

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

114
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-039958-A-00005-0000

Fecha 2008-11-13 16:37:49 Dep 2020 NULCRACIONE
Ha 11 PATENTILYII Lve 379 PASLNACIONALI
Act 444 RLSPUESTARLOUL Folios 38

Trámite : 011

Evento : 379

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04039958 A
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"DERIVADOS DE FENIL-PIRIDINA Y FENIL PIPERIDINA COMO
INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA"
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Fecha de Solicitud : Abril 30, 2004.

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 9209 notificado por fijación en lista del 11 de Julio de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 9209 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Mediante memorial radicado en Octubre 1 de 2008 solicité plazo de treinta días para atender el oficio No. 9209. Atiendo a las observaciones realizadas por ese Despacho de la manera siguiente

3. Claridad del capítulo reivindicatorio:

3.1 Con respecto a la objeción frente al hecho de que la modificación del título no se hizo extensiva al capítulo descriptivo, respetuosamente manifestamos que junto con el presente memorial radicamos una nueva memoria descriptiva donde se incorpora el cambio de título efectuado en respuesta a la anterior acción oficial.

4. Análisis del requerimiento de novedad y nivel inventivo:

Su Despacho enuncia que el documento D2 (WO0149678) afecta la novedad y el nivel inventivo de la presente invención debido a que el mismo revela el compuesto reivindicado en la reivindicación 3 y a que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio

llegar a la composición de las reivindicaciones 1 y 2 y que por lo tanto, no tendría ni novedad ni nivel inventivo, respectivamente.

4.1 Argumentos en favor de la novedad:

4.1.1 A este respecto, en primer lugar queremos poner de presente que de acuerdo con el capítulo reivindicatorio sometido a consideración del Despacho en ninguna parte se indica que uno de los significados de X pueda ser O. Por el contrario, lo que se indica de forma clara en la reivindicación es que el único significado que puede tener X es S.

4.1.2 Por otro lado, su Despacho establece que los tres compuestos que comprende la reivindicación 3 se consideran una selección de la estructura III de D2 y por lo tanto, no son novedosos.

No podemos estar de acuerdo con la anterior conclusión, por cuanto el Manual Andino, con respecto al examen de novedad de solicitudes de patente relacionadas con el área química, señala lo siguiente:

“Una fórmula general no destruye la novedad de un compuesto o un subgrupo de compuestos incluidos en ella”.

Por consiguiente, se debe entender de lo planteado por el Manual, que un compuesto específico o un subgrupo de compuestos, seleccionados de una fórmula general, siempre deben considerarse como novedosos. Lo anterior, por cuanto una fórmula general no revela específicamente la limitación estructural de un compuesto determinado.

Específicamente, se puede ver que D2 encierra no menos de 20 diferentes estructuras que son todas intermediarias en la síntesis de los compuestos reivindicados en D2, mientras que la presente invención es clara al reivindicar solamente derivados de fenil-piridina y fenil-piperidina.

Por otro lado, reiteramos lo dicho en la respuesta al oficio No. 858, que los compuestos ejemplificados en D2 son compuestos fenoxi mientras que en la presente invención se habla de compuestos sulfanil, por lo tanto el documento D2 no puede ser considerado como una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la presente invención.

En efecto, todas las características técnicas de la presente invención no habían sido anticipadas por el documento citado y en consecuencia la objeción a este respecto se debe tener por superada. Por lo tanto la presente solicitud no se deriva de D1 o D2, pues no revelan todas las características técnicas de esta invención.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo.

Su Despacho basa esta objeción sobre la base que los compuestos de D2 son potentes inhibidores de la reabsorción de la serotonina.

Sin embargo, mi representada quiere manifestar su desacuerdo con esta afirmación, pues en la página 1, línea 5-6 de D2, se dice de forma muy clara que "*La mayoría de los compuestos de la invención, también son potentes inhibidores de la reabsorción de la serotonina*". De esta forma, es muy claro que no todos los compuestos de D2 son inhibidores de la reabsorción de serotonina.

Por lo tanto, se debe tener en cuenta que a partir de la lectura de D2, el técnico medio en la materia no podría saber con certeza cuáles compuestos fenoxi, diferentes de los ejemplificados en la tabla 1, podrían ser potentes inhibidores de la reabsorción de la serotonina.

Es decir, que dicha actividad no había sido anticipada científicamente para los demás compuestos fenoxi revelados en D2, pues la simple mención de que podían tenerla no constituye, en el ámbito de las patentes, una publicación técnicamente completa de la materia revelada en la presente invención. Por tanto, con respecto a la actividad de los mencionados compuestos D2 no puede ser considerada una anterioridad válida.

Por otro lado, su Despacho establece que el técnico medio en la materia se puede ver motivado a determinar la actividad farmacológica de los compuestos intermediarios nombrados en D2 (es decir la estructura III), los cuales pueden ser obtenidos de manera evidente por mecanismos de retrosíntesis.

Al respecto, mi representada manifiesta su desacuerdo al hecho que un técnico medio en la materia pueda obtener los compuestos de estructura III, o los compuestos específicos de la presente invención, con ayuda de D2, pues este documento revela un gran número de intermediarios y de hecho, en las páginas 11-15 encierra no menos de 20 diferentes estructuras que son todas intermediarias en la síntesis de los compuestos reivindicados en D2.

De esta forma, no se entiende cómo a partir de qué enseñanza de dicho documento D2, una persona con conocimiento medio en el tema podía verse motivada a escoger para su investigación, compuestos definidos por estructura III en cambio de una de las otras 19 estructuras. De hecho, no es claro, a partir de cual enseñanza o sugerencia del mencionado documento, un técnico medio podía llegar a investigar los intermediarios específicamente. A partir de lo manifestado por su Despacho se entiende que dicho técnico medio lo hubiera hecho

con el fin de buscar el resultado inesperado de los compuestos reivindicados en la presente invención.

Sin embargo, lo anterior no resulta acorde con lo lineamientos del método problema-solución que se debe adelantar en el estudio del nivel inventivo de una invención sometida a examen, porque el técnico medio en la materia, es decir, la persona ficticia a quien le corresponde evaluar el nivel inventivo, jamás debe *"buscar el resultado inesperado"*. Este es el papel del inventor.

En efecto, se debe tener en cuenta que de acuerdo con el Manual Andino, la persona versada en la materia a la que se refiere el artículo 18 de la Decisión 486 es una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el mismo ámbito al que se refiere la invención (técnico medio) y no un experto en la materia. Esta figura ficticia del técnico medio como la persona que debe efectuar el examen de nivel inventivo es determinante por cuanto la misma asegura que el examinador no asuma el papel del inventor y que en consecuencia, toda invención resulte obvia y evidente y por ende, no patentable.

Así entonces, podemos concluir que a partir de D2, el técnico medio solamente podría saber que ciertos compuestos fenil-oxígeno-fenil-piperazina-alkil-indol (los de la tabla 1) son inhibidores de la reabsorción de la serotonina y que los demás si bien podrían tener dicha actividad sería necesario efectuar experimentación para comprobarla. Precisamente por esta razón es que solamente las publicaciones que contengan información técnica comprobada científicamente, pueden ser consideradas como anterioridades válidas en un estudio de patentabilidad.

En el presente caso, con el fin de llegar a los compuestos que se reivindican en la presente solicitud un técnico medio tendría que hacer los siguientes cambios estructurales en los compuestos revelados en D2, los cuales, como veremos no se encontraban ni enseñados ni sugeridos en el mismo:

1. Remover la parte alquil-indol. En el estado del arte no se encuentra nada al respecto que lo lleve a hacerlo. Además, no existe ninguna sugerencia en D2 con respecto a la necesidad de hacer este cambio estructural para obtener los efectos deseados. De forma similar y como fue mencionado en la respuesta del anterior oficio, el grupo indol es una parte estructural fundamental de la serotonina y por lo tanto, no existe fundamento alguno para que una persona versada en la materia se vea motivada a remover dicha fracción estructural, sobre la base que su intención sería la de mantener un compuesto con afinidad al transportador de serotonina.

Por lo tanto, si aceptamos la razón dada por su Despacho, que la estructura III pudo haber motivado a esta persona a hacerlo, también pudo ser motivado a hacer los cambios estructurales requeridos para llegar a los otros 19 intermediarios comprendidos en D2. De esta forma es claro que la persona versada en el tema tendría que haber realizado varios experimentos con resultados impredecibles, es decir, positivos o negativos, lo cual confirma el carácter inesperado del resultado de los compuestos acá reivindicados.

Se debe tener en cuenta que en todos los casos el inventor sabe a donde quiere llegar, lo cual no desvirtúa el resultado inesperado de su invención, pues dicho carácter está dado por el hecho de que en el estado del arte no existen enseñanzas y/o sugerencias de dichos resultados a partir de los medios usados para lograrlos. Lo anterior no significa que cualquier predicción, sin sustento técnico alguno, pueda ser considerada como una sugerencia de dicho resultado pues en el campo de las patentes, solamente tienen dicho carácter las que revelan información técnica científicamente comprobada y no simples especulaciones al respecto.

2. De igual forma, no se encuentra nada que pueda motivar a una persona versada a sustituir la piperazina con piperadina o tetrahidropiridina. Su Despacho parece establecer que como las reivindicaciones originalmente presentadas para la presente solicitud comprendían piperazina, piperadina y tetrahidropiridina podría ser obvio para la persona versada en el tema hacer dichos cambios, lo cual no es cierto. Inicialmente, se debe tener en cuenta que la patentabilidad de la presente invención se debe basar en las reivindicaciones tal y como se encuentran en la actualidad y no como fueron presentadas originalmente. Su Despacho también establece que este cambio estructural se encuentra enseñado o sugerido por el hecho que D2 establezca que los tres anillos que contienen N se puedan sustituir sin llegar a afectar el perfil farmacológico. De nuevo, es erróneo lo que se dice sobre D2, pues este documento solo divulga que los tres anillos que contienen N pueden ser sustituidos mientras mantengan una actividad 5-HT_{1A}. De hecho, D2 menciona que algunos compuestos que allí se divulgan no son inhibidores de la reabsorción de la serotonina, lo que implica que los cambios estructurales traerían un cambio en el perfil farmacológico.
3. Sustituir O con S. De la misma manera, no se encuentra enseñanza alguna en D2 que motive a la persona versada en la materia a hacer esta sustitución. Su Despacho puede establecer que este cambio es obvio para la persona versada en el tema porque en la presentación inicial de la solicitud se comprendía el cambio de O y de S. Pero como fue mencionado anteriormente, la solicitud debe ser estudiada tal y como se encuentra en la actualidad y no como fue presentada inicialmente. De acuerdo a esto y a las enseñanzas de D2 que muestran que los tres anillos que contienen N pueden ser sustituidos solo cuando se mantiene la actividad 5-HT_{1A}, una vez más reiteramos que D2 menciona que algunos

compuestos que allí se divulgan no son inhibidores de la reabsorción de la serotonina, lo que implica que los cambios estructurales traerían un cambio en el perfil farmacológico.

Ninguno de los cambios estructurales mencionados anteriormente pueden ser obvios para la persona versada en la materia y por lo tanto la combinación de estos tres cambios tampoco podría ser obvio.

Finalmente, uno de los objetivos de la presente solicitud es obtener los compuestos que producen un rápido inicio de la actividad antidepresiva (página 3, líneas 11-13). Un rápido inicio de la actividad antidepresiva requiere que la actividad del compuesto llegue a una concentración terapéutica relevante rápida en el cerebro y plasma. El estado estacionario de la concentración plasma/cerebro de un compuesto activo depende de su depuración; un compuesto de depuración metabólica alta tiene menor biodisponibilidad oral y menor vida media que un compuesto de baja depuración. Un compuesto de depuración metabólica alta es susceptible a la eliminación de primer paso y además la fracción límite que entra a la sangre circulante será rápidamente eliminada. Por lo tanto, dichos compuestos no son capaces de llegar a una concentración cerebral suficiente para obtener un rápido inicio en la acción terapéutica.

La tabla que se incluye a continuación demuestra la depuración intrínseca de los compuestos ejemplificados en D2 (Ejemplo 3h) y tres compuestos de la reivindicación 2 de la presente invención. Se escoge el ejemplo 3h para esta comparación porque partes de esta molécula tienen algunas similitudes con el ejemplo 4b de la presente solicitud. Los cuatro compuestos fueron probados para la estabilidad metabólica en los microsomas hepáticos humanos. Los resultados muestran que los tres compuestos de la presente invención presentan una depuración intrínseca baja con respecto a los compuestos ejemplificados en D2, los cuales son compuestos con una alta depuración.

	Depuración intrínseca
1-[2-(4-metoxifenoxi)fenil]-4-[3-(1H-indol-3-il)propil]piperazina	3.9 L/min
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-3-6-dihidro-2H-piridina	1.5 L/min
4-[2-(4-metoxifenilsulfanil)fenil]-3-6-dihidro-2H-piridina	1.1 L/min
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina	0.8 L/min

De esta manera, los compuestos de la presente solicitud en comparación con los compuestos de D2 proveen menos, es decir son más favorables a la depuración intrínseca lo que lleva a menores degradaciones metabólicas lo que generaría un rápido inicio de la actividad antidepresiva.

De acuerdo con las razones mencionadas y la comparación realizada anteriormente se muestra en consecuencia que la presente solicitud es novedosa e inventiva con relación a los documentos D1 y D2.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

5. ANEXOS:

- Copia de la memoria descriptiva incorporando el nuevo título.

Bogotá,
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO-03003-841-072-3
LMA\LMA\ID-138107\WPCL3003
No. M-2008-138107\LMA

On

DERIVADOS DE FENIL-PIRIDINA Y FENIL-PIPERIDINA 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

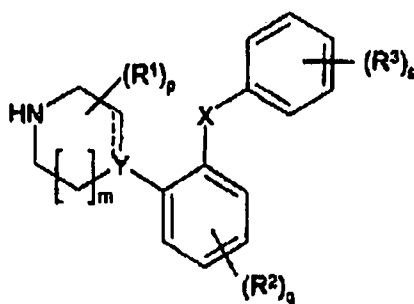
en el nivel del 5-HT en las áreas terminales, tal como se midió en los experimentos de micro-diálisis (WO 97/41701). Esto implicaría una presentación más rápida del efecto anti depresivo en la práctica clínica y un aumento o potenciación del efecto terapéutico sobre el inhibidor de la reabsorción de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

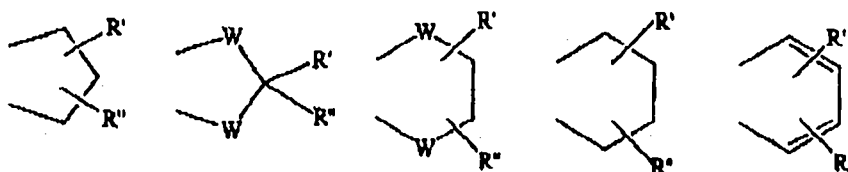
cada uno de los R^2 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, ciano, nitro, C_1 - C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_1 - C_6 alquil/alquenil/alquinil oxi, C_1 - C_6 alquil/alquenil/alquinil sulfanilo, hidroxil, hidroxil- C_1 - C_6 -alquilo /alquenilo/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

125

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 aquéllas en las cuales $p = 0$;

Las formas de realización preferidas de la invención son aquéllas 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-dimetilpiperazina,
- 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 grp 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 pírazolilo, 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

132

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.

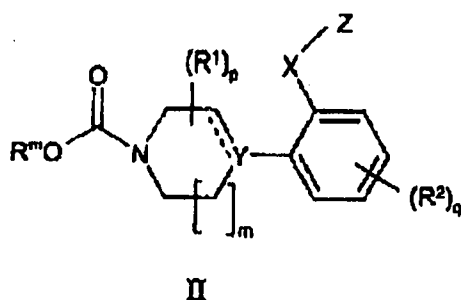
Las soluciones para inyecciones pueden ser preparadas disolviendo el ingrediente activo y los aditivos posibles, en una parte del solvente para inyección, preferentemente agua estéril, se ajusta la solución al volumen deseado, se esteriliza la solución y se la introduce en ampollas o frascos adecuados. 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.

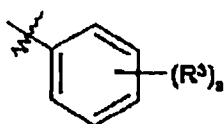
Es conveniente que los compuestos de la invención sean administrados en forma de dosis unitarias que contienen dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 100 mg. La dosis diaria total se halla usualmente en el intervalo de aproximadamente 0,05 a 500 mg, y mas preferentemente en el intervalo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

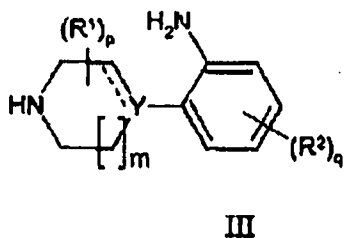


en la cual Z representa:



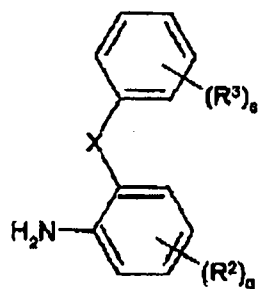
y R^1 , R^2 , R^3 , m , p , q , s , X , Y , y la línea de trazos son como anteriormente descritos, y R''' es un grupo ter-butilo, metilo, etilo, alilo o bencilo, o, $R'''OC^2$ es un grupo carbamato sólido soportado, tal como el ligante carbamato basado en resina, de Wang.

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;

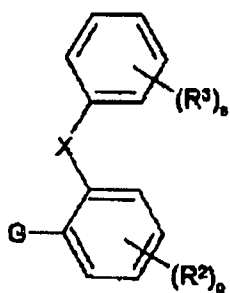
c).- hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula IV:



IV

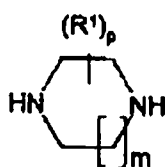
en la cual R^2 , R^3 , X, s y q, son como anteriormente descritos, con un agente alquilante de la Fórmula $(Cl-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Cl$ ó $(Br-(CH_2)_{m+1})NH(CH_2)_2Br$, siendo m como anteriormente definido:

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:

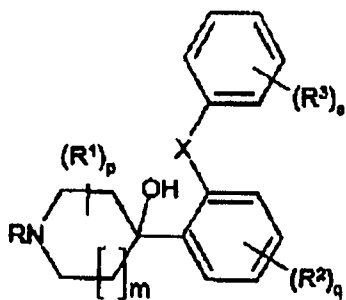


VI

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:

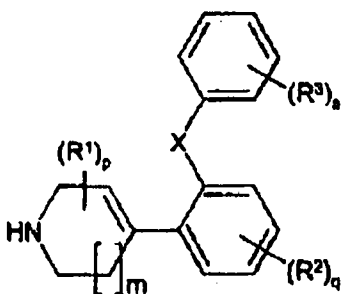
133



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

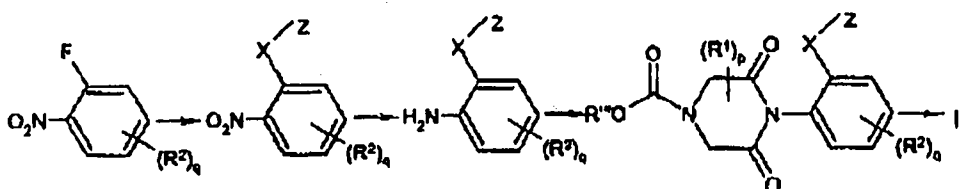
en la cual R^1 , R^2 , R^3 , X , m , p , q y s , son como anteriormente definidos.

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

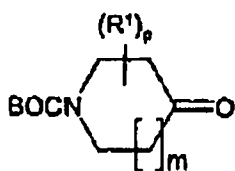
136

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-prottegida, 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

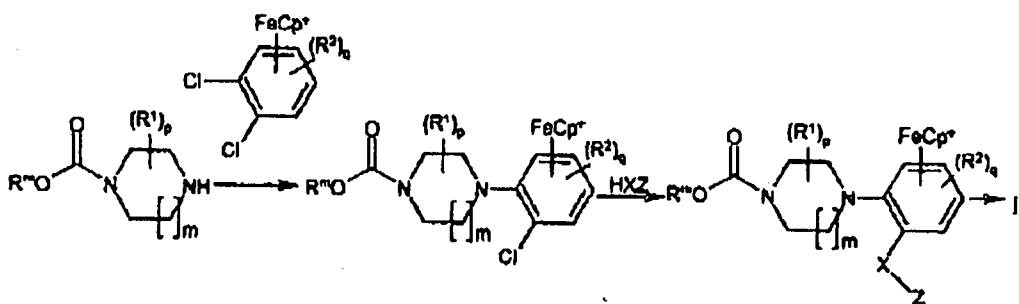
adecuadamente sustituidos pueden ser preparados de acuerdo con a Buck et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 1623 – 1626.



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).

141

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 (eluyente: 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-butiloxicarbonil) 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-butiloxycarbonil-4-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]-3,5-dioxopiperazina
(compuesto intermediario para 2b)

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

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

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

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

1-ter-butiloxycarbonil-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

144

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-trifluormetilfenilsulfonil)fenil]piperazina

A una solución de 2-trifluormetilfenol (1,75 g, 9,8 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano/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-(2-clorofenil)-5-ciclopentadienil]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 tetrahidrofurano (2 x 50 mL), tetrahidrofurano/agua (1: 1) (2 x 50 mL), N,N-dimetilformamida (2 x 50 mL), agua

MS

(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 tetrahidrofurano (50 mol, 1,0 M) en tetrahidrofurano, 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 (D_6 -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

148

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, eluído 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.

15)

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.

Pharmacological Testing

5 The compounds of the invention were tested in well-recognised and reliable methods. The tests were as follows:

Inhibition of the binding of ³H-YM-09151-2 to human dopamine D₄ receptors

10 By this method, the inhibition by drugs of the binding of [³H]YM-09151-2 (0.06 nM) to membranes of human cloned dopamine D₄ receptors expressed in CHO-cells is determined *in vitro*. Method modified from NEN Life Science Products, Inc., technical data certificate PC2533-10/96. The results are given in the following Table 1 as IC₅₀-values.

Inhibition of the binding of [³H]-Spiperone to human D₃ receptors

By this method, the inhibition by drugs of the binding [³H]Spiperone (0.3 nM) to membranes of human cloned dopamine D₃ receptors expressed in CHO-cells is determined *in vitro*. Method modified from R.G. MacKenzie *et al.*, *Eur. J. Pharm.-Mol. Pharm. Sec.*, 1994, 266, 79-85. The results are given in the following Table 1 as IC₅₀-values.

20 The affinity of the compounds of the invention to 5-HT_{1A} receptors was determined by measuring the inhibition of binding of a radioactive ligand at 5-HT_{1A} receptors as described in the following test:

Inhibition of ³H-5-CT Binding to Human 5-HT_{1A} Receptors.

By this method, the inhibition by drugs of the binding of the 5-HT_{1A} agonist ³H-5-carboxamido tryptamine (³H-5-CT) to cloned human 5-HT_{1A} receptors stably expressed in transfected HeLa cells (HA7) (Pargin, A. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1989, 264, 14848) is determined *in vitro*. The assay was performed as a modification of the method described by Harrington, M.A. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 268, 1098. Human 5-

HT_{1A} receptors (40 µg of cell homogenate) were incubated for 15 minutes at 37 °C in 50 mM Tris buffer at pH 7.7 in the presence of ³H-5-CT. Non-specific binding was determined by including 10 µM of metergoline. The reaction was terminated by rapid filtration through Unifilter GF/B filters on a Tomtec Cell Harvester. Filters were counted in a Packard Top Counter. The results obtained are presented in table 1 below.

Inhibition of ³H-5-HT Uptake Into Rat Brain Synaptosomes

10 Using this method, the ability of drugs to inhibit the accumulation of ³H-5-HT into whole rat brain synaptosomes is determined *in vitro*. The assay was performed as described by Hyttel, J., *Psychopharmacology* 1978, 60, 13. The results obtained are presented in table 1:

Table 1:

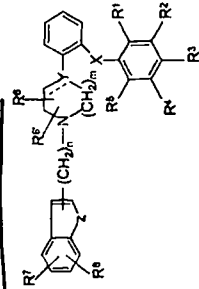
Table 2

Compound No.	Inhibition of ³ H-5-CT Binding IC ₅₀ (nM)	Inhibition of ³ H-5-HT Uptake IC ₅₀ (nM)
1b	7.8	130
2b	16	2.8
3c	16	27% inhibition at 100nM
3e	24	40% inhibition at 100 nM
5a	19	14
5e	10	13
5f	10	4.8
5h	10	55% inhibition at 100nM
5i	10	46 % inhibition at 100nM
5l	13	4.7
5x	18	33
5ae	26	42% inhibition at 100nM
5ag	26	23
5al	28	34% inhibition at 100nM

Accordingly, as the compounds of the invention show affinities in the described tests, they are considered useful in 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.

Claims:

1. A compound represented by the general formula I



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

R⁷ and R⁸ independently represent hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-cycloalkyl, CN, CF₃, 10 or C₁₋₆-alkoxy; or R⁷ and R⁸ together form a 5- or 6-membered aryl or heteroaryl fused to the benzene-ring.

Y represents N, C or CH₂.

the dotted line represents an optional bond;

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

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, 20 halogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl, C₃₋₆-cycloalkyl, aryl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-cycloalkoxy, C₃₋₆-alkoxy, C₃₋₆-alkenyl, C₃₋₆-alkynyl, NR², R¹⁰ wherein R² and R¹⁰ independently represent hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₃₋₆-alkenyl, C₃₋₆-alkynyl, C₃₋₆-cycloalkyl or aryl; or R² and R¹⁰ together with the nitrogen to which they are attached form a 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-homopiperidinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl, or pyrazolyl, all of which may be further substituted with C₁₋₆-alkyl; 25 or two adjacent substituents of R¹ - R⁵ together form a ring fused to the phenyl ring selected from the group consisting of

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04039958-000007.
Clasificación Internacional(IPC): A61K31/44, A61K31/4965, A61P25/00 ,C07D295/06, C07D241/04, C07D243/08, C07D211/20, C07D211/70.

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:

Documentos estudiados

Descripción:	Folios: 26 a 56 (como se radicó inicialmente)
	Folios: 121 a 151 Modificado.
Reivindicaciones:	Folios: 57 a 60 (como se radicó inicialmente)
	Folios: 88 a 89 (Modificado).
Prioridad:	04 de Octubre de 2001,DK PA2001 01466 .
Comunicación del solicitante	Folios: 79 a 86 y 90- 98 primera respuesta.
	Folios: 114 a 120 segunda respuesta.

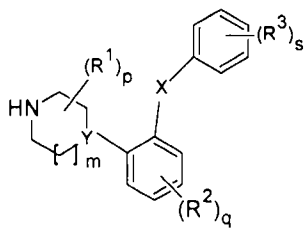
Objeto de la invención

- Título de la solicitud:

Derivados de fenil-piridina y fenil piperidina como inhibidores de la reabsorción de la serotonina. (Modificado).

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

Reivindicaciones 1-2 : Una composición farmacéutica del compuesto de fórmula I



Reivindicación 3 : Un compuesto seleccionado de
4-[2-(4metilfenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro -2H- piridina.
4-[2-(4metoxifenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro -2H- piridina
4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-piperidina

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de 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.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I), procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que emplean dichos compuestos.

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

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*
D2	WO0149678	SUBSTITUTED PHENYL-PIPERAZINE DERIVATES, THEIR PREPARATION AN USE.	12 de Julio del 2001.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

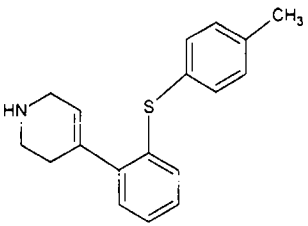
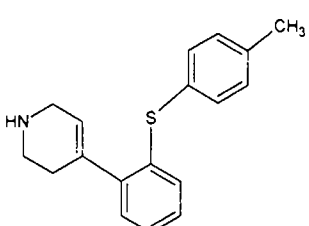
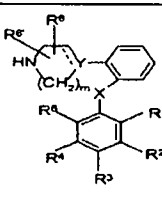
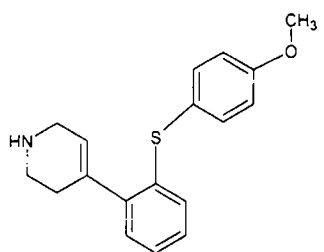
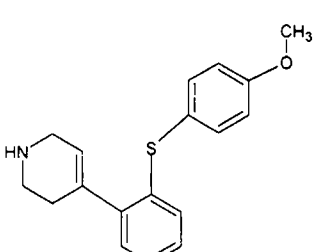
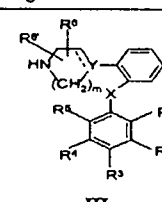
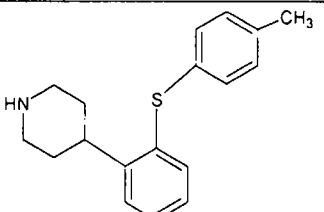
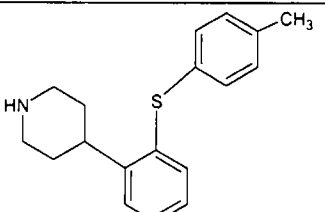
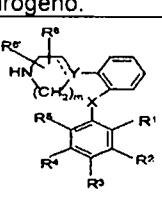
Novedad (artículo 16 D486)

Para la reivindicación 3.

Respecto al estado de la técnica:

D2 (Folios 67-71) que enseña composiciones farmacéuticas de compuestos derivados de fenil-piperidina y fenil –3,6 dihidro-2H-piridina caracterizadas por unirse a los receptores 5HT_{1A} con altas afinidades, ser potentes inhibidores de la reabsorción de la serotonina y/ o los ligandos D3 y D4, útiles en tratamiento de la depresión , ansiedad, pánico, desórdenes compulsivos, fobia social, desórdenes alimenticios, psicosis y desórdenes neurológicos como isquemia y demencia senil .

- Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra:

SOLICITUD	D2	
 4-[2-(4metilfenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro -2H-piridina.		 III El enlace está presente. R ⁶ y R ^{6'} son hidrógeno m es 2 . Y es C , X es S R3 es alquilo C ₁₋₆ . R1 , R2, R4 y R5 son hidrógeno
 4-[2-(4metoxifenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro -2H-piridina		 III El enlace está presente. R ⁶ y R ^{6'} son hidrógeno ; m es 2 . Y es C ; X es S R3 es alcoxí C ₁₋₆ . R1 , R2, R4 y R5 son hidrógeno.
 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-piperidina		 III No hay enlace. R ⁶ y R ^{6'} son hidrógeno ; m es 2 . Y es CH ; X es S R3 es alquilo C ₁₋₆ . R1 , R2, R4 y R5 son hidrógeno

Que D2 (folio 70 y folio 71 compuesto de fórmula III, Folio 68, líneas 17-20,22-25) ya encierra los compuestos reclamados enseñados en la solicitud, tal como se expone en el cuadro comparativo. En consecuencia, dichos compuestos reclamados , se encuentran ya cubiertos por el alcance de D1 y no son nuevos.

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Para las reivindicaciones 1-2 .

El documento del estado de la técnica más cercano es D2

La solicitud se diferencia con D2 en que las composiciones farmacéuticas se caracterizan por tener compuestos derivados de fenil-piperidina y fenil -3,6 dihidro-2H-piridina, no sustituidas en el nitrógeno de la (piridina y piperidina) por un grupo indoil (folio 68 , compuesto de fórmula I).

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reivindicadas en esta solicitud ya que no parecen presentar un mayor efecto inhibitor de la reabsorción de la serotonina (Ver folio 151). en comparación con los compuestos del estado de la técnica más cercano (Ver folio 152, página 31).

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es la necesidad de compuestos derivados fenil-piperidina y fenil -3,6 dihidro-2H-piridina caracterizados por ser inhibidores de la reabsorción de la serotonina alternativos a los ya conocidos en el estado del arte.

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D2) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, remover el grupo indoil por mecanismos de retrosíntesis de los compuestos que caracterizan las composiciones farmacéuticas de D2 (Folio 68 , líneas 7-10 y folio 70, líneas 1-8) , y así lograr las composiciones farmacéuticas (caracterizadas por un compuesto de fórmula general I) reivindicadas (Folio 70 , líneas 1-5 y Folio 71, líneas 1-3) para obtener más composiciones con la misma actividad .

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 1-2 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Los argumentos en cuanto a la claridad son aceptados.
- El solicitante expone los siguientes argumentos a favor de la novedad.
 1. El capítulo reivindicatorio sometido a consideración, en ninguna parte se indica que uno de los significados de X puede ser O. Por el contrario, lo que se indica de forma clara en la reivindicación es que el único significado que puede tener X es S.
 2. Por otro lado, el Despacho establece que los tres compuestos que comprenden la reivindicación 3 se consideran una selección de la estructura III de D2 y por lo tanto no son novedosos.
 3. D2 encierra no menos de 20 diferentes estructuras que son todas intermediarias de la síntesis de los compuestos reivindicados en D2, mientras que la presente invención es clara al reivindicar solamente derivados de fenil-piridina y fenil piperidina.
 4. Los compuestos ejemplificados en D2 son compuestos fenoxi mientras que los de la presente invención se habla de compuestos sulfanil, por lo

tanto D2 no puede ser considerado como una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la presente solicitud.

5. Todas las características técnicas de la presente invención no habían sido anticipadas por el documento citado y en consecuencia la objeción a este respecto se debe tener por superada. Por lo tanto la presente solicitud no se deriva de D1 o D2, pues no revelan todas las características técnicas de esta invención.

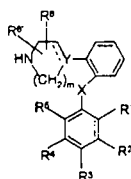
En cuanto este punto este Despacho encuentra lo siguiente :

Para el punto 1 .

Se acepta que el último capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante (Folios 88-89) X es definido como S.

Para los puntos 2-5.

Se le aclara nuevamente al solicitante que el documento D2 según el análisis de patentabilidad realizado a la presente solicitud muestra de manera clara e inequívoca que dicho documento si afecta la novedad . En este caso específico aunque en el estado de la técnica no se divulgan de manera específica o preferida los compuestos que se reclaman en 3 y así una persona experta tenga que hacer diferentes selecciones para llegar dichos compuestos, estos son dados a conocer de manera clara y concreta en la descripción tal y como se demuestra a continuación:



D1 enseña compuestos de fórmula III (Ver folio 70 , página 11 y folio 71 página 13).

(Ver folio 70 , página 11 y folio 71

En los que .

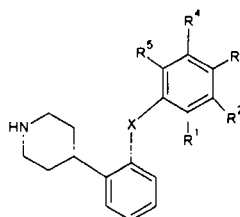
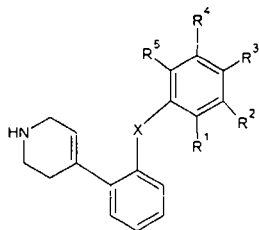
R⁶ y R⁷ son hidrógeno (ver folio 68, línea 19).

Y representa C o CH. (Ver folio 68, línea 17)

m es 2 (ver folio 68, línea 22).

La línea puentada representa que puede ser enlace sencillo o doble (Ver folio 68, línea 18).

Si realizamos estas sustituciones encontramos.



ò

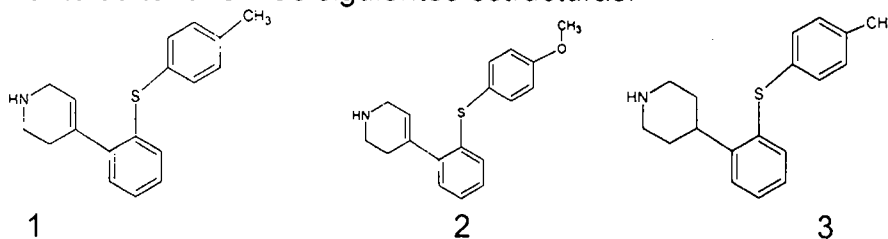
Ahora :

X es S (Ver folio 68, línea 20).

R¹, R², R⁴ y R⁵ son hidrógeno (Ver folio 68, línea 23)

R³ es alquilo C₁₋₆ metilo (ver folio 68 , línea 23 y línea 24) o alcoxi C₁₋₆ metoxi (Folio 68, línea 23 y línea 25).

Y finalmente se tendrían las siguientes estructuras.



1. 4-[2-(4metilfenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro -2H- piridina.
2. 4-[2-(4metoxifenilsulfanil)fenil]-3,6-dihidro -2H- piridina.
3. 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-piperidina

Por lo tanto las características técnicas esenciales de los compuestos reclamados en la reivindicación 3 si se encuentran divulgadas de manera clara en D2 y aunque correspondan a una selección reducida de los compuestos de fórmula III divulgados en D2, el hecho que seleccionen compuestos que ya son conocidos en el estado del arte y se les determine otro tipo de función no le confiere novedad.

- El solicitante expone los siguientes argumentos a favor del nivel inventivo:
 - El solicitante dice no estar de acuerdo con la afirmación, de que los compuestos en D2 son potentes inhibidores de la serotonina , ya que D2 en la página 1 línea 5-6 se dice de forma muy clara que “La mayoría de los compuestos de la invención , también son potentes inhibidores de la reabsorción de serotonina.”. De esta forma es muy clara que no todos los compuestos de D2 son inhibidores de la reabsorción de serotonina. Por lo tanto el técnico medio experto en la materia no podría saber con certeza cuales de los compuestos fenoxi , diferentes de los ejemplificados en la tabla 1 , podrian ser potentes inhibidores de la reabsorción de la serotonina.
 - Dicha actividad científica no había sido anticipada científicamente en D2, pues la simple mención de que podían tenerla o no constituye , en el ámbito de las patentes, una publicación técnicamente completa de la materia revelada en la presente invención. Por lo tanto con respecto a la actividad de los mencionados compuestos D2 no puede ser considerada una anterioridad válida.
 - El técnico medio no puede obtener los compuestos de la estructura III o los compuestos específicos de la presente invención, con ayuda de D2, pues este documento revela un gran numero de intermediarios (no menos de 20 diferentes estructuras) que todas son intermediarias en la síntesis de los compuestos reivindicados en D2.
 - No se entiende como partiendo de D2 , una persona con conocimiento medio en el tema podría verse motivada a escoger en su investigación, compuestos definidos por la estructura III en cambio una de las otras 19 estructuras. De hecho no es claro a partir de cual enseñanza o sugerencia del mencionado documento, un técnico medio podía llegar a investigar los intermediarios específicamente.
 - Se puede concluir que a partir de D2 , el técnico medio solamente podría saber que ciertos compuestos fenil-oxigeno-fenil-piperazina-alquil-indol (los de la tabla 1) son inhibidores de la reabsorción de la serotonina y que los demás si bien podrían tener dicha actividad seria necesario efectuar la experimentación para comprobarla.

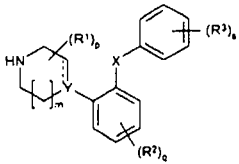
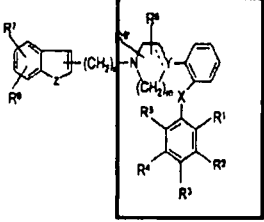
- Para llegar a los compuestos de la presente solicitud se tienen que realizar los siguientes cambios estructurales:
- Remover el grupo alquilindol. En el estado del arte no se encuentra nada al respecto que lleve a hacerlo. Además no existe ninguna sugerencia en D2 con respecto a la necesidad de hacer este cambio estructural para obtener los efectos deseados. De forma similar y como fue mencionado en la respuesta del anterior oficio, el grupo indol, es una parte estructural fundamental de la serotonina y por lo tanto, no existe fundamento alguno para que una persona versada en la materia se vea motivada a remover dicha fracción estructural, sobre la base que su intención sería la de mantener un compuesto con afinidad al transportador de la serotonina.
- No hay nada en el estado del arte que sugiera sustituir la piperazina con piperadina o tetrahidropiridina. D2 sólo divulga que los tres anillos que contienen nitrógeno pueden estar sustituidos mientras mantengan una actividad 5-HT1A. De hecho D2 menciona que algunos compuestos que allí se divulgan no son inhibidores de la reabsorción de la serotonina, lo que implica que los cambios estructurales traerían un cambio en el perfil farmacológico.
- Sustituir O con S. D2 no sugiere hacer esta sustitución.

Por lo tanto ninguno de los cambios estructurales mencionados anteriormente pueden ser obvios para la persona versada en la materia y por lo tanto la combinación de estos tres cambios tampoco podría ser obvio.

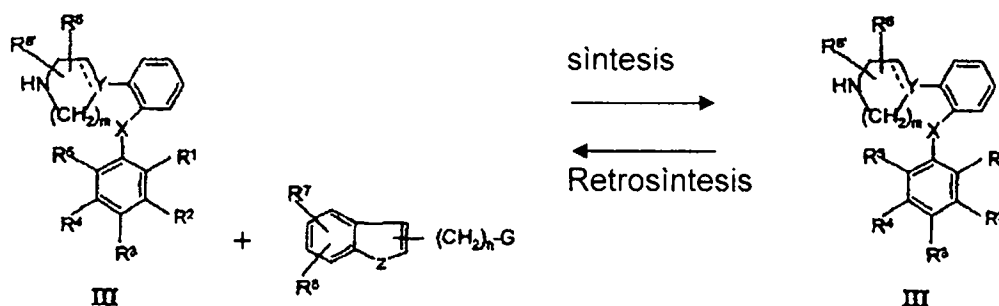
- Por último los compuestos de la presente invención producen un rápido inicio de la actividad antidepresiva. Se anexan datos donde se compara el compuesto 3h y los tres compuestos reclamados donde se evidencia que los compuestos reclamados presentan una depuración intrínseca baja.
- Por lo tanto la invención es novedosa e inventiva.

En cuanto al nivel inventivo este Despacho no encuentra los argumentos expuestos por el solicitante persuasivos y sigue manteniéndose en la posición en que es válido que una persona versada en la materia verse motivada a determinar la actividad farmacológica de la composición farmacéutica caracterizada por los compuestos reclamados en la actual solicitud, por las siguientes razones:

Primero realizamos la siguiente comparación

SOLICITUD	COMPUESTOS DE LA ANTERIORIDAD D2
 Teniendo en cuenta la reivindicación 1. En donde : Y es C o CH, X es S. m es 1 p es 0 q es 0 s es 0,1,2 R3 es halógeno, Alquilo, álquiloxi, alquilsulfanilo, hidroxí,	 Teniendo en cuenta la reivindicación 1. En donde . Y es C o CH X es S. m es 2 R6 y R6' son hidrógeno. R1 ,R2, y R3 R4 y R5 son hidrógeno , halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxí, alquilsulfanilo,

- Tal y como podemos observar ambos compuestos se caracterizan por tener el grupo (fenilsulfanil)-fenilpiperidina y fenilsulfanil-feniltrahidropiridina en común (el cual se encuentra en el recuadro) y es el grupo mas voluminoso de la molécula.
- Ahora si conocemos el método de obtención de los compuestos de fórmula I de D2 , podemos claramente observar que los compuestos actualmente reclamados pueden ser obtenidos por mecanismos de retrosíntesis tal y como vemos en la siguiente reacción.



- y por último teniendo en cuenta el documento suministrado por el solicitante en los folios 90-98, en donde se enseña que la actividad del indol puede aumentar o disminuir al unirse a otras moléculas , tal y como ya fue explicado en el folio 110 de la solicitud.

La persona experta en la materia se vería motivada a tomar los compuestos intermediarios de D2 y determinar el efecto de retirar este grupo indoil, en busca de un efecto inesperado.

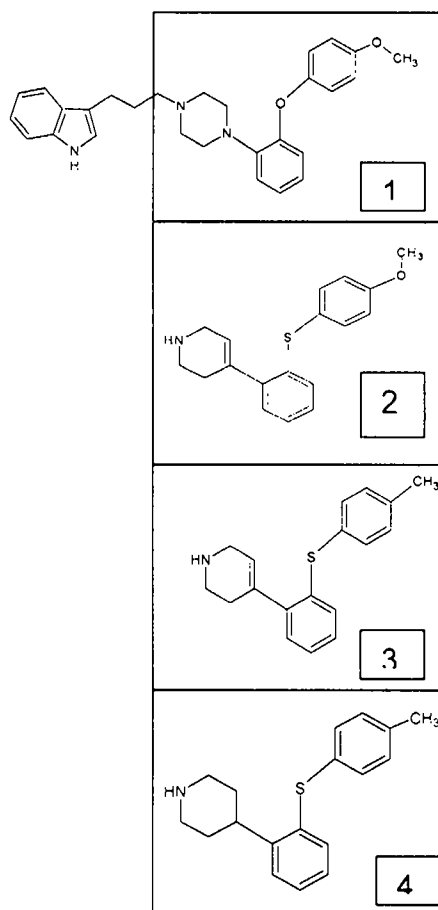
El solicitante argumenta que " el documento D2 dice que " la mayoría de los compuestos de la invención también son potentes inhibidores de la reabsorción de la serotonina" por lo que no todos los compuestos de D2 son inhibidores de la serotonina.

Sin embargo esta observación no es válida ya que este despacho se basa sólo en la evidencia técnica soportada en dicho documento en donde se muestra que los compuestos desglosados allí poseen una actividad inhibitoria de la serotonina igual a la de los compuestos que caracterizan la composición actualmente reclamada, por lo que no se ve la contribución al estado del arte. No hay a largo del trámite de la solicitud evidencia que permita determinar que las composiciones reclamadas sean ventajosas sobre las ya conocidas anteriormente. Esto se hace evidente cuando se observa que el IC_{50} de los compuestos que caracterizan las composiciones de la actual solicitud para la inhibición de la recaptación de la serotonina es inferior a 200nM, más preferiblemente por debajo de los 100nM, más preferiblemente por debajo de los 50 nM y en particular menor de 10nM (Ver folio 151). Mientras que para las composiciones del estado de la técnica los compuestos que las caracterizan presentan un IC_{50} para la inhibición de la recaptación de la serotonina en un rango de 2.8-130nM (Folio 152, Tabla 1, columna 2).

En cuanto a los resultados introducidos por el solicitante posteriormente a los dos exámenes de patentabilidad realizados por este Despacho y los cuales no encuentran sustento técnico en la descripción original encontramos lo siguiente :

Compuestos

depuración intrínseca



Para poder realizar una comparación válida debemos recordar nuevamente que D2 a pesar que solo los ejemplos están enfocados para el anillo de la piperazina (Y = N),  dicho documento reclama en 1 (Ver folio 153, compuesto fórmula I, línea 13) además que el anillo que posee el sustituyente Y ,puede ser también tetrahidropiridina (Y = C)  y piperidina (Y = CH)  . Es decir que los tres sistemas de anillos son conocidos y reclamados en el estado del arte.

Si observamos detenidamente , cada compuesto y los comparamos entre si encontramos lo siguiente:

Si comparamos el compuesto denominado (4) con el compuesto numero (3) por el simple hecho de introducir una insaturación en este último la depuración intrínseca producida por este compuesto se disminuye en un 47 % (de 0.8 a 1,5).

Si comparamos el compuesto 2 con el compuesto 3 por el hecho de cambiar un radical metoxi , por un grupo metilo , en este último la depuración intrínseca producida , sin variar la naturaleza del anillo, disminuye en un 27%.(De 1,1 a 1,5)

Es decir si tenemos en cuenta estos datos podemos concluir que la variación del anillo y de los sustituyentes sobre el grupo fenil sulfanil varia bastante la actividad. Si observamos el compuesto 3h de la anterioridad en donde la actividad disminuye,

dicha disminución no se encuentra sustentada si es debida por el anillo piperazina o por la presencia del grupo indolil .

Por lo tanto se concluye que

1. Los datos introducidos por el solicitante de depuración intrínseca tampoco demuestran de manera concluyente que las composiciones que se caracterizan por los compuestos de fórmula I (donde el grupo indolil no se encuentra presente) sean más activas que las composiciones que se caracterizan por los compuestos que si lo tienen.

2.La persona experta en la materia puede proponer la remoción del grupo indolil, tal y como ya fue explicado anteriormente.

3.En relación a que D2 no sugiere o enseña sustituir el oxígeno en la fracción fenoxi por un azufre para obtener compuestos fenilsulfanil, esta oficina difiere nuevamente en esta observación ya que claramente a la luz de la reivindicación 1 y el aparte descriptivo de D2, X puede ser S ò O (folio 68,página 4, línea 20, folio 70 compuestos de fórmula III), por lo que se concluye que D2 si divulga los compuestos fenilsulfanil que caracterizan la composición farmacèutica reclamada en la actual solicitud.

4.Y Por último teniendo en cuenta que las composiciones conocidas del estado del arte son también afines por el receptor D4 y/o D3 ,estas actividades combinadas les confiere una mayor ventaja sobre las composiciones reclamadas en la actual solicitud, en el tratamiento de múltiples patologías.

Por todos los argumentos anteriormente expuestos las composiciones farmacéuticas caracterizadas por dichos compuestos carecen de nivel inventivo,

Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO0149678	3 1-2	Novedad Nivel inventivo

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 3 (folios: 88 a 89) .

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO No. 1252	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202075
------------------------------	--

11
003