



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT  
SOLICITUDSUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INVENTARIO

## PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

08-34596

54. TITULO

FENIL-PIPERIDINAS 3,5-DISUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LA  
NEUROTRANSMISIÓN DE DOPAMINA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/445

71. SOLICITANTE

NEUROSEARCH SWEDEN AB

DOMICILIO

GÖTEBORG, SUECIA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

Pdq. (15/11)

## PETITORIO

AS: 106.305



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034596- -00000-0000

Fecha: 2008-04-07 16:34:27  
Tra. 11 PATENTEIYI  
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACION  
Eve: 378 FASENACIONAL  
Folios: 92FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: NEUROSEARCH SWEDEN AB

Dirección: Arvid Wallgrens Backe 20, S-413 46  
Göteborg, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4,  
Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual \_\_\_\_\_

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: Clas SONESSON.

Dirección: Ängslyckan 20, S-427 34 Billdal, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2006/009866

Fecha

12-10-2006

Publicación Internacional No

WO 2007/042295 A1

Fecha

19-04-2007

6 Título (54): FENIL-PIPERIDINAS 3,5-DISUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LA  
NEUROTRANSMISIÓN DE DOPAMINA

7 Clasificación Internacional (51): C07D 211/24 A61K 31/445 A61P 25/00

8 Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

13-10-2005

(31) Número de Solicitud

0502254.6

9 Comprobante de pago No.

08 - 780

Fecha

07-04-2008

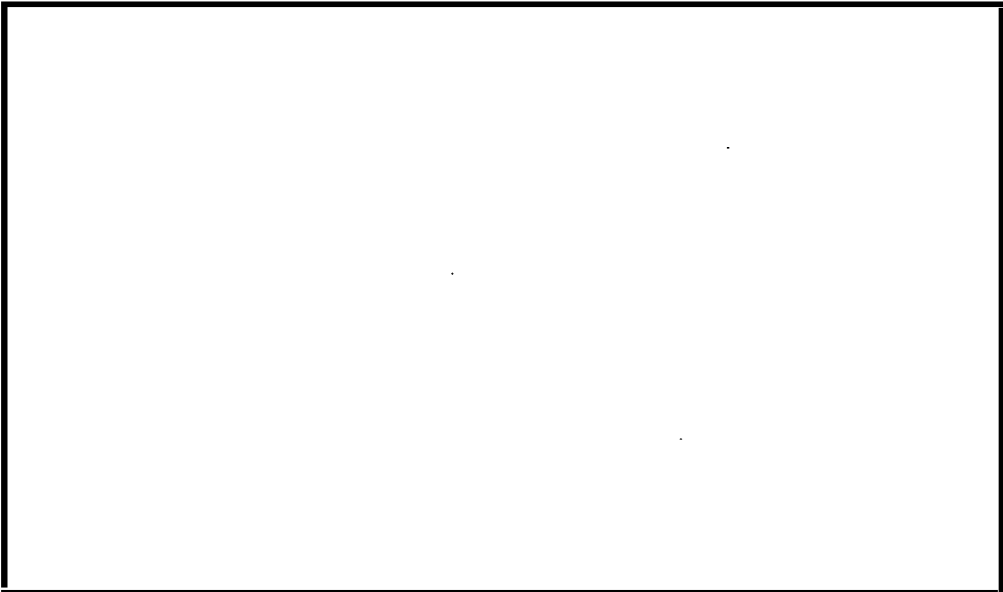
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$501.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Documentos PCT  
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:   
C.C. 80.410.337 de Usaquén TP. 57492 del C.S.J.

As. 106 305  
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034596- -00000-0000

Fecha: 2008-04-07 16:34:27 Dep. 2020 NUECREACIONI  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 780  
FECHA : ENERO 3 DE 2008

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE           | TIPO PAGO      | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-----------------------|----------------|-------|--------|----------|------------|---------------|
| BRIGARD & CASTRO LTDA | RECIBO DE CAJA |       |        | 605      | 03/01/2008 | 26,145,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                         |                |
|       |             | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 501,000.00     |
|       |             | TOTAL :                             | 501,000.00     |

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/EP2006/009866      MODELO DE UTILIDAD ☐      DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES NEUROSEARCH SWEDEN AB

DOMICILIO GÖTEBORG, SUECIA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO FENIL-PIPERIDINAS 3.5-DISUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LA NEUROTRANSMISIÓN  
DE DOPAMINA

CLASIFICACION \_\_\_\_\_

EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_ FECHA DE SOLICITUD \_\_\_\_\_ ROLLO MICROFILM \_\_\_\_\_

CERTIFICADO No. \_\_\_\_\_ FECHA DE CONCESION \_\_\_\_\_ VIGENCIA DESDE \_\_\_\_\_ HASTA \_\_\_\_\_

PRORROGA \_\_\_\_\_ CAMBIO DE NOMBRE \_\_\_\_\_

TRASPASO A \_\_\_\_\_

INVENTOR (ES) CLAS SONESSON.

OTROS \_\_\_\_\_

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

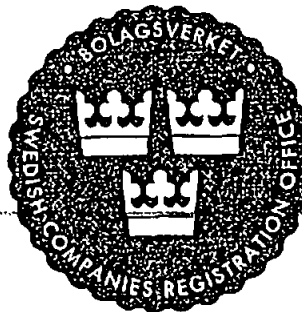
To:

VALEA AB  
Lindholmospiren 5  
S-417 56 Göteborg  
SUÈDE

|                                                                            |                               |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>01 June 2007 (01.06.2007)              | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b> |
| Applicant's or agent's file reference<br>P17230PC00                        |                               |
| International application No.<br>PCT/EP2006/009866                         |                               |
| International filing date (day/month/year)<br>12 October 2006 (12.10.2006) |                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                            |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| 1. The following indications appeared on record concerning:<br><input checked="" type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative                                                                                                                                                                             |                            |                          |
| Name and Address<br>A. CARLSSON RESEARCH AB<br>Arvid Wallgrens Backe 20<br>S-413 46 Göteborg<br>Sweden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | State of Nationality<br>SE | State of Residence<br>SE |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Telephone No.              |                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Facsimile No.              |                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Teleprinter No.            |                          |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:<br><input type="checkbox"/> the person <input checked="" type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence                                                                                               |                            |                          |
| Name and Address<br>NEUROSEARCH SWEDEN AB<br>Arvid Wallgrens Backe 20<br>S-413 46 Göteborg<br>Sweden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | State of Nationality<br>SE | State of Residence<br>SE |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Telephone No.              |                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Facsimile No.              |                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Teleprinter No.            |                          |
| 3. Further observations, if necessary:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            |                          |
| 4. A copy of this notification has been sent to:<br><input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned<br><input type="checkbox"/> the International Searching Authority <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned<br><input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority <input type="checkbox"/> other: |                            |                          |

|                                                                                                                                     |                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland<br><br>Facsimile No. +41 22 338 82 70 | Authorized officer<br><br>Villechaise Patrick<br>Facsimile No. +41 22 338 89 70<br>Telephone No. +41 22 338 74 06 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



Registration number: 556552-5176  
Date of registration: 2nd February, 1998  
Company name: NeuroSearch Sweden AB  
Address: Arvid Wallgrens Backe  
413 46 GÖTEBORG

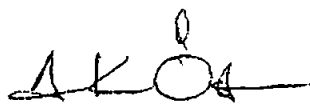
The company is registered as a private limited liability company

This is to certify that the records kept by Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, show the following changes of the name of the above company:

| <u>Date of registration</u> | <u>Company name</u>            |
|-----------------------------|--------------------------------|
| 1998-02-02                  | Aktiebolaget Grundstenen 81973 |
| 1998-08-13                  | A Carlsson Research AB         |
| 2006-12-13                  | NeuroSearch Sweden AB          |

the latter being the present name of the company.

Sundsvall, 6th March, 2007  
Ex officio

  
Anna-Karin Östin



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
19 April 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2007/042295 A1**

(51) International Patent Classification:

C07D 211/24 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/445 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2006/009866

(22) International Filing Date: 12 October 2006 (12.10.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0502254.6 13 October 2005 (13.10.2005) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): A.  
CARLSSON RESEARCH AB [SE/SE]; Arvid Wallgrens  
Backe 20, S-413 46 Göteborg (SE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): SONESSON, Clas  
[SE/SE]; Ängslyckan 20, S-427 34 Billdal (SE).

(74) Agent: VALEA AB; Lindholmospiren 5, S-417 56 Göte-  
borg (SE).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

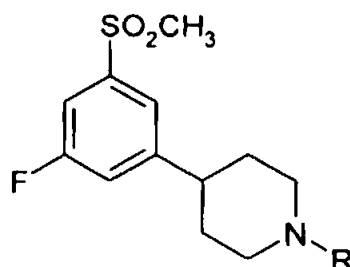
— with international search report

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



WO 2007/042295 A1

(54) Title: 3, 5-DISUBSTITUTED PHENYL-PIPERIDINES AS MODULATORS OF DOPAMINE? NEUROTRANSMISSION



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds having ther-  
apeutic effects against disorders in the central nervous system, and in  
particular substituted phenylpiperidines of the Formula (1) wherein R is  
as defined herein.

8

3,5-DISUBSTITUTED PHENYL-PIPERIDINES AS MODULATORS OF  
DOPAMINE NEUROTRANSMISSION

**DESCRIPTION**

5

**Field of the invention**

The present invention relates to new modulators of dopamine neurotransmission, and more specifically to new disubstituted phenyl-piperidines, and use thereof.

10 **Background of the invention**

Dopamine is a neurotransmitter in the brain. Since this discovery, made in the 1950s, the function of dopamine in the brain has been intensely explored. To date, it is well established that dopamine is essential in several aspects of brain function including motor, cognitive, sensory, emotional and autonomous functions (e.g. regulation of appetite, body temperature, sleep). Thus, modulation of dopaminergic function may be beneficial in the treatment of a wide range of disorders affecting brain functions. In fact, drugs that act, directly or indirectly, at central dopamine receptors are commonly used in the treatment of neurological and psychiatric disorders, e.g. Parkinson's disease and schizophrenia. However, currently available dopaminergic pharmaceuticals may have severe side effects. For instance, dopamine antagonists are known to induce both motor (extrapyramidal side effects; EPS) and mental side effects (e.g. anhedonia, dysphoria, and impairment of cognition), and dopaminergic agonists are known to induce dyskinesias and psychoses (Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed./McGraw-Hill, USA. Chapter 18, p 407 - 416, Chapter 22, p 509-512, p 515-516).

25

An approach adopted by many researchers to improve efficacy and reduce side effects of dopaminergic pharmaceuticals, is to develop novel dopamine receptor ligands with selectivity at specific dopamine receptor subtypes or with regional selectivity. Yet another class of compounds acting through the dopamine systems of the brain are dopaminergic stabilizers, which have shown to be useful in the treatment of both neurologic and psychiatric disorders (A. Ekesbo, PhD Thesis, Uppsala University, Sweden: Functional consequences of dopaminergic degeneration; clinical and experimental studies using a novel stabilizer of dopaminergic systems: Ekesbo et al, (-)-OSU6162 inhibits levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease, *Neuroreport*, 8, 2567, 1997; Tedroff et al. Long- lasting improvement in motor function following (-)-OSU6162 in a patient with Huntington's disease. *Neurology*, 22;53:1605-6, 1999; Gefvert O. et al, (-)-OSU6162 induces a rapid onset of antipsychotic effect after a single dose. A double-blind placebo-controlled pilot study. *Scandinavian Society for Psychopharmacology*, 41<sup>st</sup> Annual Meeting, Copenhagen Denmark *Nordic Journal of Psychiatry* 54/2 93-94, April 2000; Carlsson et al, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41, 237, 2001; Carlsson et al. *Current Medicinal Chemistry*, 11, 267, 2004).

40

**CONFIRMATION COPY**

Another dopaminergic compound, which has been referred to as a dopamine-serotonin system stabiliser, as well as a partial DA D<sub>2</sub> receptor agonist, is the recently launched antipsychotic compound aripiprazole (Burris et al, *Pharm. Exp. Ther.*, vol. 302, 381, 2002.). Furthermore, compounds referred to as dopaminergic stabilizers have been described in WO01/46145, WO01/46146, Pettersson et al. The development of ACR16. A new class of dopaminergic stabilizers. *Society for Neuroscience 32<sup>nd</sup> Annual Meeting, Abstract 2002, Vol. 28 part 1 1028, Orlando USA 2002*; and Nyberg et al Efficacy and tolerability of the new dopamine stabiliser ACR16 a randomised placebo-controlled add-on study in patients with schizophrenia 12th BIENNIAL WINTER WORKSHOP ON SCHIZOPHRENIA, 7-13 February 2004, Davos, Switzerland.

10

The typical pharmacological effects that are characteristic for dopaminergic stabilizers as described in WO01/46145, WO01/46146 and Pettersson et al. 2002 can be summarised as: 1) Increased turnover of dopamine in the terminal areas of the ascending dopaminergic projections of the mammalian brain; 2) No or only weak behavioural effects in otherwise untreated rats; and 3) Inhibition of behavioural effects induced by psychostimulants or psychotomimetic compounds in the rat. In the present invention this is referred to as a dopaminergic stabilizer profile.

15

It is known that certain pharmaceutically active compounds which are used in the treatment of neurological and psychiatric disorders (especially antipsychotic and antidepressant compounds) may have undesirable effects on those cardiac potassium channels which are involved in the electric repolarisation of cardiac cells, commonly referred to as hERG channels (human ether-a-go-go related gene encoded voltage-dependent potassium channel) or I<sub>Kr</sub> (rapidly activating delayed rectifier potassium current) channels. Drugs which block these channels can induce ventricular arrhythmia (Torsade de Pointes, TdP), leading to sudden death in otherwise healthy subjects. Indication that a drug might have undesirable effects on cardiac repolarisation is seen through prolongation of the QT interval of the electrocardiogram, which is considered to be a surrogate marker for risk of TdP. A number of drugs have been withdrawn from the market due to unacceptable side effects relating to cardiac arrhythmia (*J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 15, 475, 2004.; *Eur. J. Pharm.*, 450, 37, 2002.; *Cardiovascular Research*, 58, 32, 2003)

25

30

This invention relates to the field of treatment of mammals suffering from CNS disorders in which the symptoms can be affected by dopaminergic functions, where the treatment comprises administering to said mammal an amount of a new type of compound, with a dopaminergic stabilizer profile. In addition, the compounds display low affinity at cardiac potassium channels, reducing the risk of serious cardiac side effects.

35

#### Description of Prior Art

40

Compounds belonging to the class of substituted 4-(phenyl)-N-alkyl-piperidines have been previously reported. Among these compounds, some are inactive in the CNS, some display serotonergic or mixed serotonergic/dopaminergic pharmacological profiles while some are

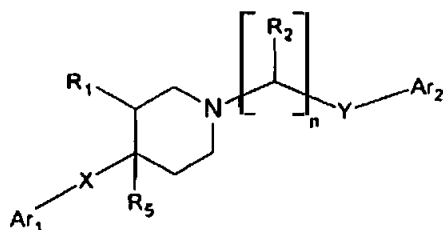
full or partial dopamine receptor agonists or antagonists with high affinity for dopamine receptors.

5 A number of 4-phenylpiperidine derivatives are known. EP0369887 disclose substituted 4-(meta-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridines for treatment of anxiety. WO00/03713 discloses a method for the treatment of schizophrenia and other dopamine system dysfunctions by using substituted 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridines.

10 Glennon et al. (US patent 6,057,371) claim a method for treating sigma receptor associated CNS disorder, comprising the administration of arylamines, including arylpiperidines, which are either unsubstituted or mono-substituted at the aryl ring. The compounds exhibit a high binding affinity with respect to the sigma receptor. WO 91/095954 states that the term "high affinity" is intended to mean a compound which exhibits an  $IC_{50}$  of less than 100 nM in the assay against  $^3H$ -DTG described in Weber et al.  
15 Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 83: 8784-8788). Specifically, WO 91/095954 discloses compositions relating to *"the discovery that certain phenylalkyl-amine, aminotetraline, piperazine, piperidine and related derivatives have high binding to the sigma receptor and unexpectedly low binding for the PCP and DA receptors"* (see page 11, lines 33-36).

20 WO 91/095954 and WO 93/00313 both require that the compounds have a high binding affinity to the sigma receptor and do not disclose that the compounds are pharmacologically active in the absence of sigma receptor affinity. In addition, clinical studies investigating the properties of sigma receptor ligands in schizophrenic patients have not generated evidence of antipsychotic activity, nor activity in any other CNS  
25 disorder. Two of the most extensively studied selective sigma receptor antagonists, BW234U (Rimcazole) and BMY14802, have both failed in clinical studies in schizophrenic patients (Borison et al, 1991, *Psychopharmacol Bull* 27(2): 103-106; Gewirtz et al, 1994, *Neuropsychopharmacology* 10:37-40).

30 WO97/23216 discloses 4-substituted piperidine analogues with the formula:

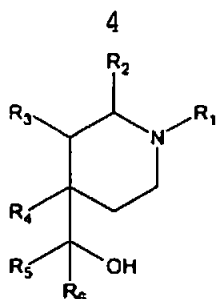


in which  $R_5$  may be selected from OH, and  $Ar_1$  may be substituted. Such compounds are used for treating CNS trauma, psychosis and neurodegenerative disorders, among others, through selective blockade of NMDA receptor subtypes.

35

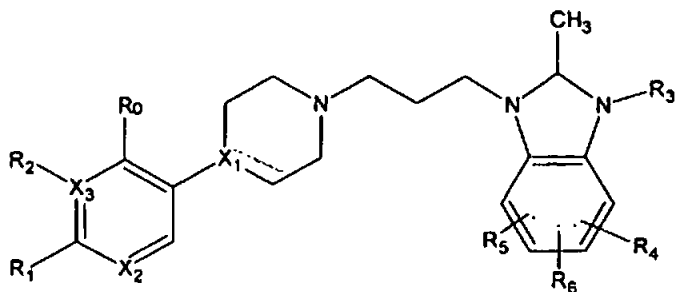
US 4485109 discloses compounds with formula:

all



which are used as psychotherapeutic agents, particularly as antidepressants.

EP 1177792 discloses, among others, compounds with the structure:

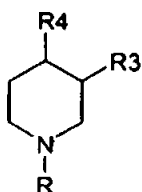


5

having dopaminergic activity - particularly as D4 receptor ligands - and useful for the treatment of novelty-seeking disorders.

WO98/51668 discloses substituted piperidine derivatives of the formula:

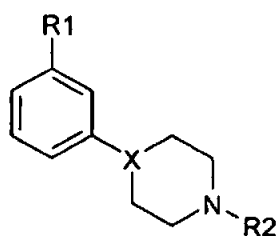
10



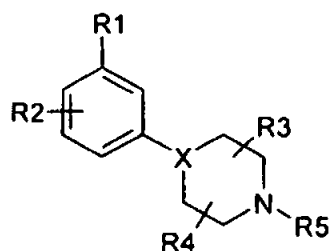
15

which possess properties as monoamine neurotransmitter i.e. dopamine, serotonin, noradrenaline, reuptake inhibitors. The compounds are said to be useful in the treatment of Parkinsonism, depression, pseudodementia, obesity, narcolepsy, drug addiction, and/or abuse, attention-deficit hyperactivity disorders, senile dementia or memory dysfunctions.

In addition, it is known that compounds with formulae II (WO01/46145) and III (WO01/46146) possess dopaminergic stabilizer properties.



Formula I



Formula II

20

12

In formula I;

X is, *inter alia*, CH, R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SOR<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, COR<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CONHR<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> (proviso X is CH or C) F, Cl, Br, I (wherein R<sub>3</sub> is as specified below);

R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, allyl, CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl, or -(CH<sub>2</sub>)-R<sub>4</sub> (wherein R<sub>4</sub> is as specified below);

R<sub>3</sub> is selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, CF<sub>3</sub>, or N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>;

R<sub>4</sub> is selected from the group consisting of C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, 2-tetrahydrofuran, 3-tetrahydrofuran.

In formula II;

X is, *inter alia*, CH, R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SOR<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, COR<sub>7</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, CONHR<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I (wherein R<sub>3</sub> is as specified below), 3-thiophene, 2-thiophene, 3-furane, 2-furane;

R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of F, Cl, Br, I, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>

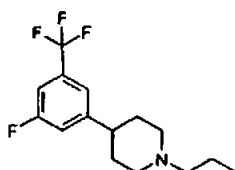
R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are independently H or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl

R<sub>5</sub> is selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, allyl, CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl, or -(CH<sub>2</sub>)-R<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> is selected from the group consisting of C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl, 2-tetrahydrofuran, 3-tetrahydrofuran.

R<sub>7</sub> is selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, CF<sub>3</sub> or N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>

However, neither WO01/46145 (Formula I) nor WO01/46146 (Formula II) disclose pharmacology data for the 3,5 disubstitution in the phenyl ring disclosed in the present invention. The following structure is known as an synthesis example in WO01/46146 (Example 44 4-[3-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-1-propylpiperidine).



Example 44 in  
WO01/46146

In addition, there is no guidance in neither WO01/46145 (Formula I) nor WO01/46146 (Formula II) how to obtain potent dopaminergic stabilisers.

There remains a need for new pharmaceutically active compounds, especially useful in treatment of disorders in the central nervous system, having increased potency as

13

6

dopaminergic stabilisers. It is also desirable that any such pharmaceutically active compound has reduced propensity for side effects, particularly as regards cardiac arrhythmia.

## 5 **Summary of the invention**

The object of the present invention is to provide new pharmaceutically active compounds, especially useful in treatment of disorders in the central nervous system, having increased potency as dopaminergic stabilisers (See Table 1, column 1) with a low propensity to block the hERG channel (see Table 1, column 2). These compounds have particular advantages  
10 with respect to reduced side effects, particularly cardiac side effects.

The 3,5-disubstitution in the present invention surprisingly improves the potency and efficacy compared to alternative substitution patterns (e.g. 3,4-disubstitution in which the 4-position is halogen) or mono substituted (3-position). In addition the compounds of the  
15 present invention displays lower affinity for the hERG channel compared to compounds from prior art.

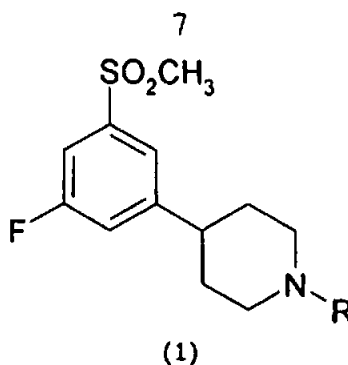
The substances according to the present invention have been biologically tested in the rat where they have been found to act preferentially on dopaminergic systems in the brain.  
20 They have effects on biochemical indices in the brain with the characteristic features of dopamine antagonists. However, the substances according to the invention show no inhibitory effects on spontaneous locomotion over a wide dose range. Further, the substances according to the invention can induce a slight behavioural activation, in particular when baseline locomotor activity is low. However, the substances in the present  
25 invention inhibit the behavioural activation induced by psychostimulants and psychotomimetics.

The substances according to the present invention display low potency at inhibiting the hERG channel, as measured by IC<sub>50</sub> in a Rapid ICE assay (for details see experimental section), indicating a low risk for QT interval prolongation and arrhythmia in man.  
30

## **Detailed Description of the Invention**

The present invention relates to new piperidines in the form of free base or pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions containing said  
35 compounds and use of said compounds in the manufacture of pharmaceuticals being dopamine neurotransmitters and therapy.

More precisely, the present invention relates to piperidine compounds of Formula 1:



wherein R is selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyls and allyl;

5

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In particular embodiments R is selected from the group consisting of n-propyl and ethyl.

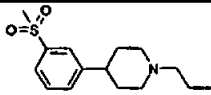
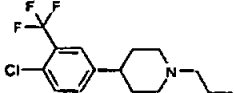
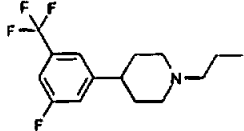
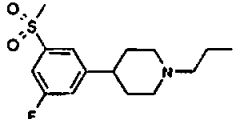
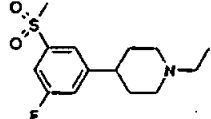
- 10 A further aspect of the invention relates to a method for treating central nervous system disorders by administering a therapeutically active amount of the compounds of formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammal, including human, suffering from a central nervous system disorder. Additionally, the present invention relates to a method for treating any disorders listed herein, by administering a therapeutically active
- 15 amount of the compounds of formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a mammal, including human, suffering from said disorder.

- Inclusion of two substituents on the aryl ring of such compounds – one in the 3-position (meta 1) and the other in the 5-position (meta 2) – increases their potency in modulating dopamine neurotransmission. The unprecedented increase in potency of these 3,5-disubstituted compounds as compared to the mono-substituted, or the 3,4-disubstituted compounds is illustrated in **TABLE 1**.
- 20

- In addition, the 3,5 disubstitution in the present invention is found to decrease side effects relating to cardiac arrhythmia, as measured by the effect of these compounds on the hERG potassium channel (Rapid Ice). The unprecedented reduction in side effects of such substituted compounds is illustrated in **TABLE 1**.
- 25

- Table 1:** Effects of compounds in the present invention on reduction of amphetamine-induced hyper-locomotion (estimated ED<sub>50</sub> values) and affinity for the hERG ion channel (IC<sub>50</sub> values). Comparative examples from prior art is also included. For methods and statistical calculations see the enclosed tests.
- 30

15

|                                                                                                               | ED50 amf*<br>μmol/kg | Rapid ICE<br>(IC50, nM) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|
| Comparative examples                                                                                          |                      |                         |
| <br>Example 6 of WO01/46145  | 52                   | Not tested              |
| <br>Example 9 of WO01/46146  | 34                   | 610                     |
| <br>Example 44 in WO01/46146 | 14                   | 1500                    |
| Examples                                                                                                      |                      |                         |
| <br>Example 1               | 12                   | 9800                    |
| <br>Example 2              | 28                   | 21670                   |

\* Effects of compounds in the present invention on reduction of amphetamine-induced hyperlocomotion. Comparative examples from prior art is also included. For methods and statistical calculations see the enclosed tests.

5

An important observation is that the presence of the F and SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> substituents in the meta 1 and meta 2 positions in the phenyl ring improve the efficacy and potency of the dopaminergic stabilizer compared to the mono or 3,4 disubstitution (e.g. Example 6 of WO01/46145 and Example 9 of WO01/46146), but also reduces the affinity for the hERG channel. Such an outcome would not have been predicted as a general rule

10

One aim of the present invention is to provide new compounds for therapeutic use, and more precisely compounds for modulation of dopaminergic systems in the mammalian brain, including human brain. Preferably such compounds have lowered side-effects with respect to cardiac potassium channel inhibition.

15

Another aim of the invention is to provide compounds with therapeutic effects after oral administration.

The preferred substituted structures are

5

1-ethyl-4-[3-fluoro-5-(methylsulfonyl)phenyl]piperidine  
4-[3-fluoro-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propylpiperidine  
1-allyl-4-[3-fluoro-5-(methylsulfonyl)phenyl]piperidine

10 The compounds and compositions according to the present invention possess dopamine-modulating properties and are useful in treating numerous central nervous system disorders, including both psychiatric and neurological disorders. Particularly, the compounds and their pharmaceutical compositions may be used in the treatment of CNS disorders where the dopaminergic system is dysfunctional due to direct or indirect causes.

15

The compounds and compositions according to the invention can be used to improve all forms of psychosis, including schizophrenia and schizophreniform disorders as well as drug induced psychotic disorders and bipolar disorder. They can also be used in the treatment of a condition selected from the group consisting of iatrogenic and non-iatrogenic psychoses and hallucinoses.

20

Mood and anxiety disorders, including depression and obsessive-compulsive disease may also be treated with the compounds and compositions according to the invention.

25 Compounds with modulating effects on dopaminergic systems may also be used to improve cognitive functions and in the treatment of emotional disturbances related to ageing, neurodegenerative (e.g. Dementia and age-related cognitive impairment) and developmental (such as Autism spectrum disorders, ADHD, Cerebral Palsy, Gilles de la Tourette's syndrome) disorders as well as after brain injury. Such brain injury may be  
30 induced by traumatic, inflammatory, infectious, neoplastic, vascular, hypoxic or metabolic causes or by toxic reactions to exogenous chemicals, wherein the exogenous chemicals are selected from the group consisting of substances of abuse, pharmaceutical compounds, and environmental toxins. The compounds and their pharmaceutical composition are useful for treatment of a condition selected from the group consisting of  
35 sleep disorders, sexual disorders, eating disorders, obesitas, and headaches and other pains in conditions characterized by increased muscular tone. They may also be used in the treatment of Alzheimer's disease or related dementia disorders.

The compounds and compositions according to the invention may also be used in  
40 behavioural disorders usually first diagnosed in infancy, childhood, or adolescence as well as in impulse control disorders.

They can also be used for treating substance abuse disorders as well as disorders characterized by misuse of food.

5    Neurological indications include the use of the compounds and their compositions to improve mental and motor function in Parkinson's disease, dyskinesias (including L-DOPA induced dyskinesias), and in related Parkinsonian syndromes. They may also be used to ameliorate tics and tremor of different origins. Moreover, they may be used to relieve pain in conditions characterized by increased muscle tone.

10

They can also be used in the treatment of Huntington's disease and other movement disorders as well as movement disorders induced by drugs. Restless legs and related disorders as well as narcolepsy may also be treated with compounds according to the invention.

15

The present invention also relates to the use of a compound of Formula 1 as shown above wherein R is selected from the group consisting of C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyls and allyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of pharmaceutically active preparations for the treatment of a disorder of the central nervous system. The disorder of the central nervous system may be one or more of the disorders described above. In particular embodiments of the use, R is selected from the group consisting of n-propyl and ethyl.

20

25

The compounds according to the present invention have been shown to display dopaminergic stabilizer profile with improved potency (Table 1). They have effects on biochemical indices in the brain with the characteristic features of dopamine antagonists, e.g. producing increases in concentrations of dopamine metabolites. In rat Example 1 increases 3,4 dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in striatum to 318 % of control at 100 µmol/kg s.c.. Example 2 increases DOPAC to 292 % at 100 µmol/kg s.c.

30

The compounds of this invention show no effects on spontaneous locomotion over a wide dose range (1-100 µmol/kg s.c.).

35

In some cases, in particular when the baseline activity is low, they can induce a slight behavioural activation. The behavioural activation is limited, not reaching the profound increases in activity induced by direct or indirect dopaminergic agonists. On the other hand, the preferred substances reduce the increase in activity induced by direct or indirect dopaminergic agonists, i.e. d-amphetamine and congeners (Table 1).

40

Thus, the compounds of this invention show a dopaminergic stabilizer profile with improved or retained potency (Table 1) compared to compounds of formula I and II. In

addition, the specific substitution pattern decreased the potency at inhibiting the HERG channel.

5 Given the involvement of dopamine in a large variety of CNS functions and the clinical shortcomings of presently available pharmaceuticals acting on dopamine systems, the novel class of dopaminergic modulators presented in this invention may prove superior to presently known dopaminergic compounds in the treatment of several disorders related to dysfunctions of the CNS, in terms of efficacy as well as reduced side effects.

10 The compounds of the present invention have also been shown to display high metabolic stability in rat liver microsomes measured as turnover at 15 minutes (Example 1 5%, Example 2 0%), and high oral bioavailability in rat, exemplified by Example 2 (around 85%).

15 These compounds are thus suitable for the preparation of orally administered pharmaceuticals. There is no guidance in the prior art how to obtain compounds with this effect on behaviour and dopamine systems in the brain.

#### **Pharmacology**

20 Evidence is available that dopaminergic neurotransmission in the CNS is disturbed in psychiatric and neurological diseases. In many instances, for example in schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington's disease, bipolar disorder and in dementia pharmacotherapies based on antagonism or agonism at dopamine receptors are useful, but not optimal. In recent years many efforts have been made in finding novel and  
25 selective compounds for dopamine receptor subtypes (D1, D2, D3, D4, D5) with the aim to improve efficacy and reduce side effects.

The present invention offers another principle for novel therapeutics based on interactions with the dopamine system. The invention provides compounds having, as their major  
30 feature, stabilizing effects on the dopaminergic system in the brain.

#### **Description of animal models used in the invention**

The compounds according to the invention have effects on brain neurochemistry similar to antagonists at dopamine D2 receptors (i.e. dose-dependent increases of the dopamine  
35 metabolite DOPAC, in cortical, striatal and limbic brain regions). The compounds according to the invention show no, or only limited inhibitory, effects on spontaneous locomotion. Under certain conditions they can induce a behavioural activation. The behavioural activation is limited, not reaching the profound increases in activity induced by direct or indirect dopamine receptor agonists. However, the preferred substances reduce the  
40 increase in activity induced by the indirect dopaminergic agonist d-amphetamine. The increase in activity after treatment with d-amphetamine is a standard model of

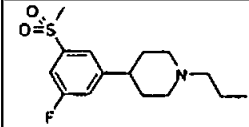
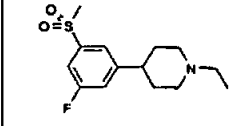
14

hyperdopaminergia (**Table 1**). In this model, dopaminergic neurotransmission is increased by systemic administration of d-amphetamine at a dose that is sufficiently high to produce a large increase in locomotor activity. The ability of a compound to antagonize this hyperactivity reflects anti-dopaminergic properties, which are part of the dopaminergic stabiliser profile. Furthermore, antagonism of d-amphetamine induced hyperactivity is widely used as a standard assay of antipsychotic activity (see Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 68, p 793-795).

Another animal model of antipsychotic activity is based on administration of the glutamate antagonist MK-801. Glutamate antagonists (i.e. NMDA antagonists), can induce psychoses in man (see Psychopharmacology, 4th Generation of progress Chapter 101, p. 1205 and 1207) and induce behavioural aberrations in animals. Thus, the ability of a drug to affect schizophrenia and psychotic states can be measured using behavioural models based on experimentally induced hypoglutamatergic states. In this study the NMDA antagonist MK-801 (0.7 mg/kg i.p.) was used to create a hypoglutamatergic state where the rats display abnormal, hyperactive behaviour. Compounds in the present invention dose-dependently reverse the behavioural aberration induced by MK-801 (see **Table 2**).

It is known that the dopaminergic systems of the brain interacts strongly with other transmitter systems (see Psychopharmacology, 4th Generation of progress, Chapter 101, pages 1208-1209). Such interactions can explain the powerful effects of dopaminergic stabilizers on the behavioural aberrations induced by the glutamate antagonist MK-801 although these aberrations are not primarily based on or caused by changes in dopaminergic transmission.

**Table 2.** Effects of compounds from the present invention on Locomotor activity in MK-801 pre-treated rats (0.7 mg/kg i.p. 90 minutes before test compound). The animals were placed in the motility meters immediately after test compound administration and locomotor activity was recorded between 30 and 60 minutes after administration (counts/30 min  $\pm$  SEM)

|                                                                                                  | Control group | MK-801<br>0.7 mg/kg i.p. | MK + example<br>100 $\mu$ mol/kg |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------|----------------------------------|
| <br>Example 1 | 47 $\pm$ 12   | 58630 $\pm$ 9344         | 20858 $\pm$ 4638<br>(P=0.01)     |
| <br>Example 2 | 31 $\pm$ 9.6  | 58753 $\pm$ 10982        | 24012 $\pm$ 5511<br>(P=0.03)     |

22

**Therapeutic use of dopaminergic stabilizers**

5 The claimed invention provides compounds having, as their major feature, stabilizing effects on the dopaminergic system in the brain. These compounds are useful for treating CNS disorders in which the symptoms can be affected by dopaminergic functions. In support of this assertion, please see the following references:

- \* In support of schizophrenia and psychosis, Applicants refer to Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 26, p. 295-301);
- 10 \* Parkinson's disease (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 26, p 295, Chapter 1479-1482);
- \* Anxiety disorders (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 21, p. 227 and 237, Chapter 111, p. 1317-1318 and 1320);
- \* Mood disorders (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 80, p. 921-15 928; and
- \* Substance abuse (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 25, p. 283 and 292, Chapter 66, p. 759-760, Chapter 147, p. 1725 (see also Nisell et al, "Systemic Nicotine-Induced Dopamine Release in the Rat Nucleus Accumbens is Regulated by Nicotinic receptors in the Ventral Tegmental Area; *Synapse* (1994) 16: 36-44). Chapter 20 149, p. 1745-1747 and 1751-1752). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats Di Chiara et al *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 5274, 1988. Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine *Ann N.Y. Acad Sci* 877, 461, 1999.

25

As shown by these references, the claimed conditions are recognized in the art as diseases which concern dopaminergic neurotransmission.

Furthermore, pharmacological interaction with dopaminergic neurotransmission is widely  
30 believed to be useful in the treatment of several CNS disorders, which are not generally believed to be directly caused by disruptions in dopaminergic neurotransmission. For example, the symptoms of Huntington's disease and other movement disorders can be treated with dopaminergic agents due to the involvement of dopamine in motor functions- (see Psychopharmacology 4th Generation of progress, Chapter 26, p. 295-301). Likewise,  
35 it is known that cognitive disorders (see Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapters 25, p. 292, Chapter 120, p. 1417 and 1420, Chapter 123, p. 1447 and 1452 and 1455-1457) autism (see Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 142, p. 1653 and 1661), attention-deficit hyperactivity disorders (see Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 141, p. 1643 and 1649-1650), sexual disorders (see  
40 Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapters 65, p. 743-746 and Chapter 22, p. 245 and 254) and eating disorders (see Psychopharmacology 4th Generation of

progress Chapters 137, p. 1600, Chapter 138, p. 1609-1610 and 1612) may be treated with agents strengthening dopaminergic transmission. Thus, the above references support the argument that the compounds of the invention would be useful in the treatment of such diseases.

5

It is widely recognised that inhibition of the HERG channel can induce severe cardiac side-effects, including lethal arrhythmia (J. Cardiovasc. Electrophysiol. 15, 475, 2004.; Eur. J. Pharm., 450, 37, 2002.; Cardiovascular Research, 58, 32, 2003). Thus in the development of new CNS pharmaceuticals, compounds with minimal affinity at the HERG channel, leading to a wide safety margin, are sought.

10

#### METHODS OF PREPARATION

The compounds of the invention may be prepared as outlined below in Scheme 1. However, the invention is not limited to these methods. The compounds may also be prepared as described for structurally related compounds in the prior art. The reactions can be carried out according to standard procedures<sup>1,2</sup> or as described in the working examples. The starting materials for the processes described in the present application are known or may readily be prepared by conventional methods from commercially available chemicals.

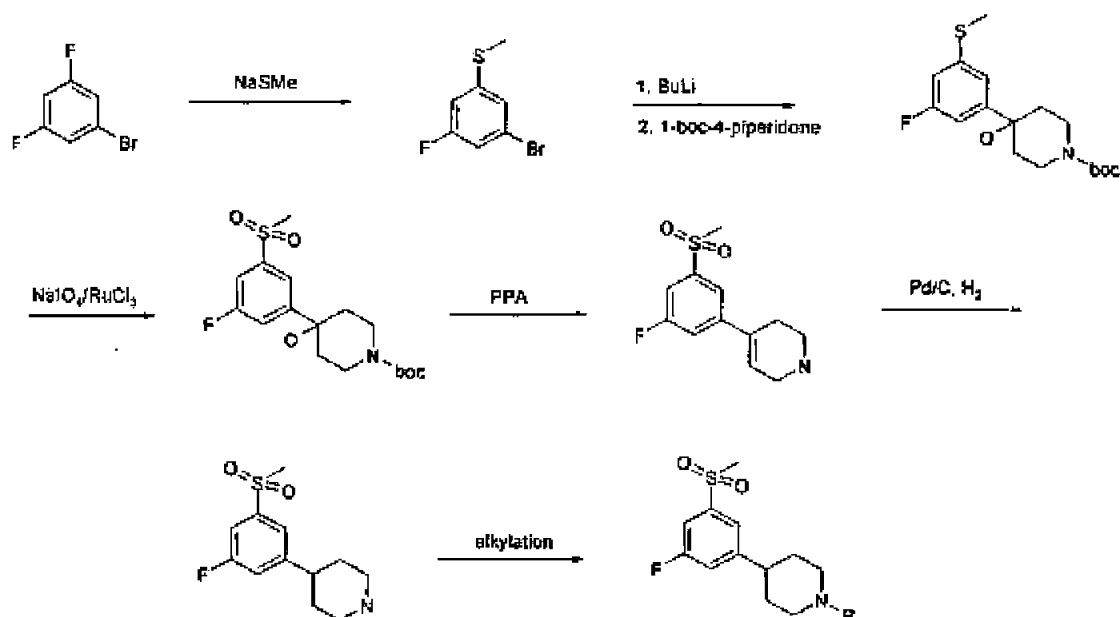
15

20

Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative and in some occasions, more convenient manner, the individual process steps mentioned hereinbefore may be performed in a different order, and/or the individual reactions may be performed at a different stage in the overall route (i.e. chemical transformations may be performed upon different intermediates to those associated hereinbefore with a particular reaction).

25

Scheme 1



## Ref.

- 5 1. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations  
Richard C. Larock, 22 October, 1999 Wiley-VCH  
ISBN: 0471190314
- 10 2. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Edition.  
Michael B. Smith, Jerry March, January 15, 2001 Wiley-Interscience  
ISBN: 0471585890

15 As used herein the term C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl refers to an alkyl containing 1-3 carbon atoms in any isomeric form. The various carbon moieties are defined as follows: Alkyl refers to an aliphatic hydrocarbon radical and includes unbranched forms such as methyl, ethyl, n-propyl,. The term "allyl" refers to the group -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>.

20 The term "patient" used herein refers to an individual in need of the treatment according to the invention.

The term "treatment" used herein relates to both treatment in order to cure or alleviate a disease or a condition and to treatment in order to prevent the development of a disease or a condition. The treatment may either be performed in an acute or in a chronic way.

25 Both organic and inorganic acids can be employed to form non-toxic pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds according to the invention. Suitable acid

23

16

addition salts of the compounds of the present invention include those formed with pharmaceutically acceptable salts such as toluenesulfonate, methanesulfonate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, acetate, lactate, citrate, acid citrate, tartrate, bitartrate, aliphatic, alicyclic, aromatic or heterocyclic carboxylate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, glycolate, saccharate, ascorbate, acetate, propionate, benzoate, pyruvate, pamoate [i.e., 1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)], phosphate, acid phosphate, sulphate or bisulfate salts. These salts are readily prepared by methods known in the art. It is also to be understood that compounds of the present invention can exist in solvated as well as unsolvated forms such as, e.g, hydrated forms.

10

The pharmaceutical composition containing a compound according to the invention may also comprise substances used to facilitate the production of the pharmaceutical preparation or the administration of the preparations. Such substances are well known to people skilled in the art and may for example be pharmaceutically acceptable adjuvants, carriers and preservatives.

15

In clinical practice the compounds used according to the present invention will normally be administered orally, rectally, nasally or by injection, in the form of pharmaceutical preparations comprising the active ingredient either as a free base or as a pharmaceutically acceptable non-toxic, acid addition salt, such as the hydrochloride, lactate, acetate, sulfamate salt, in association with a pharmaceutically acceptable carrier. The carrier may be a solid, semisolid or liquid preparation. Usually the active substance will constitute between 0.1 and 99% by weight of the preparation, more specifically between 0.5 and 20% by a weight for preparations intended for injection and between 0.2 and 50% by weight for preparations suitable for oral administration.

20

25

To produce pharmaceutical preparations containing the compound according to the invention in the form of dosage units for oral application, the selected compound may be mixed with a solid excipient, e.g. lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, starches such as potato starch, corn starch or amylopectin, cellulose derivatives, a binder such as gelatine or polyvinyl-pyrrolidone, and a lubricant such as magnesium stearate, calcium stearate, polyethylene glycol, waxes, paraffin, and the like, and then compressed into tablets. If coated tablets are required, the cores, prepared as described above, may be coated with a concentrated sugar solution which may contain e.g. gum arabic, gelatine, talcum, titanium dioxide, and the like. Alternatively, the tablet can be coated with a polymer known to the man skilled in the art, dissolved in a readily volatile organic solvent or mixture of organic solvents. Dyestuffs may be added to these coatings in order to readily distinguish between tablets containing different active substances or different amounts of the active compound.

30

35

40

24

For the preparation of soft gelatine capsules, the active substance may be admixed with e.g. a vegetable oil or polyethylene glycol. Hard gelatine capsules may contain granules of the active substance using either the mentioned excipients for tablets e.g. lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, starches (e.g. potato starch, corn starch or amylopectin), cellulose derivatives or gelatine. Also liquids or semisolids of the drug can be filled into hard gelatine capsules. Examples of tablet and capsule formulations suitable for oral administration are given below:

|    |                                   |                  |
|----|-----------------------------------|------------------|
|    | <b>Tablet I</b>                   | <b>mg/tablet</b> |
| 10 | Compound                          | 100              |
|    | Lactose Ph.Eur                    | 182.75           |
|    | Croscarmellose sodium             | 12.0             |
|    | Maize starch paste (5% w/v paste) | 2.25             |
|    | Magnesium stearate                | 3.0              |

|    |                                     |                  |
|----|-------------------------------------|------------------|
| 15 | <b>Tablet II</b>                    | <b>mg/tablet</b> |
|    | Compound                            | 50               |
|    | Lactose Ph.Eur                      | 223.75           |
|    | Croscarmellose sodium               | 6.0              |
| 20 | Maize starch                        | 15.0             |
|    | Polyvinylpyrrolidone (5% w/v paste) | 2.25             |
|    | Magnesium stearate                  | 3.0              |

|    |                                   |                  |
|----|-----------------------------------|------------------|
|    | <b>Tablet III</b>                 | <b>mg/tablet</b> |
| 25 | Compound                          | 1.0              |
|    | Lactose Ph.Eur                    | 93.25            |
|    | Croscarmellose sodium             | 4.0              |
|    | Maize starch paste (5% w/v paste) | 0.75             |
|    | Magnesium stearate                | 1.0              |

|    |                |                   |
|----|----------------|-------------------|
| 30 | <b>Capsule</b> | <b>mg/capsule</b> |
|    | Compound       | 10                |
|    | Lactose Ph.Eur | 488.5             |
|    | Magnesium      | 1.5               |

35 Dosage units for rectal application can be solutions or suspensions or can be prepared in the form of suppositories comprising the active substance in a mixture with a neutral fatty base, or gelatine rectal capsules comprising the active substance in admixture with vegetable oil or paraffin oil. Liquid preparations for oral application may be in the form of  
40 syrups or suspensions, for example solutions containing from about 0.2% to about 20% by weight of the active substance herein described, the balance being sugar and mixture

28

of ethanol, water, glycerol and propylene glycol. Optionally such liquid preparations may contain coloring agents, flavoring agents, saccharine and carboxymethylcellulose as a thickening agent or other excipients known to the man in the art.

- 5 Solutions for parenteral applications by injection can be prepared in an aqueous solution of a water-soluble pharmaceutically acceptable salt of the active substance, preferably in a concentration of from 0.5% to about 10% by weight. These solutions may also containing stabilizing agents and/or buffering agents and may conveniently be provided in various dosage unit ampoules. The use and administration to a patient to be treated in the clinic  
10 would be readily apparent to an ordinary skill in the art.

- For intranasal administration or administration by inhalation, the compounds of the present invention may be delivered in the form of a solution, dry powder or suspension. Administration may take place via a pump spray container that is squeezed or pumped by  
15 the patient or through an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. The compounds of the invention may also be administered via a dry powder inhaler, either as a finely divided powder in combination with a carrier substance (e.g. a saccharide) or  
20 as microspheres. The inhaler, pump spray or aerosol spray may be single or multi dose. The dosage may be controlled through a valve which delivers a measured amount of active compound.

- The compounds of the invention may also be administered in a controlled release  
25 formulation. The compounds are released at the required rate to maintain constant pharmacological activity for a desirable period of time. Such dosage forms provide a supply of a drug to the body during a predetermined period of time and thus maintain drug levels in the therapeutic range for longer periods of time than conventional non-controlled formulations. The compounds may also be formulated in controlled release  
30 formulations in which release of the active compound is targeted. For example, release of the compound may be limited to a specific region of the digestive system through the pH sensitivity of the formulation. Such formulations are well known to persons skilled in the art.

- 35 Depending upon the disorder and patient to be treated and the route of administration, the compositions may be administered at varying doses. The dosing will also depend upon the relation of potency to absorbability and the frequency and route of administration. Such doses may be administered once, twice or three or more times daily. The compounds of this invention can be administered to subjects in doses ranging from 0.01 mg to 500  
40 mg per kg of body weight per day, although variations will necessarily occur depending upon the weight, sex and condition of the subject being treated, the disease state being

26

treated and the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of from 0.1 mg to 10 mg per kg of body weight per day, single or divided dosage is most desirably employed in humans for the treatment of diseases. Alternatively, the dosage level is such that a serum concentration of between 0.1 nM to 10  $\mu$ M of the compound is obtained.

Any chemical formula or name given herein is meant to include all stereo and optical isomers and racemates and mixtures thereof in any ratio. The various isomers can be obtained by standard methods well known to persons skilled in the art, e.g. via chromatography or fractional crystallisation. For example, cis/trans mixtures can be separated into the individual stereoisomers by stereoselective synthesis. Enantiomers or diastereomers may be isolated by separation of their mixtures, for instance by fractional crystallisation, resolution or HPLC. Alternatively separation can be afforded by derivatisation with a chiral reagent. Stereoisomers may be made by stereoselective synthesis from stereochemically pure starting materials under conditions which will not cause loss of stereochemical integrity. All stereoisomers are included within the scope of the invention.

The compounds of the present invention may be isolated in any level of purity by standard methods and purification can be achieved by conventional means known to those skilled in the art, such as distillation, recrystallization and chromatography.

The invention is further illustrated in the examples below, which in no way are intended to limit the scope of the invention.

#### Example 1

##### 4-[3-FLUORO-5-(METHYLSULFONYL)PHENYL]-1-PROPYLPYPERIDINE

To a solution of 4-[3-fluoro-5-(methylsulfonyl)phenyl]piperidine (0.5 g, 1.94 mmol) in acetonitrile (5 ml) was added potassium carbonate (0.53 g, 3.83 mmol) and 1-iodopropane (0.189 ml, 1.94 mmol) and the mixture was heated with microwave irradiation for 20 min at 150 °C. The mixture was cooled to ambient temperature and water (50 ml) was added. The aqueous residue was extracted with ethylacetate (3x50 ml) and the combined organic phases was dried, concentrated, and purified by flash column chromatography (ethylacetate/methanol, 1:1) to give the title compound (0.27 g, 46%). The amine was converted to the hydrochloric acid salt and recrystallized from ethanol/diethyl ether: M.p. 187-189 °C. MS m/z (relative intensity, 70 eV) 299 (M+, 3), 271 (15), 270 (bp), 147 (5) 133 (5).

#### Example 2:

##### 1-ETHYL-4-[3-FLUORO-5-(METHYLSULFONYL)PHENYL]PYPERIDINE

28

20

Preparation according to Example 1: 4-[3-fluoro-5-(methylsulfonyl)phenyl]piperidine (0.4 g, 1.55 mmol), acetonitrile (5 ml), potassium carbonate (0.42 g, 3.0 mmol), 1-iodoethane (0.147 ml, 1.55 mmol). Yield: 0.28 g (63 %). The amine was converted to the hydrochloric acid salt and recrystallized from ethanol/diethyl ether: M.p. 176-178 °C. MS m/z (relative intensity, 70 eV) 285 (M+, 15), 284 (16), 271 (16), 270 (bp), 84 (15).

**Synthesis of intermediates used in the above Examples are described in the preparations below.**

**Preparation 1:**

10 **1-BROMO-3-FLUORO-5-(METHYLTHIO)BENZENE**

To a solution of 1-bromo-3,5-difluorobenzene (5.0 g, 25.9 mmol) in dimethylformamide (40 ml) was added sodiumthiomethylate (1.81 g, 25.9 mmol), and the mixture was heated to 150 °C for 10 min. The reaction mixture was brought to ambient temperature, quenched with saturated aqueous ammonium chloride (100 ml) and extracted with ethylacetate (3x100 ml). The combined organic phases was dried and concentrated *in vacuo* to receive the pure title compound (3.84 g). MS m/z (rel. intensity, 70 eV) 222 (M+, 100), 220 (M+, 100), 189 (49), 187 (50), 126 (75).

**Preparation 2:**

20 **TERT-BUTYL 4-[3-FLUORO-5-(METHYLTHIO)PHENYL]-4-HYDROXYPIPERIDINE-1-CARBOXYLATE**

To a solution of 1-bromo-3-fluoro-5-(methylthio)benzene (3.7 g, 16.7 mmol) in dry diethylether (100 ml), under nitrogen, at -78 °C was added dropwise n-butyl lithium (2.5 M in hexane, 6.7 ml, 16.7 mmol). The mixture was stirred for 30 min at -78 °C and then brought to -20 °C for 2 min and cooled again to -78 °C. To the resulting mixture at -78 °C, a solution of 4-Boc-1-piperidone (3.3 g, 16.7 mmol) in dry diethylether (50 ml) was added drop wise. The mixture was stirred at -78 °C for 10 min and then brought to ambient temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous ammonium chloride (100 ml) and extracted with ethylacetate (3x100 ml). The combined organic phases was dried, concentrated, and purified by flash column chromatography (isooctane/ethylacetate 2:1) to give the title compound (3.76 g). MS m/z (rel. intensity, 70 eV) 341 (M+, 7), 285 (11), 241 (11), 196 (4), 57 (bp).

**Preparation 3:****TERT-BUTYL-4-[3-FLUORO-5-(METHYLSULFONYL)PHENYL]-4-HYDROXYPIPERIDINE-1-CARBOXYLATE**

To a solution of tert-butyl 4-[3-fluoro-5-(methylthio)phenyl]-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (3.66 g, 10.6 mmol) in carbontetrachloride (13 ml), acetonitrile (13 ml) and water (26 ml), was added sodium periodate (6.8g, 31.8 mmol) and ruthenium trichloride (3 mg, 0,05 mol%) and the mixture was stirred for 20 min. at ambient temperature. Water was added and the product was extracted with ethylacetate (3x100 ml). The combined organic phases was dried and concentrated in vacuo to receive the pure title compound (3.3 g).

MS m/z (rel. intensity, 70 eV) 373 (M+, 0), 273 (25), 255 (74), 133 (28), 56 (bp).

**Preparation 4:****4-[3-FLUORO-5-(METHYLSULFONYL)PHENYL]-1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDINE**

A mixture of tert-butyl 4-[3-fluoro-5-(methylsulfonyl)phenyl]-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate (3.3 g, 8.8 mmol) and polyphosphoric acid (20 ml) was heated at 120°C for 3 h. The mixture was poured on to ice and was basified with 5 M sodium hydroxide. The mixture was extracted with ethylacetate (3x100 ml) and the combined organic phases was dried (MgSO<sub>4</sub>), evaporated and purified by flash column chromatography (methanol /ethylacetate 1:1) to give the title compound (2.02 g). MS m/z (rel. intensity, 70 eV) 255 (M+, bp), 254 (50), 251 (87), 172 (87), 146 (53).

**Preparation 5:****4-[3-FLUORO-5-(METHYLSULFONYL)PHENYL]PIPERIDINE**

A mixture of 4-[3-fluoro-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine (2.02 g, 7.9 mmol), palladium on carbon (0.56 g) and formic acid (1.9 ml) in isopropyl alcohol (60 ml) was hydrogenated at 50 psi for 24 h under hydrogen. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated and evaporated to dryness to give 1.66 g of crude product. MS m/z (relative intensity, 70 eV) 257 (M+, bp), 256 (80), 133 (21), 69 (25) 56 (99).

The following tests were used for evaluation of the compounds according to the invention.

**In vivo test: Behaviour**

Behavioural activity was measured using eight Digiscan activity monitors (RXYZM (16) TAO, Omnitech Electronics, Columbus, OH, USA), connected to an Omnitech Digiscan analyzer and a Apple Macintosh computer equipped with a digital interface board (NB DIO-24, National Instruments, USA). Each activity monitor consisted of a quadratic metal frame (WxL 40x40 cm) equipped with photobeam sensors. During measurements of

29

behavioural activity, a rat was put in a transparent acrylic cage (WxLxH, 40x40x30 cm) which in turn was placed in the activity monitor. Each activity monitor was equipped with three rows of infrared photobeam sensors, each row consisting of 16 sensors. Two rows were placed along the front and the side of the floor of the cage, at a 90° angle, and the  
5 third row was placed 10 cm above the floor to measure vertical activity. Photobeam sensors were spaced 2.5 cm apart. Each activity monitor was fitted in an identical sound and light attenuating box containing a weak house light and a fan.

The computer software was written using object oriented programming (LabVIEW®,  
10 National Instruments, Austin, TX, USA).

Behavioural data from each activity monitor, representing the position (horizontal centre of gravity and vertical activity) of the animal at each time, were recorded at a sampling frequency of 25 Hz and collected using a custom written LABView™ application. The data  
15 from each recording session were stored and analyzed with respect to distance traveled. Each behavioural recording session lasted 60 min, starting approximately 4 min after the injection of test compound. Similar behavioural recording procedures were applied for drug-naïve and drug pre-treated rats. Rats pretreated with d-amphetamine were given a dose of 1.5 mg/kg i.p., 10 min before the recording session in the activity monitor. Rats  
20 pretreated with MK-801 were given a dose of 0.7 mg/kg i.p., 90 min before the recording session in the activity monitor. The results are presented as counts/60 minutes, or counts/30 minutes, in arbitrary length units. Statistical comparisons were carried out using student's t-test vs the control group. In MK-801 or amphetamine pre-treated animals, statistical comparisons were made vs the MK801 or d-amphetamine controls, respectively.

25 ED<sub>50</sub> values for reduction of amphetamine-induced hyper-locomotion are calculated by curve fitting. For most compounds, the evaluation is based on 16 amphetamine pre-treated animals over the dose range 0, 11, 33 and 100 µmol/kg s.c. in one single experiment, with complementary doses in separate experiments. Calculations are based  
30 on distance during the last 45 minutes of one hour of measurement. The distances are normalised to amphetamine-control and fitted by least square minimization to the function "End-(End-Control)/(1+(dose/ED<sub>50</sub>)<sup>Slope</sup>)". The four parameters are fitted with the restrictions: ED<sub>50</sub>>0, 0.5<Slope<3, End>0% of control. To estimate confidence levels for the parameters, the fit is repeated 100 times with a random evenly distributed squared  
35 weight (0 to 1) for every measurement value. Presented ED<sub>50</sub>-ranges cover 95% of these values.

#### In vivo test: Neurochemistry

After the behavioural activity sessions, the rats were decapitated and their brains rapidly  
40 taken out and put on an ice-cold petri-dish. The limbic forebrain, the striatum, the frontal cortex and the remaining hemispherical parts of each rat were dissected and frozen. Each

3D

brain part was subsequently analyzed with respect to its content of monoamines and their metabolites.

5 The monoamine transmitter substances (NA (noradrenaline), DA (dopamine), 5-HT (serotonin)) as well as their amine (NM (normethanephine), 3-MT (3-methoxytyramine)) and acid (DOPAC (3,4-dihydroxyphenylacetic acid), 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid), HVA (homovanillic acid)) metabolites are quantified in brain tissue homogenates by HPLC separations and electrochemical detection.

10 The analytical method is based on two chromatographic separations dedicated for amines or acids. Two chromatographic systems share a common auto injector with a 10-port valve and two sample loops for simultaneous injection on the two systems. Both systems are equipped with a reverse phase column (Luna C18(2), dp 3  $\mu$ m, 50\*2mm i.d., Phenomenex) and electrochemical detection is accomplished at two potentials on glassy carbon electrodes (MF-1000, Bioanalytical Systems, Inc.). Via a T-connection the column effluent is passed to the detection cell or to waste. This is accomplished by two solenoid valves, which block either the waste or detector outlet. By not letting the chromatographic front reach the detector, better detection conditions are achieved. The aqueous mobile phase (0.4 ml/min) for the acid system contains Citric Acid 14 mM, Sodium Citrate 10 mM, MeOH 15% (v/v) and EDTA 0.1 mM. Detection potentials relative to Ag/AgCl reference is 0.45 and 0.60V. The aqueous ion pairing mobile phase (0.5 ml/min) for the amine system contains Citric Acid 5 mM, Sodium Citrate 10 mM, MeOH 9% (v/v), MeCN 10.5% (v/v), Decane Sulfonic Acid 0.45 mM, and EDTA 0.1 mM. Detection potentials relative to Ag/AgCl reference is 0.45 and 0.65V.

25

In vivo test: Oral bioavailability

Experiments are performed 24 hours after implantation of arterial and venous catheters. Test compound is administered orally at 12.5  $\mu$ mol/kg or intravenously at 5  $\mu$ mol/kg using the venous catheters,  $n=3$  per group. Arterial blood samples are then taken during eight hours at 0, 3, 9, 27, 60, 120, 180, 240, 300 and, 360 minutes after administration of the test compound. The oral bioavailability was calculated as the ratio of the AUC (Area under curve) obtained after oral administration over the AUC obtained after intravenous administration for each rat. The parameter AUC was calculated according to the following:

35 AUC: the area under the plasma concentration versus time curve from time zero to the last concentration measured (Clast), calculated by the log/linear trapezoidal method.

40 The levels of test compound are measured by means of liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS). (Hewlett-Packard 1100MSD Series). The module include a quaternary pump system, vacuum degasser, thermostatted autosampler, thermostatted column compartment, diode array detector and API-ES spray chamber. Data handling was performed with a HP ChemStation rev.A.06.03. system. Instrument settings:MSD mode:



Selected ion monitoring (SIM) MSD polarity: Positiv Gas temp: 350 °C Drying gas: 13,0 l/min Nebulizer gas: 50 psig Capillary voltage: 5000 V Fragmentor voltage: 70 V  
Analytical column: Zorbax eclipse XDB-C8 (4.6\*150 mm, 5 µm) at 20°C. The mobile phase was acetic acid (0.03%) (solvent A) and acetonitrile (solvent B). The flow rate of the mobile phase was 0.8 ml/min. The elution was starting at 12% of solvent B isocratic for 4.5 min, then increasing linearly to 60% over 4,5 min.

Extractions procedure: Plasma samples (0.25-0.5 ml) were diluted with water to 1 ml, and 60 pmol (100 µl) internal standard (-)-OSU6241 was added. The pH was adjusted to 11 by the addition of 25 µl saturated aqueous sodium carbonate. After mixing, the samples were extracted with 4 ml dichloromethane by shaking for 20 min. The organic layer was after centrifugation transferred to a smaller tube and evaporated to dryness under a stream of nitrogen. The residue was then dissolved in 120 µl mobile phase (acetic acid (0.03%): acetonitrile, 95:5) for LC-MS analysis (10 µl injected). The selective ion (MH<sup>+</sup>) was monitored for each Example, and MH<sup>+</sup> 296 for (-)-OSU6241 ((3-[3-(ethylsulfonyl)phenyl]-1-propyl)piperidine).

A standard curve over the range of 1-500 pmol is prepared by adding appropriate amounts of test compound to blank plasma samples.

20

In vitro test: Metabolic stability in rat liver microsomes

Rat liver microsomes were isolated as described by Förlin (1980) *Effects of Clophen A50, 3-methylcholantrene, pregnenolone-16α-carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, salmo gairdneri, of different age and sex*. Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430, with minor modifications e.g. 3 mL/g liver of a 0.1 M Na/K<sup>+</sup>PO<sub>4</sub> buffer with 0.15 M KCl, pH 7.4, (buffer 1) was added before homogenisation, the homogenate was centrifuged for 20 minutes instead of 15, the supernatant was ultracentrifuged at 100.000 g instead of 105.000 g and the pellet from the ultracentrifugation was re-suspended in 1 mL/g liver of 20% v/v 87% glycerol in buffer 1.

30

1 µL of, 0.2 or 1 mM test substance diluted in water and 10 µL 20 mg/mL rat liver microsome were mixed with 149 µL 37°C buffer 1 and the reaction was started by addition of 40 µL 4.1 mg/mL NADPH. After 0 or 15 minutes incubation at 37°C in a heating block (LAB-LINE, MULTI-BLOK Heater or lab4you, TS-100 Thermo shaker at 700 rpm) the reaction was stopped by addition of 100 µL pure acetonitrile. The protein precipitation was then removed by rejecting the pellet after centrifugation at 10.000 g for 10 minutes (Heraeus, Biofuge fresco) in 4°C. The test compound was analysed using HPLC-MS (Hewlett-Packard 1100MSD Series) with a Zorbax SB-C18 column (2.1\*150 mm, 5 µm) using 0.03% formic acid and acetonitrile as mobile phase (gradient) or a Zorbax Eclipse XDB-C18 (3\*75 mm, 3.5µm) using 0.03% acetic acid and acetonitrile as mobile phase (gradient). The 15 min

35

40

turnover was calculated as the fraction of test compound eliminated after 15 minutes, expressed in percent of 0 min levels, ie  $100 \times [\text{conc test compound at 0 min} - \text{concentration at 15 min}] / \text{conc at 0 min}$ .

- 5 Preparation of liver microsomes was performed as described in Förlin (1980). Protocols for incubation with liver microsomes are provided in Crespi & Stresser (2000), and Renwick et al (2001).

- 10 Crespi C L, and DM Stresser (2000). Fluorometric screening for metabolism based drug-drug interactions. J. Pharm. Tox. Meth. 44. 325-331

- 15 Förlin L. (1980) Effects of Clophen A50, 3-methylcholantrene, pregnenolone-16 $\alpha$ -carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, *salmo gairdneri*, of different age and sex. Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430

- 20 Renwick, AB et al. (2001). Metabolism of 2,5-bis(trifluoromethyl)-7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin by human hepatic CYP isoforms: evidence for selectivity towards CYP3A4. Xenobiotica 31(4): 187-204

#### HERG affinity

- 25 Assessment of hERG affinity by rapid ICE™ was performed by Quintiles Limited, Research Avenue South, Heriot-Watt University Research Park, Riccarton Edinburgh, Scotland. Rapid ICE™ (Rapid Ion Channel Electrophysiology) is an automated patch-clamp assay utilising the PatchXpress 7000A system (Axon Instruments). Rapid ICE™ assesses the effect of test substances on hERG tail current recorded from HEK293 cells stably transfected with hERG cDNA. Compounds that inhibit hERG current have been shown to prolong the cardiac action potential and hence QT interval in man.

- 30 hERG.T.HEK (HEK293 cells stably transfected with hERG cDNA) were obtained from the University of Wisconsin. These cells are held in cryogenic storage at Quintiles and also maintained in culture. The cells are continuously maintained in and passaged using minimum essential medium supplemented with 10% foetal bovine serum, 1% non-essential amino acids, 1% sodium pyruvate and 0.4 mg/ml geneticin. For use in Rapid ICE™ studies, 4 ml of the cells are placed into falcon tubes at a density of  $2.5 \times 10^5$  /ml. The falcon tubes are stored in a humidified, gassed (5% CO<sub>2</sub>) incubator at 37°C and cells are used within 2.5 h of storage. Just prior to experimentation, these cells are centrifuged at 1000 rpm for 1 min, the supernatant decanted and the cells re-suspended in 150  $\mu$ l of bath solution in a 1.5 ml eppendorf tube.

40

The PatchXpress system is primed with appropriate extracellular (bath) and intracellular (pipette) solutions prior to conducting a study. A 16 well sealchip (Sealchip16, Aviva Biosciences Corp) is loaded into the system and primed before preparing cells in the bath solution suspension. The cell eppendorf is placed into the designated position and the procedure commences with the trituration and dispersion of cells into each well (recording chamber) of the sealchip. The PatchXpress system follows the general principles of conventional whole-cell patch-clamping: a high resistance seal is formed between the patch electrode and an individual cell, the membrane across the electrode tip is ruptured and the whole-cell patch-clamp configuration is established. If the quality of the cell is judged to be poor, the experiment may be terminated at this point and if necessary, the process repeated on another sealchip.

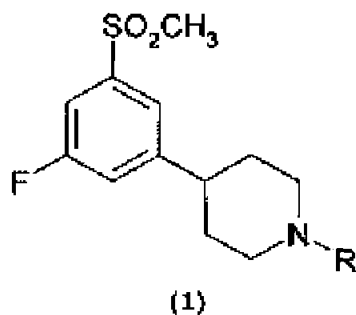
Once a stable patch has been achieved, recording commences in voltage-clamp mode, with the cell initially clamped at -80 mV. The standard voltage profile is as follows: step from -80 mV to -50 mV for 200 ms, +20 mV for 4.8 s, step to -50 mV for 5 s then step to the holding potential of -80 mV. The step from -80 mV to the test command (+20 mV) results in an outward current (i.e. current flows out of the cell) and the step from the test command (+20 mV) to -50 mV results in the tail current (the tail current represents deactivation of the current over time). Tail current values are extracted. Each value represents the average current recorded from 4 sequential voltage pulses. For each cell the effects of the test substance is determined by calculating the residual current (% control) compared with vehicle pre-treatment.

An IC50 value ( $\mu\text{M}$ ), or other marker of potency, is estimated from the concentration-response relationship.

35

## CLAIMS

1. A compound of Formula 1:



wherein  $\text{R}$  is selected from the group consisting of  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  alkyls and allyl; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

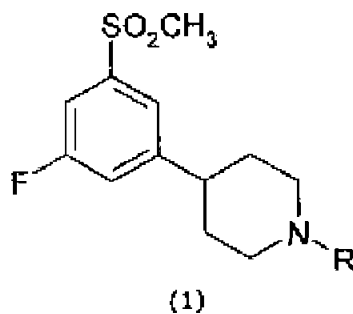
2. A compound according to claim 1, wherein  $\text{R}$  is selected from the group consisting of n-propyl and ethyl.

3. A compound according to any of claims 1-2, selected from the group comprising:

1-ethyl-4-[3-fluoro-5-(methylsulfonyl)phenyl]piperidine  
4-[3-fluoro-5-(methylsulfonyl)phenyl]-1-propylpiperidine  
1-allyl-4-[3-fluoro-5-(methylsulfonyl)phenyl]piperidine

4. A compound according to any of claims 1-3 for treatment of a disorder of the central nervous system.

5. Use of a compound according to formula 1:



wherein  $\text{R}$  is selected from the group consisting of  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  alkyls and allyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of pharmaceutically active preparations for the treatment of a disorder of the central nervous system.

6. Use according to claim 5, wherein R is selected from the group consisting of n-propyl and ethyl.
- 5 7. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1-3 and one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents.
8. A pharmaceutical composition according to claim 7, for treatment of a disorder of the central nervous system.
- 10 9. A pharmaceutical composition according to claim 7, for treatment of movement disorders selected from the group consisting of, Parkinson's disease, Parkinsonism, dyskinesias (including L-DOPA induced dyskinesias), dystonias, tics, tremor, and Huntington disease.
- 15 10. A pharmaceutical composition according to claim 7, for treatment of a condition selected from the group consisting of iatrogenic and non-iatrogenic psychoses and hallucinoses.
- 20 11. A pharmaceutical composition according to claim 7, for treatment of a condition selected from the group consisting of schizophrenia and schizophreniform disorders and bipolar disorder.
- 25 12. A pharmaceutical composition according to claim 7, for treatment of a condition selected from the group consisting of mood and anxiety disorders, depression and obsessive-compulsive disease.
- 30 13. A pharmaceutical composition according to claim 7, for treatment of neurodevelopmental disorders selected from the group consisting of Autism spectrum disorders, ADHD, Cerebral Palsy, Gilles de la Tourette's syndrome and neurodegenerative disorders selected from the group consisting of Dementia and age-related cognitive impairment.
- 35 14. A pharmaceutical composition according to claim 7, for treatment of a condition selected from the group consisting of sleep disorders, sexual disorders, eating disorders, obesitas, and headaches and other pains in conditions characterized by increased muscular tone.
- 40 15. A pharmaceutical composition according to claim 7 for improvement of motor functions, cognitive functions and related emotional disturbances, and after brain injury induced by traumatic, inflammatory, infectious, neoplastic, vascular, hypoxic or metabolic causes or brain injury induced by toxic reactions to



29

exogenous chemicals, wherein the exogenous chemicals are selected from the group consisting of substances of abuse, pharmaceutical compounds, environmental toxins.

- 5        16. A pharmaceutical composition according to claim 7 for treatment of a disorder related to substance abuse.
- 10       17. A pharmaceutical composition according to claim 7 for treatment of Alzheimer's disease or related dementia disorders.
- 15       18. Method for treating central nervous system disorders by administering a therapeutically active amount of a compound according to claims 1-3, to a mammal, including human being, suffering from such a central nervous system disorder.
19. Method according to claim 18, for treating a disorder defined in one or more of claims 7-17.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/009866

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D211/24 A61K31/445 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| P,X       | WO 2006/040156 A (CARLSSON RES AB A [SE];<br>DESMOND RICHARD [US]; DEVINE PAUL N [US];<br>SONE) 20 April 2006 (2006-04-20)<br>example 13                          | 1-19                  |
| A         | WO 01/46146 A (CARLSSON RES AB A [SE];<br>SVAN INGELA MARIANNE LF [SE]; CARLBERG<br>JENNY M) 28 June 2001 (2001-06-28)<br>cited in the application<br>claims 1,12 | 1-19                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2006

Date of mailing of the international search report

18/12/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Johnson, Claire

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/009866 3.9

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 18,19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

### Remark on Protest

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009866

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2006040156                             | A | 20-04-2006          | NONE                       |                     |
| WO 0146146                                | A | 28-06-2001          | AU 778183 B2               | 18-11-2004          |
|                                           |   |                     | AU 2570601 A               | 03-07-2001          |
|                                           |   |                     | BG 106845 A                | 30-04-2003          |
|                                           |   |                     | BR 0016635 A               | 15-10-2002          |
|                                           |   |                     | CA 2394606 A1              | 28-06-2001          |
|                                           |   |                     | CN 1420870 A               | 28-05-2003          |
|                                           |   |                     | CZ 20022074 A3             | 16-10-2002          |
|                                           |   |                     | EE 200200345 A             | 16-06-2003          |
|                                           |   |                     | EP 1240143 A1              | 18-09-2002          |
|                                           |   |                     | HK 1054228 A1              | 16-09-2005          |
|                                           |   |                     | HR 20020539 A2             | 31-08-2004          |
|                                           |   |                     | HU 0203874 A2              | 28-03-2003          |
|                                           |   |                     | JP 2003518096 T            | 03-06-2003          |
|                                           |   |                     | MX PA02006317 A            | 14-05-2004          |
|                                           |   |                     | NO 20022879 A              | 21-08-2002          |
|                                           |   |                     | NZ 519566 A                | 28-05-2004          |
|                                           |   |                     | NZ 531643 A                | 24-03-2005          |
|                                           |   |                     | PL 362251 A1               | 18-10-2004          |
|                                           |   |                     | SK 8662002 A3              | 04-02-2003          |
|                                           |   |                     | UA 73337 C2                | 15-10-2002          |
|                                           |   |                     | US 2003004169 A1           | 02-01-2003          |
|                                           |   |                     | ZA 200204813 A             | 17-06-2003          |

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL  
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional  
19 de abril de 2007 (19.04.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
WO 2007/042295 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>1</sup>:  
C07C 211/24 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61K 31/445 (2006.01)

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/EP2006/009866

(22) Fecha de Presentación Internacional:  
12 de octubre de 2006 (12.10.2006)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:  
0502254.6 13 de octubre de 2005 (13.10.2005) SE

(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con  
excepción de US): A. CARLSSON RESEARCH AB  
[SE/SE]; Arvid Wallgrens Backe 20, S-413 46 Göteborg  
(SE).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):  
SONESSON, Clas [SE/SE]; Ångslyckan 20, S-427 34  
Billdal (SE).

(74) Agente: VALEA AB; Lindholmospiren 5, S-417 56  
Göteborg (SE).

(81) Países designados (a menos que se indique lo  
contrario para cada clase de protección disponible):  
AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW,  
BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,  
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,  
PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

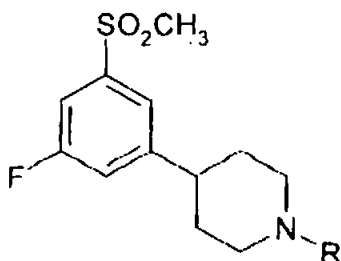
(84) Países designados (a menos que se indique lo  
contrario para cada clase de protección disponible):  
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY,  
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,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

Publicado:

— con informe internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, remítase a  
las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece  
al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: FENIL-PIPERIDINAS 3,5-DISUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LA NEUROTRANSMISIÓN DE  
DOPAMINA



(57) Extracto: La presente invención se refiere a  
compuestos que tienen efectos terapéuticos contra trastornos  
en el sistema nervioso central y, en particular, a  
fenilpiperidinas sustituidas de la Fórmula (1) en donde R es  
como se define en esta solicitud.

WO 2007/042295 A1

## **FENIL-PIPERIDINAS 3,5-DISUSTITUIDAS COMO MODULADORES DE LA NEUROTRANSMISIÓN DE DOPAMINA**

### **DESCRIPCIÓN**

#### **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a novedosos moduladores de neurotransmisión de dopamina y, más específicamente, a novedosas fenil-piperidinas disustituidas y su uso.

#### **Antecedentes de la invención**

La dopamina es un neurotransmisor en el cerebro. Desde este descubrimiento, hecho en la década de los años 50, se ha explorado intensamente la función de la dopamina en el cerebro. A la fecha, está bien establecido que la dopamina es esencial en varios aspectos de la función cerebral, incluidas las funciones motoras, cognitivas, sensoriales, emocionales y autónomas (por ejemplo, regulación del apetito, temperatura corporal, sueño). Por lo tanto, la modulación de la función dopaminérgica puede ser benéfica en el tratamiento de una amplia gama de trastornos que afectan las funciones cerebrales. De hecho, medicamentos que actúan directa o indirectamente en los receptores centrales de dopamina se usan comúnmente en el tratamiento de trastornos nerviosos y psiquiátricos, por ejemplo enfermedad de Parkinson y esquizofrenia. Sin embargo, productos farmacéuticos disponibles actualmente pueden tener efectos secundarios graves. Por ejemplo, los antagonistas de dopamina son conocidos por inducir efectos secundarios motores (extrapiramidales; EPS) y efectos secundarios mentales (por ejemplo, anhedonia, disforia y deterioro cognitivo), y los agonistas dopaminérgicos son conocidos por inducir discinesias y psicosis (Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. /McGraw-Hill, USA. Chapter 18, p 407 - 416, Chapter 22, p 509-512, p 515-516).

Un enfoque, adoptado por muchos investigadores para mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios de los productos farmacéuticos dopaminérgicos, es desarrollar novedosos ligandos de receptor de dopamina con selectividad en subtipos específicos de receptor de dopamina o con selectividad regional. Aún otra clase de compuestos, que actúan a través de sistemas de dopamina del cerebro, son estabilizadores dopaminérgicos, que han demostrado ser útiles en el tratamiento de trastornos nerviosos y psiquiátricos (A Ekesbo, PhD Thesis, Uppsala University, Sweden Functional consequences of dopaminergic degeneration, clinical and experimental studies using a novel stabilizer of dopaminergic systems: Ekesbo et al, (-)-OSU6162 inhibits levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease, *Neuroreport*, 8, 2567, 1997, Tedroff et al. Long-lasting improvement in motor function following (-)-OSU6162 in a patient with Huntington's disease. *Neurology*, 22; 53 1605-6, 1999, Gefvert O. et al, (-)-OSU6162 induces a rapid onset of antipsychotic effect after a single dose. A double-blind placebo-controlled pilot study *Scandinavian Society for Psychopharmacology, 41<sup>st</sup> Annual Meeting, Copenhagen Denmark Nordic Journal of Psychiatry* 54/2 93-94, April 2000; Carlsson et al. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41, 237, 2001; Carlsson et al. *Current Medicinal Chemistry*, 11, 267, 2004).

Otro compuesto dopaminérgico, que se ha denominado un estabilizador del sistema dopamina-serotonina, así como un agonista de receptor DA D<sub>2</sub> parcial, es el compuesto antipsicótico, recientemente lanzado, aripiprazol (Burns et al, *Pharm. Exp. Ther*, vol. 302, 381, 2002.). Más aún, compuestos denominados estabilizadores dopaminérgicos se han descrito en WO01/46145, WO01/46146, Pettersson et al. The development of ACR16. A new class of dopaminergic stabilizers. *Society for Neuroscience 32<sup>nd</sup> Annual Meeting, Abstract 2002, Vol. 28 part 1 1028, Orlando USA 2002*; and Nyberg et al Efficacy and tolerability of the new dopamine stabiliser ACR16 a randomised placebo-controlled add-on study in patients with

44

schizophrenia 12th BIENNIAL WINTER WORKSHOP ON SCHIZOPHRENIA, 7-13 February 2004, Davos, Switzerland.

Los efectos farmacológicos típicos, que son característicos de los estabilizadores dopaminérgicos como se describe en WO01/46145, WO01/46146 y Pettersson et al. 2002, se pueden resumir en: 1) mayor recambio ("*increased turnover*") de dopamina en las áreas terminales de las proyecciones dopaminérgicas ascendentes del cerebro mamífero; 2) ausencia de efectos conductuales, o solamente efectos conductuales débiles en ratas tratadas de otra manera; y 3) inhibición de los efectos conductuales inducidos por compuestos psicoestimulantes o psicotomiméticos en la rata. En la presente invención esto se designa perfil de estabilizador dopaminérgico.

Es sabido que ciertos compuestos farmacéuticamente activos, que se emplean en el tratamiento de trastornos nerviosos y psiquiátricos (especialmente compuestos anti-psicóticos y antidepresivos) pueden tener efectos indeseados sobre aquellos canales cardiacos de potasio, que se encuentran implicados en la repolarización eléctrica de las células cardiacas, designados comúnmente canales hERG (canal de potasio dependiente de voltaje codificado por el gen relacionado ether-a-go-go humano - *ether-a-go-go related gene encoded voltage-dependent potassium channel*) o canales  $I_{Kr}$  (corriente de potasio de rectificación tardía con activación rápida). Medicamentos que bloquean estos canales pueden inducir arritmia ventricular (Torsade de Pointes, TdP), la cual lleva a una muerte súbita en sujetos por lo demás sanos. La indicación de que un medicamento podría tener efectos indeseados sobre la repolarización cardiaca se aprecia por la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, que se considera un marcador sustituto del riesgo de TdP. Se ha retirado del mercado un número de medicamentos debido a los efectos secundarios inaceptables relacionados con la arritmia cardiaca (J.

Cardiovasc Electrophysiol. 15, 475, 2004., Eur J. Pharm., 450, 37, 2002, Cardiovascular Research, 58, 32, 2003)

Esta invención se refiere al campo del tratamiento de mamíferos que sufren de trastornos del SNC, en los cuales los síntomas pueden estar influidos por funciones dopaminérgicas, donde el tratamiento comprende administrar al citado mamífero una cantidad de un nuevo tipo de compuesto, con un perfil de estabilizador dopaminérgico. Además, los compuestos exhiben baja afinidad en canales cardíacos de potasio, reduciendo el riesgo de efectos secundarios cardíacos graves.

### **Descripción del Arte Previo**

En el arte previo se han divulgado compuestos pertenecientes a la clase de 4-(fenil)-N-alkil-piperidinas sustituidas. Entre estos compuestos, algunos son inactivos en el SNC, algunos exhiben perfiles farmacológicos serotoninérgicos o serotoninérgicos/dopaminérgicos mixtos, mientras algunos son agonistas totales o parciales de receptor de dopamina o antagonistas, con alta afinidad para receptores de dopamina.

Se conoce un número de derivados de 4-fenilpiperidina. EP0369887 divulga 4-(meta-trifluorometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas para el tratamiento de ansiedad. WO00/03713 divulga un método para el tratamiento de esquizofrenia y otras disfunciones del sistema de dopamina usando 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinas sustituidas.

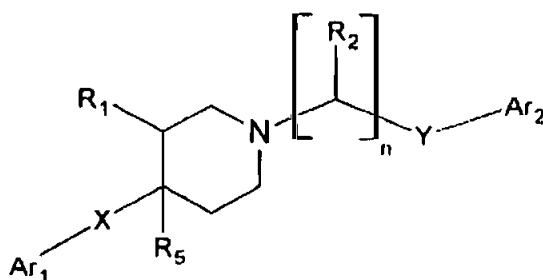
Glennon et al. (Patente de los Estados Unidos 6,057,371) reivindican un método para tratar un trastorno del SNC asociado con el receptor sigma, que comprende la administración de arilaminas, incluidas arilpiperidinas, que son no sustituidas o mono-sustituidas en el anillo arilo. Los compuestos exhiben una alta afinidad de unión con respecto al receptor sigma. WO 91/095954 manifiesta que el término "alta afinidad" quiere significar un compuesto que exhibe una IC<sub>50</sub> de menos de 100 nM en el

~16

estudio contra  $^3\text{H}$ -DTG descrito en Weber et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 83: 8784-8788). Específicamente, WO 91/095954 divulga composiciones relacionadas con "*the discovery that certain phenylalkyl-amine, aminotetraline, piperazine, piperidine and related derivatives have high binding to the sigma receptor and unexpectedly low binding for the PCP and DA receptors*" (see page 11, lines 33-36).

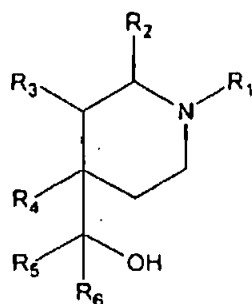
WO 91/095954 y WO 93/00313 requieren que los compuestos tengan una alta afinidad de unión al receptor sigma y no divulgan que los compuestos son farmacológicamente activos en la ausencia de afinidad de receptor sigma. Además, estudios clínicos que investigaron las propiedades de ligandos de receptor sigma en pacientes esquizofrénicos no han producido indicios de actividad anti-psicótica, ni actividad en cualquier otro desorden del SNC. Dos de los antagonistas selectivos del receptor sigma más ampliamente estudiados, BW234U (Rimcazole) y BMY14802, han fallado ambos en estudios clínicos en pacientes esquizofrénicos (Borison et al, 1991, *Psychopharmacol Bull* 27(2): 103-106; Gewirtz et al, 1994, *Neuropsychopharmacology* 10:37-40).

WO97/23216 divulga análogos de piperidina 4-sustituida con la fórmula:



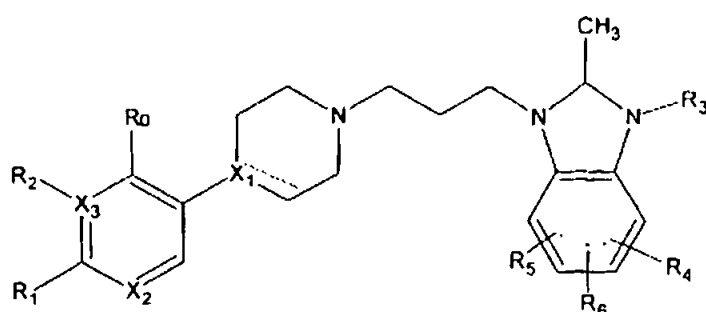
en la cual  $R_5$  puede seleccionarse de OH, y  $Ar_1$  puede sustituirse. Tales compuestos se emplean para tratar trauma del SNC, psicosis y trastornos neurodegenerativos, entre otros, mediante bloqueo selectivo de subtipos de receptor NMDA.

US 4485109 divulga compuestos con la fórmula:



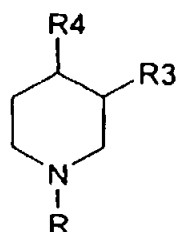
que se emplean como agentes psicoterapéuticos, particularmente como antidepresivos.

EP 1177792 divulga, entre otros, compuestos con la estructura:



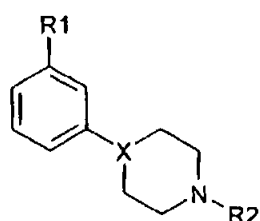
que poseen actividad dopaminérgica – particularmente como ligandos de receptor D4 – y que son útiles para el tratamiento de trastornos de alta búsqueda de novedad ("*novelty-seeking disorders*").

WO98/51668 divulga derivados de piperidina sustituida de la fórmula:

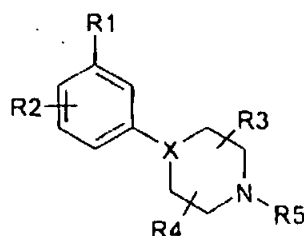


que poseen propiedades como neurotransmisor de monoamina, es decir, inhibidores de la recaptura de dopamina, serotonina, noradrenalina. Se afirma que los compuestos son útiles en el tratamiento de parkinsonismo, depresión, pseudo-demencia, obesidad, narcolepsia, drogadicción y/o abuso de drogas, trastornos de deficiencia de atención e hiperactividad, demencia senil o disfunciones de la memoria.

Además, se sabe que los compuestos con las fórmulas II (WO01/46145) y III (WO 01/46146) poseen propiedades de estabilizador dopaminérgico.



Fórmula I



Fórmula II

En fórmula I;

X es, *entre otros*, CH,  $R_1$  se selecciona del grupo conformado por  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SOR}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_3$ ,  $\text{COR}_3$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONHR}_3$ ,  $\text{CF}_3$  (siempre que X sea CH o C) F, Cl, Br, I (en donde  $R_3$  es como se especifica a continuación);

$R_2$  se selecciona del grupo conformado por  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquilo, alilo,  $\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ , 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, o  $-(\text{CH}_2)\text{-R}_4$  (en donde  $R_4$  es como se especifica a continuación);

$R_3$  se selecciona del grupo conformado por  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alquilo,  $\text{CF}_3$ , o  $\text{N}(\text{R}_2)_2$ ;

$R_4$  se selecciona del grupo conformado por  $\text{C}_3\text{-C}_6$  cicloalquilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano.

En fórmula II;

X es, *entre otros*, CH,  $R_1$  se selecciona del grupo conformado por  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SOR}_7$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_7$ ,  $\text{COR}_7$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CONHR}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , F, Cl, Br, I (en donde  $R_3$  es como se especifica a continuación), 3-tiofeno, 2-tiofeno, 3-furano, 2-furano;

$R_2$  se selecciona del grupo conformado por F, Cl, Br, I, CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ , OH,  $\text{NH}_2$

$R_3$  y  $R_4$  son independientemente H o  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquilo;

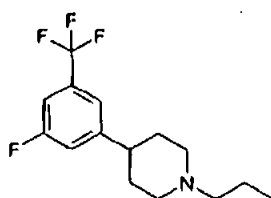
R<sub>5</sub> se selecciona del grupo conformado por C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, alilo, CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, o

-(CH<sub>2</sub>)-R<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona del grupo conformado por C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano.

R<sub>7</sub> se selecciona del grupo conformado por C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, CF<sub>3</sub> o N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.

No obstante, WO01/46145 (Fórmula I) ni WO01/46146 (Fórmula II) divulgan datos farmacológicos para la 3,5-disustitución en el anillo fenilo divulgado en la presente invención. La siguiente estructura es conocida como un ejemplo de síntesis en WO01/46146 (Ejemplo 44, 4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil-] 1-propilpiperidina).



Ejemplo 44 en  
WO01/46146

Además, no existe orientación en WO01/46145 (Fórmula I) ni WO01/46146 (Fórmula II) sobre cómo obtener potentes estabilizadores dopaminérgicos.

Subsiste una necesidad de compuestos nuevos, farmacológicamente activos, especialmente útiles en el tratamiento de trastornos en el sistema nervioso central, que tengan una mayor potencia como estabilizadores dopaminérgicos. Es también deseable que cualquier compuesto farmacéuticamente activo similar tenga una propensión reducida a efectos secundarios, particularmente en lo que respecta a la arritmia cardíaca.

### Sumario de la Invención

El objeto de la presente invención es proveer compuestos novedosos farmacéuticamente activos, especialmente útiles en el tratamiento de trastornos en el sistema nervioso central, con una potencia incrementada como estabilizadores dopaminérgicos (véase Tabla 1, columna 1), con una baja propensión a bloquear el canal hERG (véase Tabla 1, columna 2). Estos compuestos poseen ventajas particulares con respecto a efectos secundarios reducidos, particularmente efectos secundarios cardíacos.

La 3,5-disustitución en la presente invención mejora sorprendentemente la potencia y eficacia, comparada con patrones de sustitución alternativos (por ejemplo, la 3,4-disustitución en la cual la posición 4 es halógeno) o monosustitución (posición 3). Adicionalmente, los compuestos de la presente invención exhiben una menor afinidad para el canal hERG, comparados con los compuestos del arte previo.

Las sustancias de acuerdo con la presente invención se han evaluado biológicamente en la rata, donde se ha descubierto que actúan preferencialmente en sistemas dopaminérgicos en el cerebro. Tales sustancias poseen efectos sobre índices bioquímicos en el cerebro con los rasgos característicos de los antagonistas de dopamina. No obstante, las sustancias de acuerdo con la invención no evidencian efectos inhibidores sobre la locomoción espontánea en un amplio rango de dosis. Además, las sustancias de acuerdo con la invención pueden inducir una ligera activación conductual, en particular si la actividad locomotora de referencia es baja. No obstante, las sustancias en la presente invención inhiben la activación conductual inducida por psicoestimulantes y psicotomiméticos.

Las sustancias de acuerdo con la presente invención exhiben baja potencia en inhibir el canal hERG, medida por  $IC_{50}$  en un estudio Rapid ICE [*Rapid Ion Channel Electrophysiology*, Electrofisiología de canales iónicos rápidos] (para mayores detalles, véase la sección experimental), indicando

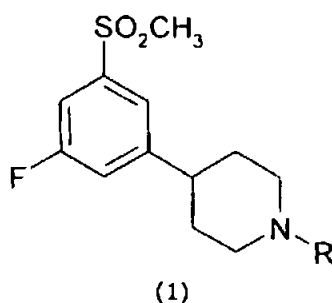
51

un riesgo bajo para la prolongación del intervalo QT y arritmia en el hombre.

### Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se refiere a novedosas piperidinas en la forma de base libre o sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas, que contienen los compuestos citados, y al uso de los compuestos citados en la fabricación de productos farmacéuticos, que son neurotransmisores de dopamina, y terapia.

Más precisamente, la presente invención se refiere a compuestos de piperidina de Fórmula 1:



en donde R se selecciona del grupo conformado por C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo y alilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En incorporaciones particulares, R se selecciona del grupo conformado por n-propilo y etilo.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para tratar trastornos del sistema nervioso central administrando una cantidad terapéuticamente activa de los compuestos de fórmula 1 o su sal farmacéuticamente aceptable a un mamífero, incluido un humano, que sufre de un trastorno del sistema nervioso central. Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para tratar cualesquiera de los trastornos enumerados en esta solicitud, administrando una cantidad terapéuticamente activa de los compuestos de fórmula 1, o su sal farmacéuticamente

52

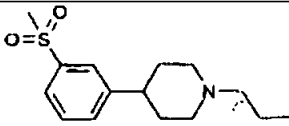
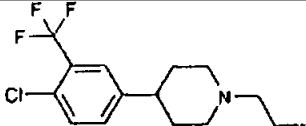
aceptable, a un mamífero, incluido un humano, que sufre del citado trastorno.

La inclusión de dos sustituyentes en el anillo arilo de tales compuestos – uno en la posición 3 (meta 1) y el otro en la posición 5 (meta 2) – aumenta su potencia en modular la neurotransmisión de dopamina. El aumento sin precedentes en potencia de estos compuestos 3,5-disustituídos, comparados con los mono-sustituídos, o los compuestos 3,4-disustituídos se ilustra en la **TABLA 1**.

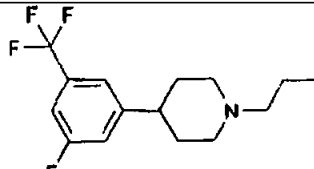
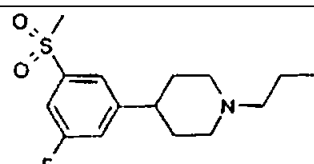
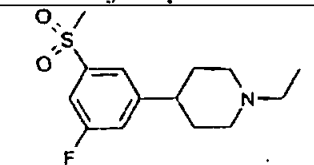
Además, se ha descubierto que la 3,5 disustitución en la presente invención disminuye los efectos secundarios relacionados con la arritmia cardiaca, medidos por el efecto de estos compuestos sobre el canal de potasio hERG (Rapid Ice). La reducción sin precedentes en los efectos secundarios de tales compuestos sustituídos se ilustra en la **TABLA 1**.

**Tabla 1:** Efectos de los compuestos de la presente invención sobre la reducción de la hiperlocomoción inducida por anfetaminas (valores ED<sub>50</sub> calculados) y afinidad para el canal iónico hERG (valores IC<sub>50</sub>).

Se incluyen asimismo ejemplos comparativos del arte previo. Para métodos y cálculos estadísticos, véase las pruebas incluidas.

|                                                                                                                            | ED <sub>50</sub> amf*<br>μmol/kg | Rapid ICE<br>(IC <sub>50</sub> , nM) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Ejemplos comparativos</b>                                                                                               |                                  |                                      |
| <div><br/>Ejemplo 6 de WO01/46145</div> | 52                               | No probado                           |
| <div><br/>Ejemplo 9 de WO01/46146</div> | 34                               | 610                                  |

53

|                                                                                                               |    |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|
| <br>Ejemplo 44 en WO01/46146 | 14 | 1500  |
| <b>Ejemplos</b>                                                                                               |    |       |
| <br>Ejemplo 1                | 12 | 9800  |
| <br>Ejemplo 2                | 28 | 21670 |

\* Efectos de compuestos en la presente invención sobre la reducción de la hiperlocomoción inducida por anfetamina. Se incluyen igualmente ejemplos comparativos del arte previo. Para métodos y cálculos estadísticos, véase las pruebas adjuntas.

Una observación importante es que la presencia de los sustituyentes F y  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  en las posiciones meta 1 y meta 2 en el anillo fenilo mejora la eficacia y la potencia del estabilizador dopaminérgico, comparado con la monosustitución ó 3,4 disustitución (por ejemplo, el Ejemplo 6 de WO01/46145 y el Ejemplo 9 de WO01/46146), pero también reduce la afinidad para el canal hERG. Como regla general, tal resultado no se habría predicho.

Un objetivo de la presente invención es proveer nuevos compuestos para uso terapéutico y, más precisamente, compuestos para la modulación de sistemas dopaminérgicos en el cerebro mamífero, incluido el cerebro humano. Preferiblemente, tales compuestos tienen efectos secundarios reducidos con respecto a la inhibición de canal de potasio cardíaco.

34

relacionado con la edad) y evolutivos (tales como trastornos del espectro de autismo, ADHD, parálisis cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette), así como luego de lesión cerebral. Tal lesión cerebral puede ser inducida por causas traumáticas, inflamatorias, infecciosas, neoplásicas, vasculares, hipóxicas o metabólicas o por reacciones tóxicas a químicos exógenos, en donde los químicos exógenos se seleccionan del grupo conformado por sustancias de abuso, compuestos farmacéuticos y toxinas ambientales. Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo conformado por trastornos del sueño, trastornos sexuales, trastornos alimenticios, obesidad y jaquecas y otros dolores, en enfermedades caracterizadas por un tono muscular aumentado. Pueden usarse asimismo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o trastornos relacionados con la demencia.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con la invención pueden usarse asimismo en trastornos conductuales diagnosticados usualmente por primera vez en la infancia, niñez o adolescencia, así como en trastornos de control de los impulsos.

Pueden emplearse también para tratar trastornos de toxicomanía, así como trastornos caracterizados por uso indebido de alimentos.

Las indicaciones neurológicas incluyen el uso de los compuestos y sus composiciones para mejorar la función mental y motora en la enfermedad de Parkinson, discinesias (incluidas discinesias inducidas por L-DOPA), y en síndromes relacionados de Parkinson. Pueden emplearse además para mejorar contracciones nerviosas (tics) y temblor de diferentes orígenes. Más aún, pueden utilizarse para aliviar el dolor en enfermedades caracterizadas por un tono muscular aumentado.

43

Otro objeto de la invención es proveer compuestos con efectos terapéuticos luego de la administración oral.

Las estructuras sustituidas preferidas son

1-etil-4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]piperidina

4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina

1-alil-4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]piperidina

Los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención poseen propiedades moduladoras de dopamina y son útiles en tratar numerosos trastornos del sistema nervioso central, incluidos trastornos psiquiátricos y nerviosos. Particularmente, los compuestos y sus composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en el tratamiento de trastornos del SNC donde el sistema dopaminérgico es disfuncional debido a causas directas o indirectas.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con la invención pueden utilizarse para mejorar todas las formas de psicosis, incluida esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes, así como trastornos psicóticos inducidos por medicamentos y trastorno bipolar. Pueden usarse igualmente en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo conformado por psicosis yatrógenas y no yatrógenas y alucinaciones.

Trastornos del estado de ánimo y ansiedad, incluidas la depresión y la enfermedad obsesivo-compulsiva, pueden tratarse asimismo con los compuestos y composiciones de acuerdo con la invención.

Compuestos con efectos moduladores en sistemas dopaminérgicos pueden usarse igualmente para mejorar las funciones cognitivas y en el tratamiento de alteraciones emocionales relacionadas con el envejecimiento, trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, demencia y deterioro cognitivo

Se pueden utilizar igualmente en el tratamiento de la enfermedad de Huntington y demás trastornos del movimiento, así como trastornos del movimiento inducidos por drogas. Síndromes de piernas inquietas y trastornos relacionados, así como narcolepsia, pueden tratarse igualmente con los compuestos de acuerdo con la invención.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de Fórmula 1, como se ilustra anteriormente, en donde R se selecciona del grupo conformado por C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilos y alilo, o su sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de preparaciones farmacéuticamente activas para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central. El trastorno del sistema nervioso central puede ser uno o más de los trastornos descritos anteriormente. En incorporaciones particulares del uso, R se selecciona del grupo conformado por n-propilo y etilo.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención han demostrado exhibir un perfil de estabilizador dopaminérgico con potencia mejorada (Tabla 1). Poseen efectos sobre los índices bioquímicos en el cerebro con los rasgos característicos de los antagonistas de dopamina, por ejemplo, produciendo aumentos en las concentraciones de metabolitos de dopamina. En rata, el Ejemplo 1 aumenta el ácido 3,4 dihidroxifenilacético (DOPAC) en el cuerpo estriado a 318 % de control con 100 µmol/kg s.c. El Ejemplo 2 aumenta el DOPAC a 292 % con 100 µmol/kg s.c.

Los compuestos de esta invención no muestran efectos en la locomoción espontánea sobre un amplio rango de dosis (1-100 µmol/kg s.c.).

En algunos casos, en particular cuando la actividad de referencia es baja, pueden inducir una ligera activación conductual. La activación conductual es limitada, no alcanzando los profundos aumentos en actividad inducidos por agonistas dopaminérgicos directos o indirectos. Por otra parte, las sustancias preferidas disminuyen el aumento en actividad, inducido por

agonistas dopaminérgicos directos o indirectos, es decir, d-anfetamina y congéneres (**Tabla 1**).

Por consiguiente, los compuestos de esta invención muestran un perfil de estabilizador dopaminérgico con potencia mejorada o conservada (**Tabla 1**) comparados con los compuestos de fórmula I y II. Adicionalmente, el patrón de sustitución específico disminuyó la potencia en inhibir el canal hERG.

Dada la implicación de la dopamina en una gran variedad de funciones del SNC y las deficiencias clínicas de los productos farmacéuticos disponibles en la actualidad que actúan sobre los sistemas dopamina, la novedosa clase de moduladores dopaminérgicos presentados en esta invención pueden demostrar que, en términos de eficacia así como de efectos secundarios reducidos, son superiores a los compuestos dopaminérgicos conocidos en este momento en el tratamiento de varios desórdenes relacionados con disfunciones del SNC.

Además, se ha comprobado que los compuestos de la presente invención exhiben una elevada estabilidad metabólica en microsomas de hígado de rata, medida como renovación en 15 minutos (Ejemplo 1, 5%, Ejemplo 2, 0%), y alta biodisponibilidad oral en rata, ejemplificada por el Ejemplo 2 (alrededor de 85%).

En consecuencia, estos compuestos son apropiados para la preparación de productos farmacéuticos administrados por vía oral. No existe indicación en el arte previo sobre cómo obtener compuestos con este efecto sobre el comportamiento y los sistemas de dopamina en el cerebro.

### **Farmacología**

Existe evidencia de que la neurotransmisión dopaminérgica en el SNC se altera en enfermedades psiquiátricas y nerviosas. En muchas instancias, por

52

ejemplo en esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno bipolar y en demencia, son útiles pero no óptimas las farmacoterapias basadas en antagonismo o agonismo en receptores de dopamina. En años recientes se han hecho ingentes esfuerzos en descubrir compuestos novedosos y selectivos para subtipos de receptor de dopamina (D1, D2, D3, D4, D5), con el objeto de mejorar la eficacia y reducir los efectos secundarios.

La presente invención ofrece otro principio para productos terapéuticos novedosos, basados en interacciones con el sistema dopamina. La invención provee compuestos que, como su característica principal, tienen efectos estabilizadores sobre el sistema dopaminérgico en el cerebro.

#### **Descripción de modelos animales utilizados en la invención**

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen efectos sobre la neuroquímica del cerebro, similares a los antagonistas en los receptores de dopamina D2 (es decir, incrementos dependientes de la dosis del metabolito de dopamina DOPAC, en regiones corticales, estriadas y límbicas del cerebro). Los compuestos de acuerdo con la invención no muestran efectos sobre la locomoción espontánea, o sólo exhiben efectos inhibitorios limitados. Bajo ciertas condiciones, pueden inducir una activación conductual. La activación conductual es limitada, no alcanzando los profundos incrementos en actividad inducidos por agonistas de receptor de dopamina directos o indirectos. No obstante, las sustancias preferidas reducen el aumento en actividad, inducido por el agonista dopaminérgico indirecto d-anfetamina. El aumento en actividad luego del tratamiento con d-anfetamina es un modelo estándar de hiperdopaminergia (**Tabla 1**). En este modelo, la neurotransmisión dopaminérgica se aumenta por la administración sistémica de d-anfetamina con una dosis que es lo suficientemente alta para producir un gran aumento en la actividad locomotora. La capacidad de un compuesto de antagonizar esta hiperactividad refleja propiedades anti-dopaminérgicas, que son parte del

59

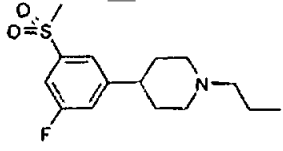
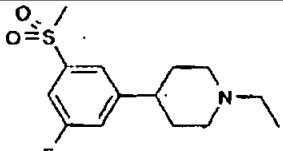
perfil del estabilizador dopaminérgico. Más aún, el antagonismo de la hiperactividad inducida por d-anfetamina se emplea ampliamente como análisis estándar de actividad anti-psicótica (véase *Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 68*, p 793-795).

Otro modelo animal de actividad anti-psicótica se basa en la administración del antagonista de glutamato MK-801. Los antagonistas de glutamato (es decir, antagonistas de NMDA), pueden inducir psicosis en el hombre (véase *Psychopharmacology, 4th Generation of progress Chapter 101*, p. 1205 and 1207) e inducir aberraciones conductuales en animales. Por consiguiente, la capacidad de un medicamento combatir la esquizofrenia y estados psicóticos puede medirse utilizando modelos conductuales basados en estados hipoglutaminérgicos, inducidos experimentalmente. En este estudio se empleó el antagonista de NMDA, MK-801 (0.7 mg/kg i.p.) para crear un estado hipoglutamatérgico donde las ratas presentan un comportamiento hiperactivo anormal. Dependiendo de la dosis, los compuestos en la presente invención reversan la aberración conductual inducida por MK-801 (véase **Tabla 2**).

Se sabe que los sistemas dopaminérgicos del cerebro interactúan fuertemente con otros sistemas transmisores (véase *Psychopharmacology, 4th Generation of progress, Chapter 101*, pages 1208-1209). Tales interacciones pueden explicar los poderosos efectos de los estabilizadores dopaminérgicos sobre las aberraciones conductuales inducidas por el antagonista de glutamato MK-801, si bien estas aberraciones no se basan principalmente en cambios en la transmisión dopaminérgica, o son causadas por ellos.

**Tabla 2.** Efectos de los compuestos de la presente invención sobre la actividad locomotora en ratas pre-tratadas con MK-801 (0.7 mg/kg i.p. 90 minutos antes del compuesto de prueba). Los animales se pusieron en los medidores de motilidad inmediatamente después de la administración del

compuesto de prueba y se registró la actividad locomotora entre 30 y 60 minutos luego de la administración (conteos/30 mm ± SEM).

|                                                                                                            | Grupo de control | MK-801 0.7 mg/kg i.p | MK + Ejemplo 100 µmol / kg |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------------|
| <div><br/>Ejemplo 1</div> | 47 ± 12          | 58630 ± 9344         | 20858 ± 4658<br>(P=0.01)   |
| <div><br/>Ejemplo 2</div> | 31 ± 9.6         | 58753 ± 10982        | 24012 ± 5511<br>(P=0.03)   |

Uso terapéutico de estabilizadores dopaminérgicos

La invención reivindicada provee compuestos que, como su principal característica, poseen efectos estabilizadores sobre el sistema dopaminérgico en el cerebro. Estos compuestos son útiles para tratar trastornos del SNC, en los cuales los síntomas pueden verse afectados por funciones dopaminérgicas. En apoyo de esta aseveración, sírvase consultar las siguientes referencias:

- \* En apoyo de esquizofrenia y psicosis, los solicitantes remiten a Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 26, p. 295-301);
- \* enfermedad de Parkinson (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 26, p 295, Chapter 1479-1482);
- \* trastornos de ansiedad (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 21, p. 227 and 237, Chapter 111, p. 1317-1318 and 1320);
- \* trastornos del estado de ánimo (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 80, p. 921- 928; and
- \* Drogadicción (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 25, p. 283 and 292, Chapter 66, p. 759-760, Chapter 147, p. 1725 (véase además Nisell et al, "Systemic Nicotine-Induced Dopamine Release in the Rat Nucleus Accumbens is Regulated by Nicotinic receptors in the Ventral

Tegmental Area; Synapse (1994) 16: 36-44). Chapter 149, p. 1745-1747 and 1751-1752). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats Di Chiara et al *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 5274, 1988. Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine *Ann N.Y. Acad Sci* 877, 461, 1999.

Como se indica por estas referencias, los estados aducidos se reconocen en el arte como enfermedades que conciernen a la neurotransmisión dopaminérgica.

Más aún, se considera ampliamente que la interacción farmacológica con la neurotransmisión dopaminérgica es útil en el tratamiento de varios trastornos del SNC, que por lo general no se cree que sean causados directamente por alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica. Por ejemplo, los síntomas de la enfermedad de Huntington y otros trastornos del movimiento pueden tratarse con agentes dopaminérgicos debido a la implicación de la dopamina en las funciones motoras (véase *Psychopharmacology 4th Generation of progress*, Chapter 26, p. 295-301). Análogamente, se sabe que los trastornos cognitivos (véase *Psychopharmacology 4th Generation of progress* Chapters 25, p. 292, Chapter 120, p. 1417 and 1420, Chapter 123, p. 1447 and 1452 and 1455-1457), autismo (véase *Psychopharmacology 4th Generation of progress* Chapter 142, p. 1653 and 1661), trastornos por déficit de atención con hiperactividad (véase *Psychopharmacology 4<sup>th</sup> Generation of progress* Chapter 141, p. 1643 and 1649-1650), trastornos sexuales (véase *Psychopharmacology 4<sup>th</sup> Generation of progress* Chapters 65, p. 743-746 and Chapter 22, p. 245 and 254) y trastornos alimenticios (véase *Psychopharmacology 4<sup>th</sup> Generation of progress* Chapters 137, p. 1600, Chapter 138, p. 1609-1610 and 1612) pueden tratarse con agentes que fortalecen la transmisión dopaminérgica. En consecuencia, las referencias



ya citadas apoyan el argumento de que los compuestos de la invención serían útiles en el tratamiento de tales enfermedades.

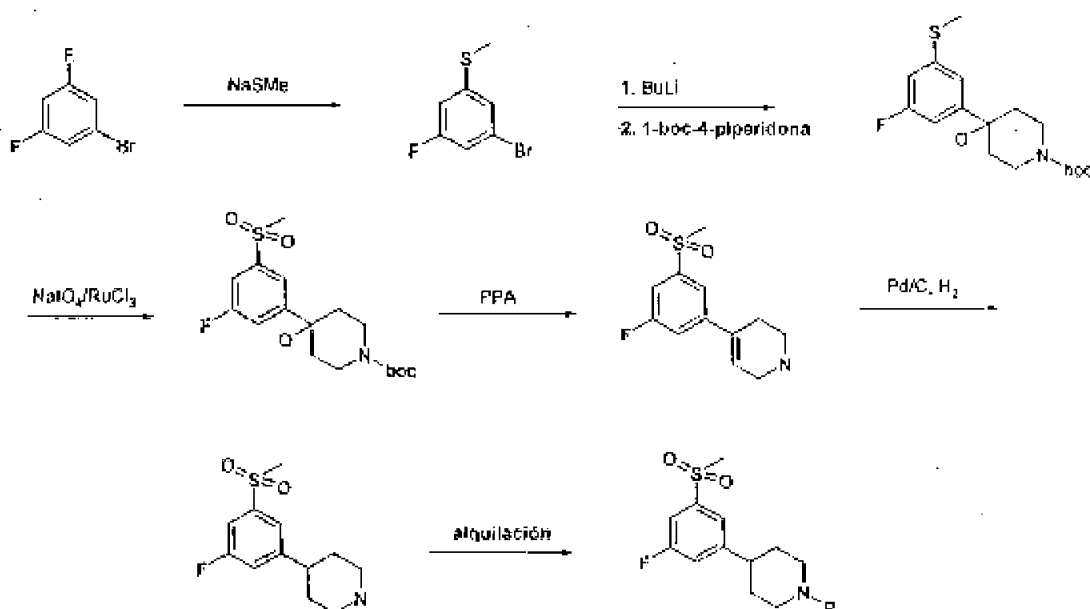
Es ampliamente reconocido que la inhibición del canal hERG puede inducir graves efectos secundarios cardiacos, incluida la arritmia letal (J. Cardiovasc Electrophysiol. 15, 475, 2004., Eur J. Pharm., 450, 37, 2002; Cardiovascular Research, 58, 32, 2003). Por consiguiente, en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos del SNC se buscan compuestos con afinidad mínima en el canal hERG, lo cual lleva a un amplio margen de seguridad.

### **MÉTODOS DE PREPARACIÓN**

Los compuestos de la invención pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema 1. No obstante, la invención no se limita a estos métodos. Los compuestos pueden prepararse también como se describe para los compuestos estructuralmente relacionados en el arte previo. Las reacciones pueden llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos estándar<sup>1,2</sup> o como se describe en los ejemplos prácticos. Los materiales de partida para los procesos descritos en la presente solicitud son conocidos o pueden prepararse fácilmente por métodos convencionales a partir de productos químicos disponibles en el comercio.

Las personas expertas en el arte observarán que, con el fin de obtener los compuestos de la invención en una manera alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, los pasos individuales del proceso ya mencionado pueden realizarse en un orden diferente, y/o las reacciones individuales pueden llevarse a cabo en una etapa diferente en la ruta general (es decir, pueden efectuarse transformaciones químicas en intermedios diferentes a los asociados anteriormente con una reacción particular).

Esquema 1



## Ref.

1. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations  
Richard C. Larock, 22 October, 1999 Wiley-VCH  
ISBN: 0471190314
2. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Edition.  
Michael B. Smith, Jerry March, January 15, 2001 Wiley-Interscience  
ISBN: 0471585890

Tal como se emplea en esta solicitud, el término C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo se refiere a un alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono en cualquier forma isomérica. Las diferentes fracciones carbono se definen en la siguiente forma: Alquilo se refiere a un radical hidrocarburo aromático e incluye formas no ramificadas, tales como metilo, etilo, n-propilo. El término "alilo" se refiere al grupo -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>.

El término "paciente" empleado en esta solicitud se refiere a un individuo necesitado del tratamiento de acuerdo con la invención.

64

El término "tratamiento" empleado en esta solicitud se refiere tanto al tratamiento, con el fin de curar o aliviar una enfermedad o afección, como a la terapia, con el fin de evitar la evolución de una enfermedad o afección. El tratamiento puede realizarse en forma aguda o crónica.

Ácidos orgánicos e inorgánicos pueden emplearse para formar sales de adición de ácido, no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la invención. Sales apropiadas de adición de ácido de los compuestos de la presente invención incluyen los formados con sales farmacéuticamente aceptables tales como sales toluensulfonato, metanosulfonato, fumarato, clorhidrato, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, nitrato, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, carboxilato alifático, alicíclico, aromático o heterocíclico, succinato, maleato, fumarato, gluconato, glicolato, saccarato, ascorbato, acetato, propionato, benzoato, piruvato, pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)], fosfato, fosfato ácido, sulfato o bisulfato. Estas sales se preparan fácilmente por métodos conocidos en el arte. Hay que entender asimismo que los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas.

La composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con la invención puede incluir asimismo sustancias empleadas para facilitar la producción de la preparación farmacéutica o la administración de las preparaciones. Tales sustancias son bien conocidas por personas expertas en el arte y pueden ser, por ejemplo, coadyuvantes, sustancias portadoras y preservantes farmacéuticamente aceptables.

En la práctica clínica los compuestos empleados de acuerdo con la presente invención se administrarán normalmente por vía oral, rectal, nasal o mediante inyección, en la forma de preparaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo, o bien como base libre o bien como una sal

65

de adición de ácido, no tóxica, farmacéuticamente aceptable, tal como la sal clorhidrato, lactato, acetato, sulfamato, en asociación con una sustancia portadora farmacéuticamente aceptable. La sustancia portadora puede ser una preparación sólida, semisólida o líquida. Usualmente la sustancia activa constituirá entre 0.1 y 99% en peso de la preparación, más específicamente entre 0.5 y 20% en peso para las preparaciones previstas para inyección y entre 0.2 y 50% en peso para las preparaciones apropiadas para administración oral.

Para producir preparaciones farmacéuticas que contienen el compuesto de acuerdo con la invención en la forma de unidades farmacéuticas para aplicación oral, el compuesto seleccionado puede mezclarse con un excipiente sólido, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones tales como almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina, derivados de celulosa, un aglutinante tal como gelatina o polivinilpirrolidona, y un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilén glicol, ceras, parafina, y similares, y luego comprimirse en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como ya se describió, pueden recubrirse con una solución de azúcar concentrada, la cual puede contener, por ejemplo, goma arábica, gelatina, talco, dióxido de titanio, y similares. Alternativamente, la tableta puede recubrirse con un polímero conocido por la persona experta en el arte, disuelto en un disolvente orgánico fácilmente volátil o en una mezcla de disolventes orgánicos. A estos recubrimientos pueden agregarse colorantes, con el fin de distinguir fácilmente entre tabletas que contienen diferentes sustancias activas o diferentes cantidades del compuesto activo.

Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas, la sustancia activa puede combinarse, por ejemplo, con un aceite vegetal o polietilén glicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos de la sustancia activa usando cualquiera de los excipientes mencionados para tabletas, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones (por ejemplo,

CP

almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina), derivados de celulosa o gelatina. Incluso líquidos o semisólidos del medicamento pueden envasarse en cápsulas de gelatina duras. Ejemplos de formulaciones en cápsulas y en tabletas, apropiadas para administración oral se indican a continuación:

| <b>Tableta I</b>                        | <b>mg/tableta</b> |
|-----------------------------------------|-------------------|
| Compuesto                               | 100               |
| Lactosa Ph. Eur                         | 182.75            |
| Croscarmelosa sódica                    | 12.0              |
| Pasta de almidón de maíz (5% p/v pasta) | 2.25              |
| Estearato de magnesio                   | 3.0               |

| <b>Tableta II</b>                   | <b>mg/tableta</b> |
|-------------------------------------|-------------------|
| Compuesto                           | 50                |
| Lactosa Ph. Eur                     | 223.75            |
| Croscarmelosa sódica                | 6.0               |
| Almidón de maíz                     | 15.0              |
| Polivinilpirrolidona (5% p/v pasta) | 2.25              |
| Estearato de magnesio               | 3.0               |

| <b>Tableta III</b>                      | <b>mg/tableta</b> |
|-----------------------------------------|-------------------|
| Compuesto                               | 1.0               |
| Lactosa Ph. Eur                         | 93.25             |
| Croscarmelosa sódica                    | 4.0               |
| Pasta de almidón de maíz (5% p/v pasta) | 0.75              |
| Estearato de magnesio                   | 1.0               |

| <b>Cápsula</b>  | <b>mg/cápsula</b> |
|-----------------|-------------------|
| Compuesto       | 10                |
| Lactosa Ph. Eur | 488.5             |
| Magnesio        | 1.5               |

6A

Unidades farmacéuticas para aplicación rectal pueden ser soluciones o suspensiones, o pueden prepararse en la forma de supositorios que contienen la sustancia activa en mezcla con una base grasa neutra, o cápsulas rectales de gelatina que contienen la sustancia activa en mezcla con aceite vegetal o aceite de parafina. Preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen desde alrededor de 0.2% a alrededor de 20% en peso de la sustancia activa descrita en esta solicitud, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilen glicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y carboximetilcelulosa como agente espesante, u otros excipientes conocidos por la persona experta en el arte.

Soluciones para aplicaciones parenterales mediante inyección pueden prepararse en una solución acuosa de una sal farmacéuticamente aceptable, soluble en agua, de la sustancia activa, preferiblemente en una concentración de desde 0.5% a alrededor de 10% en peso. Estas soluciones pueden contener además agentes estabilizantes y/o agentes amortiguadores y, convenientemente, pueden proveerse en varias ampollas de unidad farmacéutica. El uso y administración a un paciente a tratarse en la clínica serán fácilmente evidentes a una persona de habilidad ordinaria en el arte.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos de la presente invención pueden aplicarse en la forma de una solución, polvo seco o suspensión. La administración puede tener lugar mediante un envase aerosol de bomba que se exprime o bombea por el paciente, o mediante una presentación de dispersión de un aerosol de un envase presurizado, o un nebulizador, con el uso de un propelente apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse mediante un inhalador

68

de polvo seco, o bien como un polvo finamente dividido en combinación con una sustancia portadora (por ejemplo, un sacárido) o bien como microesferas. El inhalador, atomizador de bomba o atomizador de aerosol puede ser de dosis única o de dosis múltiple. La dosificación puede controlarse mediante una válvula que suministra una cantidad medida de compuesto activo.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también en una formulación de liberación controlada. Los compuestos se liberan a la velocidad requerida para mantener una actividad farmacológica constante durante un período de tiempo deseado. Tales presentaciones farmacéuticas permiten suministrar al cuerpo un medicamento durante un período predeterminado de tiempo y mantener así niveles de medicamento en el rango terapéutico durante períodos más prolongados de tiempo que las formulaciones convencionales no controladas. Los compuestos pueden formularse igualmente en formulaciones de liberación controlada, que es liberación del compuesto activo que se persigue. Por ejemplo, la liberación del compuesto puede limitarse a una región específica del sistema digestivo mediante la sensibilidad al pH de la formulación. Tales formulaciones son bien conocidas por las personas expertas en el arte.

Dependiendo del trastorno, el paciente a tratar y la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables. La posología dependerá igualmente de la relación de potencia a capacidad de absorción y la frecuencia de la vía de administración. Tales dosis pueden administrarse una vez, dos o tres o más veces diariamente. Los compuestos de esta invención pueden administrarse a sujetos en dosis que varían desde 0.01 mg a 500 mg por kilogramo de peso corporal al día, aunque ocurrirán necesariamente variaciones dependiendo del peso, sexo y condición del sujeto bajo tratamiento, el estado patológico que se está tratando y la vía particular de la administración elegida. No obstante, un nivel de dosificación que está en el rango de desde 0.1 mg a 10 mg por kilogramo de

89

peso corporal al día, dosificación única o dividida, se emplea muy deseablemente en humanos para el tratamiento de enfermedades. Alternativamente, el nivel de dosificación es tal que se obtiene una concentración sérica de entre 0.1 nM a 10 µM del compuesto.

Cualquier fórmula o nombre químico indicado en esta solicitud implica la inclusión de todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y racemato, y sus mezclas en cualquier relación. Los diferentes isómeros pueden obtenerse por métodos estándar bien conocidos por las personas expertas en el arte, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionaria. Por ejemplo, mezclas cis/trans pueden separarse en los estereoisómeros individuales mediante síntesis estereoselectiva. Enantiómeros o diastereómeros pueden aislarse mediante separación de sus mezclas, por ejemplo mediante cristalización fraccionaria, resolución o HPLC. Alternativamente, la separación puede facilitarse mediante derivación con un reactivo quiral. Estereoisómeros pueden prepararse mediante síntesis estereoselectiva a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros bajo condiciones que no ocasionen la pérdida de la integridad estereoquímica. Todos los estereoisómeros se incluyen en el ámbito de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse en cualquier nivel de pureza por métodos estándar y la purificación puede obtenerse por medios convencionales conocidos por los expertos en el arte, tales como destilación, recristalización y cromatografía.

La invención se ilustra aún más en los ejemplos que siguen, los cuales, de ninguna manera, pretenden limitar el ámbito de la invención.

### **Ejemplo 1**

4-[3-FLUORO-S-(METILSULFONIL)FENIL]-1-PROPILPIPERIDINA

70

A una solución de 4-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]piperidina (0.5 g, 1.94 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se agregó carbonato de potasio (0.53 g, 3.83 mmol) y 1-yodopropano (0.189 ml, 1.94 mmol) y la mezcla se calentó con irradiación microondas durante 20 mm a 150 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (50 ml). El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml) y las fases orgánicas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo/metanol, 1:1) para producir el compuesto del título (0.27 g, 46%). La amina se convirtió en la sal de ácido clorhídrico y se recrystalizó de etanol/éter dietílico: M.p. 187-189 °C. MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 299 (M+, 3), 271 (15), 270 (bp), 147 (5) 133 (5).

**Ejemplo 2:****1-ETIL-4-[3-FLUORO-5-(METILSULFONIL)FENIL]PIPERIDINA**

Preparación de acuerdo con el Ejemplo 1: 4-[3-Fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]piperidina (0.4 g, 1.55 mmol), acetonitrilo (5 ml), carbonato de potasio (0.42 g, 3.0 mmol), 1-yodoetano (0.147 ml, 1.55 mmol). Rendimiento: 0.28 g (63 %). La amina se convirtió en la sal de ácido clorhídrico y se recrystalizó de etanol/éter dietílico: M. p. 176-178 °C. MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 285 (M+, 15), 284 (16), 271 (16), 270 (bp), 84 (15).

Las síntesis de intermedios utilizados en los Ejemplos anteriores se describen en las siguientes preparaciones.

**Preparación 1:****1-BROMO-3-FLUORO-5-(METILTIO)BENCENO**

A una solución de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (5.0 g, 25.9 mmol) en dimetilformamida (40 ml) se agregó tiometilato de sodio (1.81 g, 25.9 mmol), y la mezcla se calentó a 150 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100

ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron *in vacuo* para obtener el compuesto puro del título (3.84 g). MS  $m/z$  (intensidad relativa, 70 eV) 222 ( $M^+$ , 100), 220 ( $M^+$ , 100), 189 (49), 187 (50), 126 (75).

### Preparación 2:

#### *TERC*-BUTIL 4-[3-FLUORO-5-(METILTIO)FENIL]-4-HIDROXIPIPERIDIN-1-CARBOXILATO

A una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-(metiltio)benceno (3.7 g, 16.7 mmol) en éter dietílico seco (100 ml), bajo nitrógeno, a  $-78^\circ\text{C}$  se agregó gota a gota *n*-butil litio (2.5 M en hexano, 6.7 ml, 16.7 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  y luego se llevó a  $-20^\circ\text{C}$  durante 2 minutos y se volvió a enfriar a  $-78^\circ\text{C}$ . A la mezcla resultante a  $-78^\circ\text{C}$ , se agregó gota a gota una solución de 4-Boc-1-piperidona (3.3 g, 16.7 mmol) en éter dietílico seco (50 ml). La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 10 minutos y luego se llevó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de columna instantánea (isooctano/acetato de etilo 2: 1) para producir el compuesto del título (3.76 g). MS  $m/z$  (intensidad relativa, 70 eV) 341 ( $M^+$ , 7), 285 (11), 241 (11), 196 (4), 57 (bp).

### Preparación 3:

#### *TERC*-BUTIL-4-[3-FLUORO-S-(METILSULFONIL)FENIL]-HIDROXIPIPERIDIN-1-CARBOXILATO

A una solución de *terc*-butil 4-[3-fluoro-5-(metiltio)fenil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (3.66 g, 10.6 mmol) en tetracloruro de carbono (13 ml), acetonitrilo (13 ml) y agua (26 ml) se agregó periodato de sodio (6.8g, 31.8 mmol) y tricloruro de rutenio (3 mg, 0.05 mol%), y la mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se agregó agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las fases

72

orgánicas combinadas se secaron y se concentraron *in vacuo* para obtener el compuesto puro del título (3.3 g). MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 373 ( $M^+$ , 0), 273 (25), 255 (74), 133 (28), 56 (bp).

**Preparación 4:****4-[3-FLUORO-5-(METILSULFONIL)FENIL]-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA**

Una mezcla de *tert*-butil 4-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (3.3 g, 8.8 mmol) y ácido polifosfórico (20 ml) se calentó a 120°C durante 3 horas. La mezcla se vertió en hielo y se basificó con 5 M hidróxido de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron ( $MgSO_4$ ), se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía de columna instantánea (metanol /acetato de etilo 1:1) para producir el compuesto del título (2.02 g). MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 255 ( $M^+$ , bp), 254 (50), 251 (87), 172 (87), 146 (53).

**Preparación 5:****4-[3-FLUORO-5-(METILSULFONIL)FENIL]PIPERIDINA**

Una mezcla de 4-[3-fluoro-5-(metilsulfonil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2.02 g, 7.9 mmol), paladio sobre carbón (0.56 g) y ácido fórmico (1.9 ml) en alcohol isopropílico (60 ml) se hidrogenó a 50 psi durante 24 horas bajo hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un relleno de celita y el filtrado se concentró y se evaporó a sequedad para producir 1.66 g de producto crudo. MS m/z (intensidad relativa, 70 eV) 257 ( $M^+$ , bp), 256 (80), 133 (21), 69 (25) 56 (99).

Las siguientes pruebas se utilizaron para la evaluación de los compuestos de acuerdo con la invención.

M

Prueba *in vivo*: Comportamiento

La actividad conductual se midió usando ocho monitores de actividad Digiscan (RXYZM (16) TAO, Omnitech Electronics, Columbus, OH, USA), conectados a un analizador Omnitech Digiscan y un computador Apple Macintosh equipado con una tarjeta de interfaz digital (NB DIO-24, National Instruments, USA). Cada monitor de actividad consistía de un marco metálico cuadrado (WxL 40x40 cm) equipado con sensores photobeam. Durante las mediciones de la actividad conductual, se puso una rata en una jaula acrílica transparente (WxLxH, 40x40x30 cm) la cual, a su vez, se puso en el monitor de actividad. Cada monitor de actividad estaba equipado con tres hileras de sensores photobeam infrarrojos, cada hilera conformada por 16 sensores. Dos hileras se pusieron a lo largo la parte frontal y lateral del piso de la jaula, en un ángulo de 90°, y la tercera hilera se situó 10 cm encima del piso para medir la actividad vertical. Los sensores photobeam se espaciaron 2.5 cm uno de otro. Cada monitor de actividad se adaptó en una caja con sonido idéntico y atenuación de luz con una débil luz doméstica y un ventilador.

El soporte lógico/el software de computador se escribió usando programación orientada a objetos (LabVIEW®, National instruments, Austin, TX, USA).

Los datos conductuales de cada monitor de actividad, que representaban la posición (centro horizontal de gravedad y actividad vertical) del animal en cada momento, se registraron con una frecuencia de muestreo de 25 Hz y se recolectaron usando una aplicación LABView™ escrita a la medida ("*a custom written LABView™ application*"). Los datos de cada sesión de registro se almacenaron y analizaron con respecto a la distancia recorrida. Cada sesión de registro conductual duró 60 minutos, comenzando aproximadamente 4 minutos después de la inyección del compuesto de prueba. Se aplicaron procedimientos similares de registro conductual para ratas no tratadas con medicamento y ratas pre-tratadas con medicamento.

Las ratas pre-tratadas con d-anfetamina recibieron una dosis de 1.5 mg/kg i.p., diez (10) minutos antes de la sesión de registro en el monitor de actividad. Las ratas pre-tratadas con MK-801 recibieron una dosis de 0.7 mg/kg i.p., noventa (90) minutos antes de la sesión de registro en el monitor de actividad. Los resultados se presentan como conteos/60 minutos, o conteos/30 minutos, en unidades arbitrarias de duración. Las comparaciones estadísticas se llevaron a cabo usando la prueba *t* de Student versus el grupo de control. En los animales pre-tratados con MK-801 o anfetamina, las comparaciones estadísticas se hicieron versus los controles MK801 o d-anfetamina, respectivamente.

Los valores  $ED_{50}$  para la reducción de hiper-locomoción inducida por anfetamina se calculan mediante ajuste de curvas. Para la mayoría de los compuestos, la evaluación se basa en 16 animales pre-tratados con anfetamina en el rango de dosis 0, 11, 33 y 100  $\mu\text{mol/kg}$  s.c. en un solo experimento, con dosis complementarias en experimentos separados. Los cálculos se basan en la distancia durante los últimos 45 minutos de una hora de medición. Las distancias se normalizaron a control de anfetamina y se ajustaron por el método de mínimos cuadrados a la función "End-(End-Control)/(1+(dose/ $ED_{50}$ )<sup>slope</sup>)<sup>n</sup>". Los cuatro parámetros se ajustan con las restricciones:  $ED_{50} > 0$ ,  $0.5 < \text{Slope} < 3$ ,  $\text{End} > 0\%$  del control. La calcular los niveles de confianza de los parámetros, el ajuste se repite 100 veces con una ponderación de cuadrados aleatoria, uniformemente distribuida (0 a 1) para cada valor de medición. Los rangos  $ED_{50}$  presentados cubren 95% de estos valores.

#### Prueba *in vivo*: Neuroquímica

Luego de las sesiones de actividad conductual, las ratas se decapitaron y sus cerebros se extrajeron rápidamente y se pusieron en una caja de Petri helada. El prosencéfalo límbico, el cuerpo estriado, el córtex frontal y las restantes partes hemisféricas de cada rata se diseccionaron y se congelaron.

25

Cada parte del cerebro se analizó posteriormente con respecto a su contenido de monoaminas y sus metabolitos.

Las sustancias transmisoras monoamina (NA (noradrenalina), DA (dopamina), 5-HT (serotonina)) así como su amina (NM (normetanefrina), 3-MT (3-metoxitiramina)) y los metabolitos de ácido (DOPAC (ácido 3,4-dihidroxifenilacético), 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético), HVA (ácido homovanílico)) se cuantifican en homogenados del tejido cerebral mediante separaciones HPLC y detección electroquímica.

El método analítico se basa en dos separaciones cromatográficas dedicadas para aminas o ácidos. Dos sistemas cromatográficos comparten un autoinyector común con una válvula de 10 puertos y dos bucles de muestreo para inyección simultánea en los dos sistemas. Ambos sistemas están equipados con una columna de fase inversa (Luna C18(2), dp 3  $\mu$ m, 50\*2mm i.d., Phenomenex) y la detección electroquímica se realiza con dos potenciales en electrodos de carbón vítreo (MF-1000, Bioanalytical Systems, Inc.). Mediante una conexión T, la columna efluente se pasa a la celda de detección o desecho. Esto se logra por dos válvulas solenoides, que bloquean o la salida de desecho o detector. No permitiendo que el frente cromatográfico alcance el detector, se logran unas mejores condiciones de detección. La fase móvil acuosa (0.4 ml/min) para el sistema ácido contiene ácido cítrico 14 mM, citrato de sodio 10 mM, MeOH 15% (v/v) y EDTA 0.1 mM. Los potenciales de detección relativos a la referencia Ag/AgCl son 0.45 y 0.60V. La fase móvil acuosa de emparejamiento de iones (0.5 ml/min) para el sistema amina contiene ácido cítrico 5 mM, citrato de sodio 10 mM, MeOH 9% (v/v), MeCN 10.5% (v/v), ácido decanosulfónico 0.45 mM, y EDTA 0.1 mM. Los potenciales de detección relativos a la referencia Ag/AgCl son 0.45 y 0.65V.

26

### Prueba *in vivo*: Biodisponibilidad Oral

Se realizan experimentos 24 horas después de la implantación de catéteres arteriales y venosos. El compuesto de prueba se administra oralmente con 12.5  $\mu\text{mol/kg}$  o por vía intravenosa con 5  $\mu\text{mol/kg}$  usando los catéteres venosos,  $n=3$  por grupo. A continuación se toman muestras de sangre arterial durante ocho horas a los 0, 3, 9, 27, 60, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos después de la administración del compuesto de prueba. La biodisponibilidad oral se calculó como la razón de la AUC (área bajo la curva), obtenida luego de la administración oral, sobre la AUC, obtenida luego de la administración intravenosa para cada rata. El parámetro AUC se calculó de acuerdo con lo siguiente: AUC: el área bajo la concentración plasmática versus la curva de tiempo desde el tiempo cero a la última concentración medida (Clast), calculada por el método trapezoidal log/lineal.

Los niveles del compuesto de prueba se miden mediante espectrometría de masa-cromatografía líquida (LC-MS). (Hewlett-Packard 1100MSD Series). El módulo incluye un sistema de bombeo cuaternario, un desgasificador de vacío, dispositivo automático de muestras termostatzado, un compartimento de columna termostatzado, un detector con arreglo de diodos y una cámara de aspersión API-ES. El manejo de datos se realizó con un sistema HP ChemStation rev. A.06.03. Configuraciones del instrumento: MSD mode: Selected ion monitoring (SIM) MSD polarity: Positiv Gas temp: 350 °C Drying gas: 13,0 l/mm Nebulizer gas: 50 psig Capillary voltage: 5000 V Fragmentor voltage: 70 V Analytical column: Zorbax eclipse XDB-C8 (4.6\*150 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) a 20°C. La fase móvil fue ácido acético (0.03%) (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B). La velocidad de flujo de la fase móvil fue 0.8 ml/minutos. La elución se inició con 12% del disolvente B isocrático durante 4,5 minutos, luego aumentando linealmente a 60% durante 4,5 minutos.

27

Procedimiento de Extracción: Muestras de plasma (0.25-0.5 ml) se diluyeron con agua a 1 ml, y se agregaron 60 pmol (100 µl) de estándar interno (-)-OSU6241. Se ajustó el pH a 11 mediante la adición de 25 µl de carbonato de sodio acuoso saturado. Luego de mezclar, las muestras se extrajeron con 4 ml de diclorometano agitando durante 20 minutos. Luego de la centrifugación la capa orgánica se transfirió a un tubo más pequeño y se evaporó a sequedad bajo un chorro de nitrógeno. Seguidamente el residuo se disolvió en 120 µl de fase móvil (ácido acético (0.03%); acetonitrilo, 95:5) para análisis LC-MS (10 µl inyectados). El ión selectivo ( $MH^+$ ) se monitoreó para cada Ejemplo, y  $MH^+$  296 para (-)-OSU6241 ([3-[3-(etilsulfonil)fenil]-1-propilpiperidina]).

Se prepara una curva estándar en el rango de 1-500 pmol agregando cantidades apropiadas de compuesto de prueba a muestras de plasma de calibración.

Prueba *in vitro*: Estabilidad metabólica en microsomas de hígado de rata

Microsomas de hígado de rata se aislaron como se describe por Forlin (1980) *Effects of Clophen A50, 3-methylcholantrene, pregnenolone-16 $\alpha$ -carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, salmo gairdneri, of different age and sex*. Se agregó Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430, con modificaciones menores por ejemplo 3 mL/g de hígado de un amortiguador 0.1 M Na/K\*PO<sub>4</sub> con 0.15 M KCl, pH 7.4, (amortiguador 1) antes de la homogeneización, el homogenado se centrifugó durante 20 minutos en vez de 15, el sobrenadante se ultracentrifugó con 100.000 g en lugar de 105.000 g y el sedimento celular de la ultracentrifugación se re-suspendió en 1 mL/g de hígado de 20% v/v 87% glicerol en el amortiguador 1.

1 µL de 0.2 o 1 mM de sustancia de prueba diluida en agua y 10 µL 20 mg/mL de microsomas de hígado de rata se mezclaron con 149 µL 37°C amortiguador 1 y la reacción se inició por la adición de 40 µL 4.1 mg/mL

NADPH. Luego de 0 ó 15 minutos de incubación a 37°C en un bloque calefactor (LAB-LINE, MULTI-BLOK Heater o lab4you, agitador TS-100 Thermo a 700 rpm), la reacción se detuvo por la adición de 100 µL de acetonitrilo puro. Entonces se retiró la precipitación de proteína rechazando el sedimento celular luego de la centrifugación con 10.000 g durante 10 minutos (Heraeus, Biofuge fresco) en 4°C. El compuesto de prueba se analizó usando HPLC-MS (Hewlett-Packard 1100MSD Series) con una columna Zorbax SB-C18 (2.1\*150 mm, 5 µm) usando 0.03% ácido fórmico y acetonitrilo como fase móvil (gradiente) en un Zorbax Eclipse XDB-C18 (3\*75 mm, 3.5µm) usando 0.03% ácido acético y acetonitrilo como fase móvil (gradiente). La renovación en 15 minutos se calculó como la fracción de compuesto de prueba eliminada después de 15 minutos, expresada en porcentaje de niveles a 0 minutos, es decir  $100 * [\text{compuesto de prueba concentrado con concentraciones en 0 minutos} - \text{concentración en 15 minutos}] / \text{concentración en 0 minutos}$ .

La preparación de microsomas de hígado se realizó como se describe en Förlin (1980). Los protocolos para incubación con microsomas de hígado se proveen en Crespi & Stresser (2000), y Renwick et al., (2001).

Crespi C L, y DM Stresser (2000). Detección fluorométrica selectiva del metabolismo basado en interacciones medicamento – medicamento, J. Pharm. Tox. Meth. 44. 325-331

Förlin L. (1980) Efectos de clofeno A50, 3-metilcolantreno, pregnenolona-16αq-carbonitrilo y fenobarbital sobre el sistema monooxigenasa, dependiente de citocromo P-450, de microsomas hepáticos en la trucha arco iris, salmo gairdneri, de diferente edad y sexo. Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430

77

Renwick, AB et al. (2001). Metabolismo de 2,5-bis(trifluorometil)-7-benciloxi-4-trifluorometilcumarina por isoformas CYP hepáticas humanas: evidencia de selectividad por CYP3A4. *Xenobiotica* 31(4) : 187-204

#### Afinidad hERG

La evaluación de la afinidad hERG mediante ICE™ rápido se llevó a cabo por Quintiles Limited, Research Avenue South, Henot-Watt University Research Park, Riccarton Edinburgh, Scotland. Rapid ICE™ (Electrofisiología de canales iónicos rápidos) es un análisis patch-clamp automatizado utilizando el sistema PatchXpress 7000A (Axon Instruments). Rapid ICE™ evalúa el efecto de sustancias de prueba sobre la corriente de cola hERG registrada de células HEK293, transfectadas en forma estable con hERG cDNA. Se ha demostrado que los compuestos, que inhiben la corriente hERG, prolongan el potencial de acción cardíaca y, por consiguiente, el intervalo QT en el hombre.

HERG.T.HEK (células HEK293 transfectadas de manera estable con hERG cDNA) se obtuvieron de la Universidad de Wisconsin. Estas células se mantuvieron en almacenamiento criógeno en Quintiles y se mantuvieron asimismo en cultivo. Las células se mantienen continuamente y se subcultivan usando medio esencial mínimo suplementado con 10% de suero fetal bovino, 1% aminoácidos no esenciales, 1% piruvato de sodio y 0.4 mg/ml geneticina. Para uso en estudios Rapid ICE™, 4 ml de las células se ponen en tubos Falcon con una densidad de  $2.5 \times 10^5$  /ml. Los tubos Falcon se almacenan en un incubador gasificado (5% CO<sub>2</sub>) humidificado a 37°C y las células se usan en el término de 2.5 horas del almacenamiento. Justo antes de la experimentación estas células se centrifugan a 1.000 rpm durante 1 minuto, se decanta el sobrenadante y las células se resuspenden en 150 µl de la solución de baño en un tubo Eppendorf de 1.5 ml.

El sistema PatchXpress se ceba con soluciones intracelulares (pipeta) y extracelulares (baño) apropiadas antes de conducir un estudio. Un SealChip<sup>TM</sup> de 16 pocillos (Sealchip16, Aviva Biosciences Corp) se carga en el sistema y se ceba antes de preparar las células en la suspensión de la solución de baño. El Eppendorf con las células se pone en la posición designada y se inicia el procedimiento con la trituración y dispersión de las células en cada pocillo (cámara de registro) del SealChip<sup>TM</sup>. El sistema PatchXpress sigue los principios generales de la fijación convencional de célula entera: Se forma un sello de alta resistencia entre el electrodo de parche y una célula individual, la membrana sobre la punta del electrodo se rompe y se establece la configuración fijación-parche de la célula entera. Si se juzga que la calidad de la célula es baja, el experimento puede darse por terminado en este punto si es necesario y el proceso se repite en otro SealChip<sup>TM</sup>.

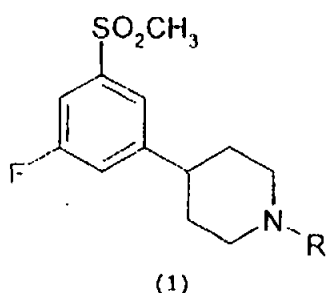
Una vez se ha logrado un parche estable, se inicia el registro en el modo *voltage-clamp*, con la célula fijada inicialmente en -80 mV. El perfil de voltaje estándar es el siguiente: Paso de -80 mV a -50 mV durante 200 mseg, +20 mV durante 4.8 seg, paso a -50 mV durante 5 seg, luego paso al potencial de sujeción de -80 mV. El paso de -80 mV al comando de prueba (+20 mV) resulta en una corriente externa (es decir, la corriente fluye fuera de la célula) y el paso del comando de prueba (+20 mV) a -50 mV resulta en la corriente de cola (la corriente de cola representa la desactivación de la corriente en el tiempo). Se extraen los valores de la corriente. Cada valor representa la corriente promedio registrada de 4 pulsos secuenciales de voltaje. Para cada célula se determinan los efectos de la sustancia de prueba calculando la corriente residual (% control), comparada con el pre-tratamiento con vehículo.

Se calcula un valor IC<sub>50</sub> (μM), u otro marcador de potencia, de la relación concentración - respuesta.

81

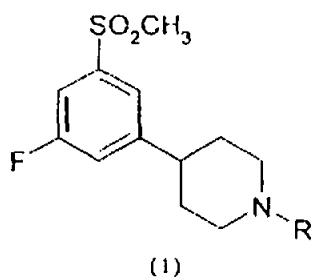
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1:



en donde R se selecciona del grupo conformado por C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilos y alilo; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R se selecciona del grupo conformado por n-propilo y etilo.
3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, seleccionado del grupo conformado por:
- 1-etil-4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]piperidina  
4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina  
1-alil-4-[3-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]piperidina
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.
5. Uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula 1:



en donde R se selecciona del grupo conformado por C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilos y alilo; o su sal farmacéuticamente aceptable en la fabricación de preparaciones farmacéuticamente activas para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.

6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R se selecciona del grupo conformado por *n*-propilo y etilo.
7. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y una o más sustancias portadoras o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de trastornos del movimiento, seleccionada del grupo conformado por enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, discinesias (incluidas discinesias inducidas por L-DOPA), distonías, contracciones nerviosas (tics), temblor y enfermedad de Huntington.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo conformado por psicosis y alucinaciones yatrógenas y no yatrógenas.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo conformado por esquizofrenia y trastornos esquizofreniformes y trastorno bipolar.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo conformado por trastornos de ansiedad y estado de ánimo, depresión y enfermedad obsesivo-compulsiva.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de trastornos de desarrollo neuronal seleccionados del grupo conformado por trastornos del espectro de autismo, ADHD, parálisis cerebral, síndrome de Gilles de la Tourette y trastornos neurodegenerativos seleccionados del grupo conformado por demencia y deterioro cognitivo relacionado con la edad.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo conformado por trastornos del sueño, trastornos sexuales, trastornos alimenticios, obesidad y cefaleas y demás dolores en enfermedades caracterizadas por un tono muscular incrementado.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para la mejora de funciones motoras, funciones cognitivas y alteraciones emocionales relacionadas, y luego de lesión cerebral inducida por causas traumáticas, inflamatorias, infecciosas, neoplásicas, vasculares, hipóxicas o metabólicas, o lesión cerebral inducida por reacciones tóxicas a químicos exógenos, en donde los químicos exógenos se seleccionan del grupo conformado por sustancias de abuso, compuestos farmacéuticos, toxinas ambientales.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para tratamiento de un trastorno relacionado con drogadicción.

51

17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer o trastornos relacionados con demencia.
18. Método para tratar trastornos del sistema nervioso central administrando una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto, de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, a un mamífero, incluido un ser humano, que sufre de tal trastorno del sistema nervioso central.
19. Método de acuerdo con la reivindicación 18, para tratar un trastorno definido en una o más de las reivindicaciones 7-17.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

45

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

## WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/EP2006/009866

International filing date (day/month/year)  
12.10.2006

Priority date (day/month/year)  
13.10.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. C07D211/24 A61K31/445 A61P25/00

Applicant  
A. CARLSSON RESEARCH AB

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Johnson, Claire

Telephone No. +49 89 2399-8287



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/EP2006/009866

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

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:
    - ☐ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:
    - ☐ on paper
    - ☐ in electronic form
  - c. time of filing/furnishing:
    - ☐ contained in the international application as filed.
    - ☐ filed together with the international application in electronic form.
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.  
PCT/EP2006/009866

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 18,19

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 18,19 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

**see separate sheet**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

☐ See Supplemental Box for further details

2/8

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/EP2006/009866

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

|                               |             |      |
|-------------------------------|-------------|------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-19 |
|                               | No: Claims  |      |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-19 |
|                               | No: Claims  |      |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-17 |
|                               | No: Claims  |      |

2. Citations and explanations

see separate sheet

**Box No. VI Certain documents cited**

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

**III. Non-establishment of opinion**

Claims 18 and 19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

**V. Reasoned statement**

Reference is made to the following documents:

D1: WO01/46146

**Novelty**

D1 discloses a general formula (1) overlapping with present formula (1). However, as this document does not disclose any specific examples or preferred subgroups having a 3-fluoro-5-methylsulfonylphenyl ring, the present compounds may be considered a novel selection of D1.

Claims 1-19 fulfil the requirements of Article 33(2) PCT.

**Inventive step**

The compounds of D1 are modulators of dopamine transmission, useful in the treatment of CNS diseases. The technical problem underlying the present application appears to be the provision of dopamine modulators having unexpected advantages over the compounds of D1. Representative compounds of the invention have been shown, in addition to their dopamine modulation activity, to have a significantly lower affinity at the HERG channel than specific compounds of D1 (see p. 8). This is an advantageous property, as inhibition of the HERG channel can induce cardiac side effects (see p. 14). This improved side effect profile is not obvious from D1.

Claims 1-19 fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

**Industrial applicability**

Claims 1-17 fulfil the requirements of Article 33(4) PCT.

No unified criteria exist in the PCT Contracting States for assessing whether present claims 18 and 19 are industrially applicable. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. For example, the EPO does not consider claims to the

90

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2006/009866

use of a compound in medical treatment to be industrially applicable, but allows claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**VI. Certain documents cited**

WO2006/040156 was published on 20.4.06 and claims priority of 13.10.04. This document discloses compounds of a general formula VI overlapping with present formula 1 and a specific compound (example 13) falling within the scope of present claims 1-3.

# PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

41

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference  
(if desired) (12 characters maximum) P17230PC00

**Box No. I TITLE OF INVENTION**

NEW DISUBSTITUTED PHENYL-PIPERIDINES AS MODULATORS OF DOPAMINE  
NEUROTRANSMISSION.

**Box No. II APPLICANT**

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

A. CARLSSON RESEARCH AB  
Arvid Wallgrens Backe 20  
S-413 46 Göteborg  
Sweden

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

SE

State (that is, country) of residence:

SE

This person is applicant  
for the purposes of:

☐ all designated  
States

☒ all designated States except  
the United States of America

☐ the United States  
of America only

☐ the States indicated in  
the Supplemental Box

**Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)**

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SONESSON, Clas  
Ängslyckan 20  
S-427 34 Billdal  
Sweden

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is  
marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

SE

State (that is, country) of residence:

SE

This person is applicant  
for the purposes of:

☐ all designated  
States

☐ all designated States except  
the United States of America

☒ the United States  
of America only

☐ the States indicated in  
the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

**Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf  
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common  
representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

VALEA AB  
Lindholmspiren 5  
SE-417 56 Göteborg  
Sweden

Telephone No.

+46 31 507700

Facsimile No.

+46 31 7790640

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

# Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection  
☐ JP Japan is not designated for any kind of national protection  
☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection  
☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these States).

# Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

| Filing date<br>of earlier application<br>(day/month/year) | Number<br>of earlier application | Where earlier application is:                        |                                           |                                                |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                                           |                                  | national application:<br>country or Member<br>of WTO | regional application:*<br>regional Office | international application:<br>receiving Office |
| item (1)<br>13-10-2005                                    | 0502254-6                        | SE                                                   |                                           |                                                |
| item (2)                                                  |                                  |                                                      |                                           |                                                |
| item (3)                                                  |                                  |                                                      |                                           |                                                |

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

\* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

# Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA / EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

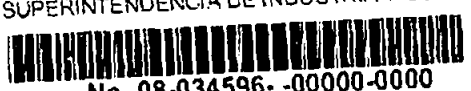
Date (day/month/year)      Number      Country (or regional Office)  
13-10-2005      ITS/SE05/00589      SE

# Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

|                                             |                                                                                                                                      | Number of<br>declarations |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (i)   | Declaration as to the identity of the inventor                                                                                       | :                         |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (ii)  | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent             | :                         |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | :                         |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (iv)  | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)                               | :                         |
| <input type="checkbox"/> Box No. VIII (v)   | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty                                                       | :                         |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-034596-00000-0000

Fecha: 2008-04-07 16:34:27 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI  
Act. 41 PRESENTACION Folios: 92

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Eduar Narro  
Firma Responsable

Fecha 07 ABR. 2008

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [Info@slc.gov.co](mailto:Info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

94

REPUBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 8 34596           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2006/009866 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 13/05/2008        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 6285              |

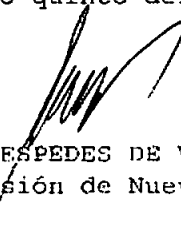
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se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

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

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el ileno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

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

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 16 MAYO 2008  
adpall