group, or an alkyl group which may be substituted by a halogen atom-substitutable alkyl group.

The examples of the preferable substituent for the substituted or unsubstituted phenyl group, substituted or unsubstituted phenoxy group, or substituted or unsubstituted benzoyl group represented by R¹, preferable examples of the cycloalkylene group, the alkenylene group which may be substituted by a lower alkyl group, or the dialkoxymethylene group represented by A, preferable examples of the alkylene group which may be substituted by a hydroxyl group or alkoxy group represented by B, preferable examples of the halogen atom, the alkoxy group, or the alkyl group which may be substituted by a halogen atom represented by E or Y and preferable examples of the halogen atom, the alkyl group which may be substituted by a halogen atom, or an alkoxy group represented by R¹ or R² are the same as with R¹, A, B, E, Y, R¹ and R² in the above general formula (I').

The compounds having the general formulas (I), (I'), (I''), and (I''') of the present invention include isomers. The present invention includes all of these isomers and mixtures of the same. For example, in the general formulas (I), (I'), (I'') and (I'''), when B represents an alkylene group which may be substituted by a hydroxyl group or an alkoxy group, there are two optical isomers, when A represents a hydroxyiminomethylene group and an alkenylene group which may be substituted by a lower alkyl group, there are two geometric isomers, (E)-form and (Z)-form. The compounds of the present invention include the individual isomers and all mixtures of combinations of the same.

According to the present invention, further, there are provided compounds of the general formula (IIa):

In the general formula (IIa):

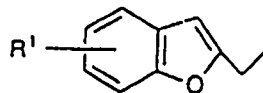


wherein, E and Y may be the same or different from each other and represent a hydrogen atom, a hydroxyl group, a halogen atom, an alkoxy group, or an alkyl group which may be substituted by a halogen atom, the dotted line shows the presence or absence of a bond, and the substitution of the benzene ring bonding with the piperidine ring or tetrahydropyridine ring and the group $-OC_6H_4Y$ is in an ortho, meta, or para position.

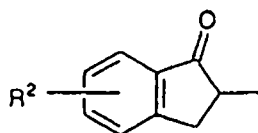
According to the present invention, further, there are provided compounds having the general formula (IIb):

A represents a connecting bond, a cycloalkylene group, an alkenylene group which may be substituted by a lower alkyl group, a dialkoxymethylene group, or a hydroxyiminomethylene group.

B represents an alkylene group which may be substituted by a hydroxyl group or an alkoxy group; a group having the formula:



in which R¹ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group which may be substituted by a halogen atom, an alkoxy group, or a hydroxyl group; or a group having the formula:

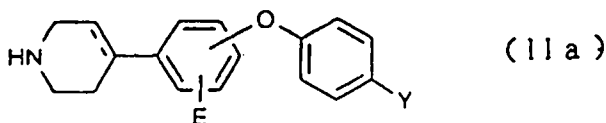


in which R² represents a hydrogen atom, a halogen atom, an alkyl group which may be substituted a halogen atom, an alkoxy group, or a hydroxyl group;

X represents an oxygen atom or a methylene group, the substitution of X for the benzene ring being in an ortho, meta, or para position, and

E and Y may be the same or different from each other and represent a hydrogen atom, a hydroxyl group, a halogen atom, an alkoxy group, or an alkyl group which may be substituted by a halogen atom.

45. A compound having the general formula (IIa) or its salt:

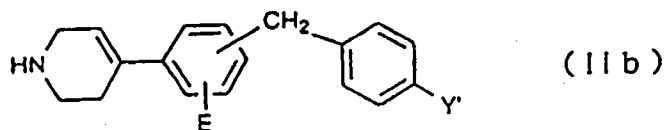


wherein, E and Y may be the same or different from each other and represent a hydrogen atom, a hydroxyl group, a halogen atom, an alkoxy group, or an alkyl group which may be substituted by a halogen atom,

the dotted line shows the presence or absence of a bond,

and the substitution of the benzene ring bonding with the piperidine ring or the tetrahydropyridine ring and the group -OC₆H₄Y is in an ortho, meta, or para position.

46. A compound having the formula (IIb) or its salt:



wherein, E represents a hydrogen atom, a hydroxyl group, a halogen atom, an alkoxy group, or an alkyl group which may be substituted by a halogen atom, Y' represents a hydroxyl group, a halogen atom, an alkoxy group, or an alkyl group which may be substituted by a halogen atom,

and the substitution of the benzene ring bonding with the tetrahydropyridine ring and group -CH₂C₆H₄Y' is in an ortho, meta, or para position.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 July 2001 (12.07.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/49678 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 403/02,
403/14, 413/14, 405/14, 471/04, A61K 31/496, 31/5377,
A61P 25/00

Ejner, Knud [DK/DK]; Toftekersvej 29, DK-2820 Gen-
tofte (DK).

(21) International Application Number: PCT/DK00/00721

(74) Common Representative: H. LUNDBECK A/S; John
Meidahl Petersen, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copen-
hagen (DK).

(22) International Filing Date:
20 December 2000 (20.12.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 1999 01885 30 December 1999 (30.12.1999) DK

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AT
(utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility
model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EE, EE (utility
model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK
(utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (*for all designated States except US*): H.
LUNDBECK A/S [DK/DK]; John Meidahl Petersen,
Ottiliavej 9, DK-2500 Valby-Copenhagen (DK).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

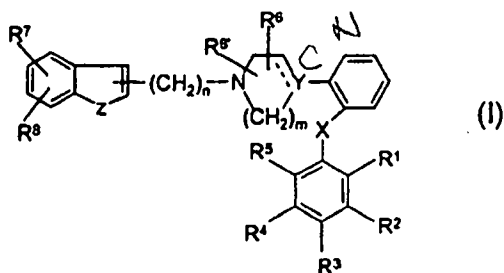
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): RUHLAND,
Thomas [DE/DK]; Østergaards Alle 16, DK-2500 Valby
(DK). KROG-JENSEN, Christian [SE/DK]; Hornemans-
gade 23, DK-2100 Copenhagen (DK). ROTTLÄNDER,
Mario [DE/DK]; Harrestrupvang 3c, 2th, DK-2500 Valby
(DK). MIKKELSEN, Gitte [DK/DK]; Eskebjerggård 34,
4tv, DK-2760 Måløv (DK). ANDERSEN, Kim [DK/DK];
Ringerbakken 22, DK-2830 Virum (DK). MOLTZEN,

Published:

— With international search report.

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

(54) Title: SUBSTITUTED PHENYL-PIPERAZINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE



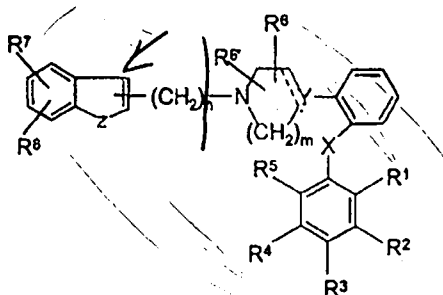
(57) Abstract: The present invention provides compounds of
formula (I); wherein R¹-R⁸, X, Y, Z, n and m are defined in the
application. The compounds of the invention have affinity for
the 5-HT_{1A} receptor.

It has now been found that compounds of a certain class of phenyl-piperazine derivatives bind to the 5-HT_{1A} receptor with high affinities. Furthermore, it has been found that many of these compounds have other highly beneficial properties as *i.e.* potent serotonin reuptake inhibition activity and/or affinity for the D₄ and/or the D₃ receptor.

5

Summary of the invention

Accordingly, the present invention relates to novel compounds of the general Formula I:



10

wherein Z represents NH, NR^{'''}, O or S; R^{'''} represents hydrogen, C₁₋₆-alkyl;

R⁷ and R⁸ independently represent hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-cycloalkyl, CN, CF₃ or C₁₋₆-alkoxy; or R⁷ and R⁸ together form a 5- or 6-membered aryl or heteroaryl fused to the benzene-ring;

15

Y represents N, C or CH;

the dotted line represents an optional bond;

R⁶ and R^{6'} represent H or C₁₋₆-alkyl;

20 X represents -O- or -S-

n is 2, 3, 4 or 5;

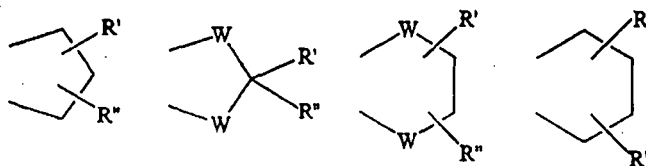
m is 2 or 3;

R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ are independently selected from a group consisting of hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkenyl, C₁₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl, aryl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-cycloalkoxy, C₁₋₆-alkylsulfanyl, acyl, NR⁹R¹⁰ wherein R⁹ and R¹⁰ independently represent hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₈-cycloalkyl or aryl; or R⁹ and R¹⁰ together with the nitrogen to which they are attached form a 1-

25

69

morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-homopiperidinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolyl, or pyrazolyl, all of which may be further substituted with C₁₋₆-alkyl; or two adjacent substituents of R¹ - R⁵ together form a ring fused to the phenyl ring selected from the group consisting of



wherein W is O or S, and R' and R'' are hydrogen or C₁₋₆-alkyl:

The compounds of the invention have affinity for the 5-HT_{1A} receptor. Accordingly, the invention provides:

10

A compound as above as a medicament.

A pharmaceutical composition comprising at least one compound of Formula I as defined above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof or prodrug thereof in a therapeutically effective amount and in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

The present invention provides the use of a compound of Formula I as defined above or an acid addition salt or prodrug thereof for the manufacture of a pharmaceutical preparation for the treatment of the above mentioned disorders.

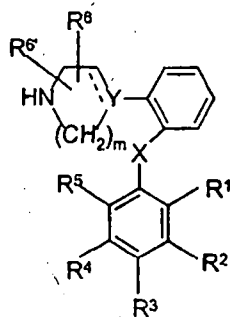
25

The invention provides a method for the treatment of diseases and disorders in humans caused by abnormalities in the serotonin system of the central nervous system comprising the administration of an effective amount of a compound of Formula I as above.

The compounds of the invention are considered useful for the treatment of affective disorders, such as depression, generalised anxiety disorder, panic disorder, obsessive compulsive disorders, social phobia, and eating disorders, psychosis and neurological disorders such as ischaemia and senile dementia.

30

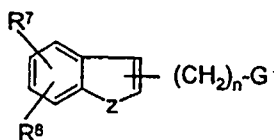
11



III

wherein R^1 - R^6 , X, Y and m are as defined above

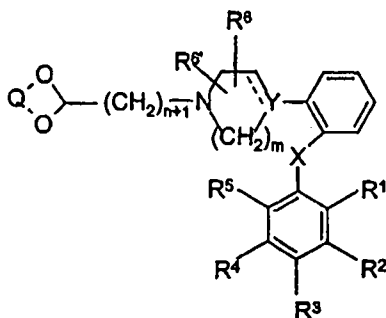
5 with an alkylating agent of the general formula:



and R^7 , R^8 , Z and n are as defined above and G is a suitable leaving group such as halogen, mesylate or tosylate;

10

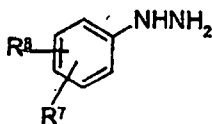
b) reacting a compound of the formula



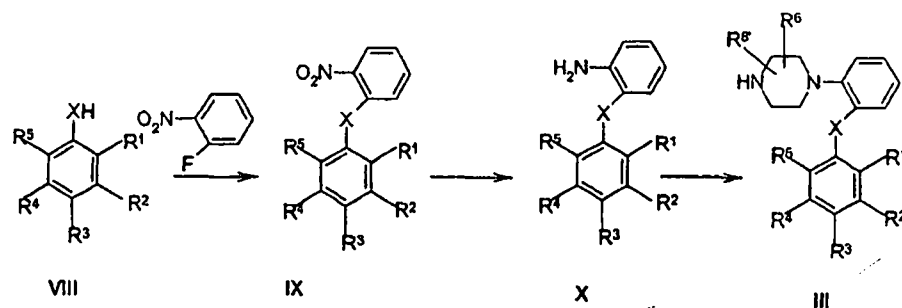
IV

wherein R^1 - R^6 , X, Y, n and m are as defined above and $Q(OH)_2$ is a diol such as substituted
15 ethylene glycol or propylene glycol or a polymer bound diol;

with a hydrazine of the formula

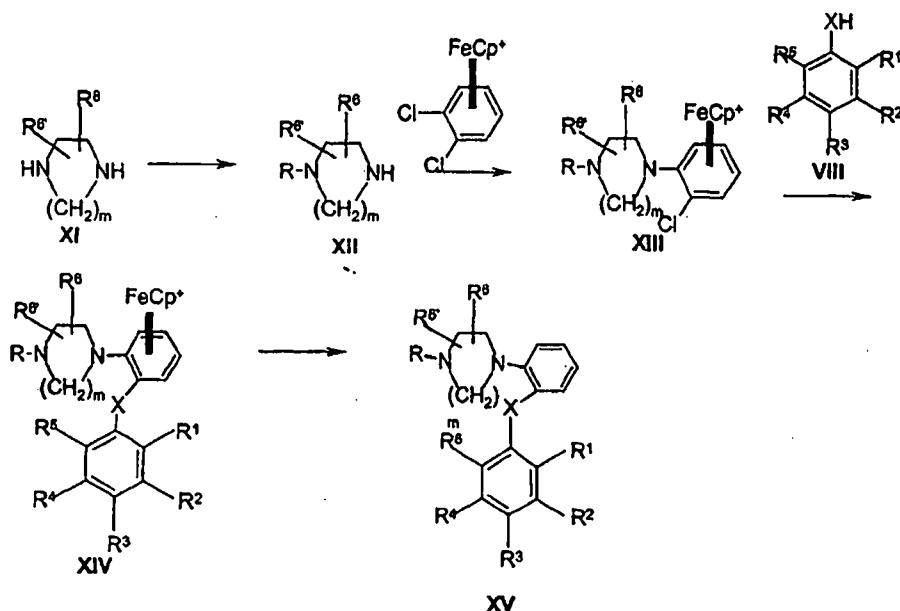


V



Secondary amines of formula III are prepared by the reaction sequence outlined above. 2-Fluoro-nitrobenzene is reacted with a nucleophile of formula VIII in an aprotic solvent such as N,N-dimethylformamide using organic or inorganic basis at elevated temperature. After reduction of the intermediate nitro compound IX using standard conditions such as palladium catalysed hydrogenation or iron in acidic solvents, the aniline derivative X was transformed into the desired secondary amine of formula III. The piperazine formation was either performed by reaction with bis(2-chloroethyl)amine, hydrochloride at elevated temperature or in a multistep synthesis according to published procedures (Kruse et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1988, 107, 303-309).

2)



Alternatively, secondary amines of formula III are prepared using the mono substituted cyclic diamines of formula XII as key intermediate. The substituent R is an appropriate

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogotá, D.C., (18 de Diciembre de 2007).

Abogado
EMILIO FERRERO.

ASUNTO	Radicación	04039958-00007
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	858
	Folios	016

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/DK02/010659		
Fecha de Presentación Internal.	02 de Octubre de 2002.		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

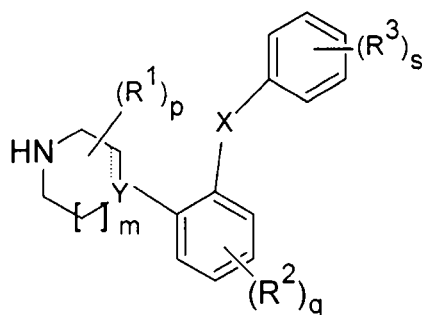
- 1.1. Descripción: Folios: 26 a 56 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 57 a 60 (como se radicó inicialmente)
- 1.3. Prioridad: 04 de Octubre de 2001, DK PA2001 01466 .

2. Objeto de la invención

- **Título de la solicitud:** Derivados de fenil -piperazina como inhibidores de la reabsorción de la serotonina.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:
Compuestos derivados de fenil-piperazina.

Reivindicaciones 1-10 : Compuesto de la fórmula general (I):



Reivindicaci3n 11 : Composici3n farmac3utica de un compuesto de formula I.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos que son inhibidores de la reabsorci3n de la serotonina para el tratamiento por ejemplo de la depresi3n, los trastornos del pánico, trastorno compulsivo, ansiedad, entre otros.

Para solucionar este problema t3cnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de f3rmula (I), procedimientos para su preparaci3n y composiciones farmac3uticas que emplean dichos compuestos.

El objeto de la invenci3n definido anteriormente se clasific3 de acuerdo con la Clasificaci3n Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/44, A61K31/4965, A61P25/00 ,C07D295/06, C07D241/04, C07D243/08, C07D211/20, C07D211/70.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripci3n (artículo 28 D. 486)

- Teniendo en cuenta la definici3n de los compuestos de f3rmula I de los folios (57 a 60) , esta Dependencia se permite seńalar que los resultados obtenidos en los que se demuestra que los compuestos reivindicados tienen una actividad inhibitoria en la reabsorci3n de la serotonina (folio 56) , estos resultados son demasiado generales ya que no se especifica sobre que compuestos se realizaron los ensayos y adicionalmente estos se encuentran afectados por el estado de la t3cnica.

En consecuencia, las reivindicaciones 1-11 no encuentran sustento dentro del aparte descriptivo de la solicitud

Se requiere al solicitante ajustar su capítulo descriptivo y reivindicatorio de acuerdo a aquellas modalidades que son objeto de la invenci3n y a las observaciones realizadas, teniendo cuidado de no ampliar la materia m1s all1 de c3mo se estableci3 originalmente.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras y son redundantes ya que se est1n exceptuando compuestos derivados de piperazina (en este caso Y tendria que ser N y m=1) y compuestos derivados de diazepam (en este caso Y

tendria que ser N y m=2) que dentro del alcance de la reivindicación 1 no se encuentran . Se solicita hacer la aclaración o corrección respectiva.

- Para la reivindicación 10 no es clara al termino “ **con cualquiera de las reivindicaciones precedentes**”. Se debe especificar las reivindicaciones de las cuales depende.
- Para la reivindicación 10 se encuentran compuestos derivados de piperazinas y de diazepam que no se encuentran definidos dentro del alcance de la reivindicación 1 . Se solicita hacer la corrección respectiva.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 4 de Octubre de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

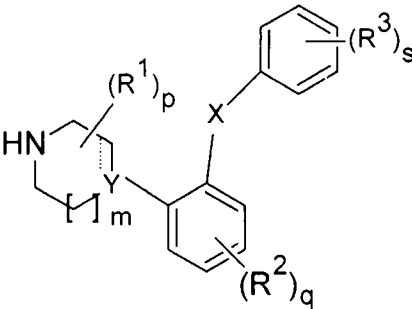
N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	EP0755923	AMELIORANT OR REMEDY FOR SYMPTONS CAUSED BY ISCHEMIC DISEASES AND COMPOUNDS USEFUL THEREFOR	29 de Enero de 1997.
D2	WO0149678	SUBSTITUTED PHENYL-PIPERAZINE DERIVATES, THEIR PREPARATION AN USE.	12 de Julio del 2001.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 04039958-000007, se refiere a: Compuesto de formula I

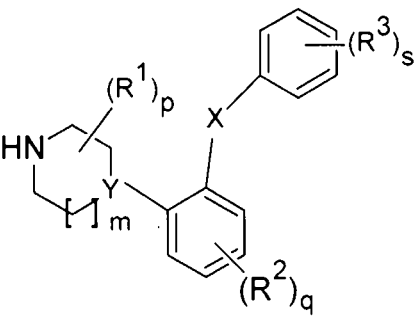
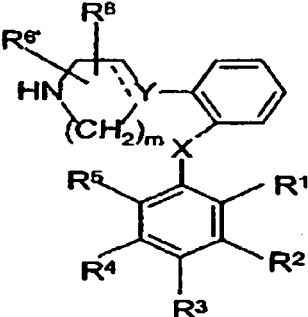
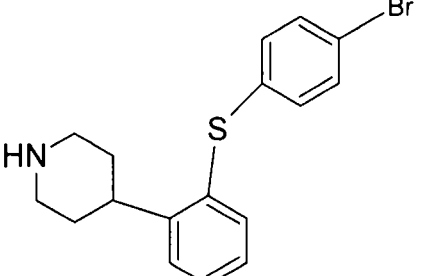
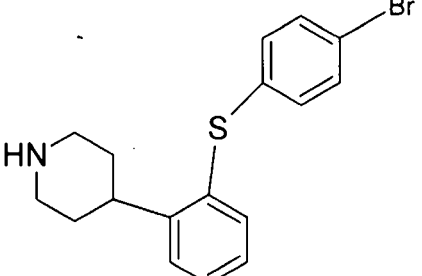
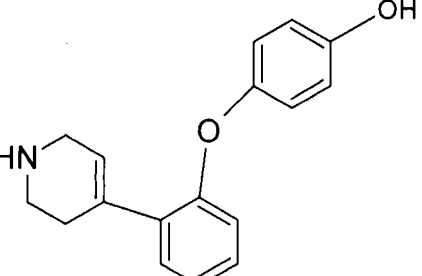
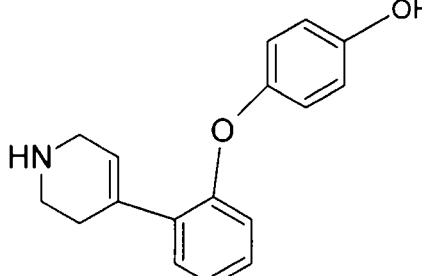


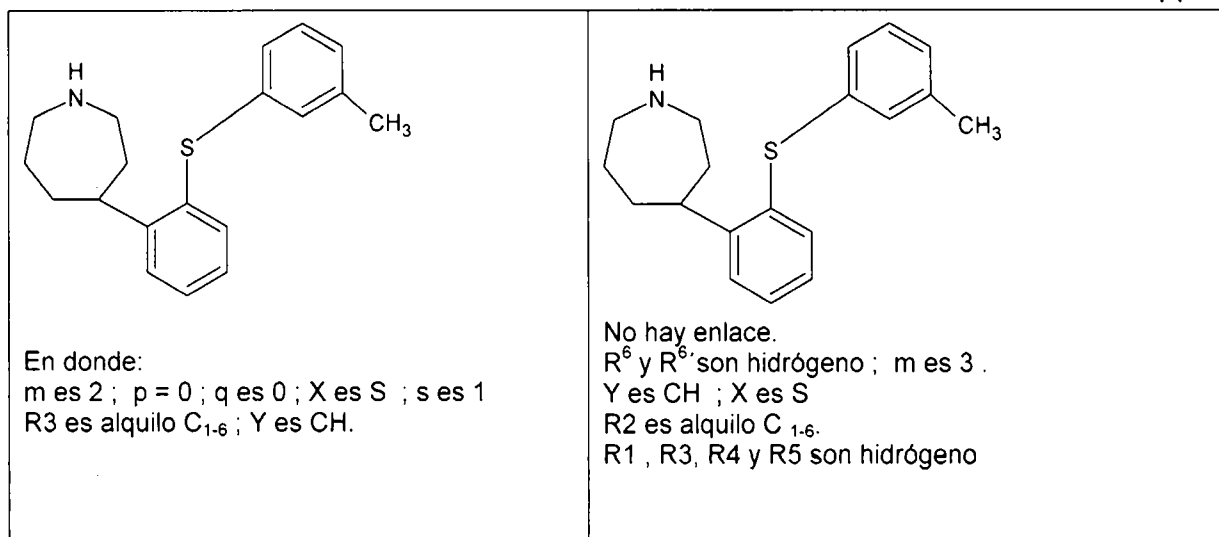
D1 (Folios 63-66) enseña compuestos derivados de fenil piperidina caracterizados por tener una acción potente de supresión de la sobrecarga del Ca⁺ citotòxico para el tratamiento sin efectos secundarios de enfermedades isquémicas o síntomas procedentes de convulsiones, epilepsia, migraña etc..

SOLICITUD	DOCUMENTO D1
En donde: m es 1 ; p es 0 ; q y s es 1. R² es hidroxí ; R³ es halógeno. Y es C.	Se presenta enlace. E es hidroxí , Y es halógeno.
En donde: Y es C m es 1 ; p es 0 ; q y s es 1. R² es alquilo C₁-C₆ ; R³ es halo-alquilo C₁-C₆.	En donde: Se presenta enlace. E es alquilo Y es alquilo sustituido por halógeno.
En donde: Y es CH m es 1 ; p es 0 ; q y s es 1. R² es alquilo C₁-C₆ ; R³ es alquilo C₁-C₆.	En donde: No se presenta enlace. E es alquilo Y es alquilo

Estos compuestos específicos de la anterioridad D1 (Folio 65, líneas 45-56, los cuales son intermediarios de síntesis) son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes. Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado (reivindicaciones 1-10) era conocido en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

D2 (Folios 67-71) enseña compuestos derivados de fenil-piperazina utilizados para el tratamiento de la depresión y la psicosis.

SOLICITUD	DOCUMENTO D2
	 III
 En donde: m es 1 ; p = 0 ; q es 0 ; X es S ; s es 1 R3 es halógeno (Bromo) ; Y es CH.	 No hay enlace. R ⁶ y R ^{6'} son hidrógeno ; m es 2 . Y es CH ; X es S R3 es halógeno (Bromo) R1 , R2, R4 y R5 son hidrógeno
 En donde: m es 1 ; p = 0 ; q es 0 ; X es O ; s es 1 R3 es hidroxí ; Y es C.	 Hay enlace. R ⁶ y R ^{6'} son hidrógeno ; m es 2 . Y es C ; X es O R3 es hidroxí. R1 , R2, R4 y R5 son hidrógeno.



Estos compuestos específicos de la anterioridad D2 (Folio 68 líneas 17-27, Folio 69 líneas 1-6 y folio 70 líneas 1-4 que son intermediarios de síntesis) son iguales a los compuestos de la presente solicitud, tras hacer los reemplazos respectivos de sustituyentes.

Como se observa, el elemento característico del compuesto reivindicado (reivindicaciones 1-10) era conocido en D2 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

5.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Para la reivindicación 11.

El documento del estado de la técnica más cercano es D2 (Folios 67-71) que enseña composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenil- piperazinas caracterizadas por ser potentes inhibidores de la reabsorción de la serotonina y/ o los ligandos D3 y D4, útiles en tratamiento de la depresión , ansiedad, pánico, desordenes compulsivos, fobia social, desordenes alimenticios, psicosis y desordenes neurológicos como isquemia y demencia .

La diferencia con D2 es que en esta solicitud las composiciones farmacéuticas se caracterizan por tener compuestos derivados de fenilpiperazinas no sustituidas en el nitrógeno de la piperazina y en la anterioridad son composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenilpiperazinas sustituidas en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indoil (folio 68 , líneas 7-10).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reivindicadas en comparación con las composiciones del Estado de la Técnica más cercano; porque estas composiciones **no presentan un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina (Ver folio 56)** .

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud que consiste la necesidad de composiciones farmacéuticas caracterizadas por compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina para el tratamiento por ejemplo de la depresión, los trastornos del pánico, trastorno compulsivo, ansiedad, entre otros, se había solucionado previamente mediante composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenil- piperazinas sustituidas en el nitrógeno de la piperazina por un grupo indoil. De manera que las nuevas composiciones **son una alternativa a las composiciones conocidas** porque **no presentan un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina**.

El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D2 , hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, modificar los grupos característicos de los compuestos que conforman las composiciones farmacéuticas de D2 (68 , líneas 7-10) , y así lograr las composiciones farmacéuticas (caracterizadas por un compuesto de formula general I) reivindicadas (Folio 70 , líneas 1-5) que no parecen tener **un efecto superior como inhibidores de la reabsorción de la serotonina**

Por lo cual se consideran obvias para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo.

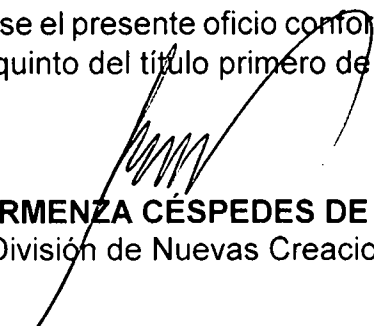
6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0755923	1-10	Novedad
D2	WO0149678	1-10 11	Novedad Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
25 ENE. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 2645	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202075
-------------------------------------	---

